

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Recombinant interferon bèta-1b* 250 microgram (8,0 miljoen IE) per ml na reconstitutie.

Betaferon bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) recombinant interferon bèta-1b per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

* geproduceerd met behulp van een genetisch gemodificeerde stam van *Escherichia coli*.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Steriel wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Betaferon is geïndiceerd voor de behandeling van

- patiënten met een eenmalig demyeliniserend voorval met een actief ontstekingsproces dat ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te verantwoorden, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een hoog risico hebben om klinisch definitieve multiple sclerose te ontwikkelen (zie rubriek 5.1).
- patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose en twee of meer recidieven gedurende de laatste twee jaar.
- patiënten met secundair progressieve multiple sclerose bij wie de ziekte aantoonbaar actief is, dat wil zeggen recidiveert.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Betaferon dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts die met de behandeling van de ziekte vertrouwd is.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Betaferon bedraagt 250 microgram (8,0 miljoen IE), die in 1 ml van de gereconstitueerde oplossing zit (zie rubriek 6.6), en die om de dag subcutaan moet worden ingespoten.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen formele klinische studies of farmacokinetische studies uitgevoerd bij kinderen of adolescenten. Beperkte gepubliceerde gegevens suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten tussen 12 en 16 jaar die om de dag subcutaan Betaferon 8,0 miljoen IE kregen toegediend lijkt op het profiel dat bij volwassenen is waargenomen. Er is geen informatie over het gebruik van Betaferon bij kinderen jonger dan 12 jaar. Betaferon dient daarom niet bij deze populatie te worden gebruikt.

In het algemeen wordt bij aanvang van de behandeling dosistitratie aanbevolen.

Gestart dient te worden met 62,5 microgram (0,25 ml) subcutaan om de dag, langzaam verhoogd naar een dosis van 250 microgram (1,0 ml) om de dag (zie tabel A). De titratieperiode kan worden aangepast indien een significante ongewenste reactie optreedt. Voor een adequate werkzaamheid, dient een dosis van 250 microgram (1,0 ml) om de dag te worden bereikt.

Een titratieverpakking bestaande uit vier driestuksverpakkingen is beschikbaar voor de titratieperiode en de aanvankelijke behandeling van de patiënt met Betaferon. Deze verpakking dekt de behoefte van de patiënt voor de eerste 12 injecties. De driestuksverpakkingen worden geaccentueerd door verschillende kleuren (zie rubriek 6.5).

Tabel A: Schema voor dosistitratie*

behandeldag	dosis	volume
1, 3, 5	62,5 microgram	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgram	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgram	0,75 ml
19, 21, 23 e.v.	250 microgram	1,0 ml

* De titratieperiode kan worden aangepast, als een significante ongewenste reactie optreedt.

De optimale dosis is nog niet volledig opgehelderd.

Momenteel is het niet bekend hoe lang de patiënt behandeld moet worden. Uit gecontroleerd klinisch onderzoek zijn over maximaal 5 jaar follow-up-gegevens afkomstig over patiënten met relapsing-remitting MS en over maximaal 3 jaar over patiënten met secundair progressieve MS. Voor relapsing-remitting MS, is effectiviteit voor de eerste twee jaar aangetoond. De beschikbare gegevens voor de extra 3 jaar wijzen op een aanhoudende werkzaamheid van de behandeling met Betaferon gedurende de gehele periode.

Voor patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multipale sclerose, was de progressie naar klinisch definitieve multipale sclerose significant vertraagd gedurende een periode van vijf jaar.

De behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose bij wie zich minder dan 2 recidieven in de voorafgaande 2 jaar hebben voorgedaan of bij patiënten met secundair progressieve multipale sclerose bij wie de ziekte in de voorgaande 2 jaar niet actief geweest is.

Indien de patiënt niet reageert, b.v. als er gedurende 6 maanden een constante progressie op de 'expanded disability status scale' (EDSS) optreedt, of behandeling met ten minste 3 ACTH- of corticosteroïdkuren gedurende een periode van één jaar noodzakelijk is ondanks de Betaferon-therapie, dient de behandeling met Betaferon te worden gestaakt.

Wijze van toediening

Voor subcutane injectie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon bèta humane albumine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Patiënten met gedecompenseerde leverziekte (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuunsysteemaandoeningen

De toediening van cytokinen aan patiënten met een reeds bestaande monoklonale gammopathie is in verband gebracht met de ontwikkeling van systemisch capillaire-lek-syndroom met shock-achtige symptomen en fatale afloop.

Maagdarmstelselaandoeningen

In zeldzame gevallen werd pancreatitis waargenomen bij gebruik van Betaferon, vaak gepaard gaand met hypertriglyceridemie.

Zenuwstelselaandoeningen

Betaferon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met vroegere of actuele depressieve stoornissen en in het bijzonder bij patiënten met zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.3). Depressie en zelfmoordgedachten zijn bekend om in toenemende mate voor te komen bij de multipele sclerose populatie en in associatie met interferon gebruik. Patiënten die met Betaferon worden behandeld dienen te worden aangeraden elk symptoom van depressie en/of zelfmoordgedachten onmiddellijk aan de voorschrijvende arts te melden. Patiënten die een depressie vertonen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Betaferon en dienen passend te worden behandeld. Staken van de behandeling met Betaferon dient te worden overwogen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.8).

Betaferon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie en bij patiënten die behandeld worden met anti-epileptica, in het bijzonder bij die patiënten waar de epilepsie niet voldoende onder controle is met anti-epileptica (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Dit product bevat humaan albumine en daarom brengt het een mogelijk risico van overdracht van virusziekten met zich mee. Een risico van het overbrengen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob kan niet worden uitgesloten.

Laboratoriumonderzoek

Het verdient aanbeveling bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierdisfunctie regelmatig of wanneer klinisch geïndiceerd schildklierfunctietests te verrichten.

Behalve de onderzoeken die normaalgesproken nodig zijn voor de controle van patiënten met multipele sclerose, worden ook voorafgaand aan het starten met de behandeling en met een regelmatige interval na starten met de behandeling met Betaferon, en daarna periodiek bij het ontbreken van klinische symptomen de volgende onderzoeken aanbevolen: volledig bloedbeeld en differentiële witte bloedceltellingen, trombocytentelling en bloedchemie, inclusief leverfunctie (bv. AST (ASAT), ALT (ALAT) en gamma-GT).

Voor patiënten met anemie, trombocytopenie, leukopenie (alleen of in enige combinatie) kan een intensievere controle van het volledige bloedbeeld, met differentiële en trombocytentellingen noodzakelijk zijn. Patiënten die neutropenie ontwikkelen, moeten zorgvuldig worden bewaakt op het ontwikkelen van koorts of een infectie. Er zijn meldingen geweest van trombocytopenie, met sluipende dalingen van het aantal trombocyten.

Lever- en galaandoeningen

Asymptomatische verhogingen van serumtransaminases, in de meeste gevallen licht van aard en van korte duur, kwamen zeer vaak voor bij patiënten die tijdens klinisch onderzoek met Betaferon werden behandeld. Net als bij andere bèta interferonen is in zeldzame gevallen ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen van leverfalen, gemeld bij patiënten die met Betaferon worden behandeld. De ernstigste gevallen kwamen dikwijls voor bij patiënten die aan andere geneesmiddelen of stoffen

waren blootgesteld waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met hepatotoxiciteit of in aanwezigheid van comorbide, medische aandoeningen (bijvoorbeeld een metastaserende, maligne ziekte, ernstige infectie en sepsis, alcoholmisbruik).

De patiënt moet worden geobserveerd op tekenen van leverbeschadiging. Het optreden van verhogingen van serumtransaminases zou moeten leiden tot nauwkeurige begeleiding en onderzoek. Staken van de therapie met Betaferon moet worden overwogen indien de waarden significant stijgen of indien ze met klinische symptomen zoals geelzucht in verband zijn gebracht. Indien er geen klinische aanwijzingen zijn dat de lever beschadigd is en als de leverenzymen genormaliseerd zijn, kan overwogen worden opnieuw met de behandeling te beginnen. De leverfuncties dienen in dit geval regelmatig te worden gecontroleerd.

Nier- en urinewegaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden en zorgvuldige controle moet worden overwogen bij het toedienen van interferon bèta aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Nefrotisch syndroom

Gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën, waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), minimal change disease (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGP) zijn gemeld gedurende behandeling met interferon-bèta-producten. Gevallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen voorkomen na vele jaren van behandeling met interferon-bèta. Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen, zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie, wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Bij nefrotisch syndroom is een snelle behandeling vereist en het stopzetten van de behandeling met Betaferon dient te worden overwogen.

Hartaandoeningen

Betaferon dient eveneens voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening. Patiënten met reeds bestaande ernstige hartziekten, zoals decompensatio cordis, coronairlijden of aritmie, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering van hun hartaandoening, met name tijdens het starten van de behandeling met Betaferon.

Hoewel Betaferon geen bekende direct-werkende cardiale toxiciteit heeft, kunnen symptomen van het griepachtig syndroom die samenhangen met bèta-interferonen voor patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte belastend zijn. Tijdens de postmarketing-periode zijn zeer zelden meldingen ontvangen van een verslechtering van de cardiale toestand bij patiënten met een reeds bestaande ernstige hartziekte die tijdelijk in verband wordt gebracht met de start van behandeling met Betaferon.

In zeldzame gevallen is cardiomyopathie gerapporteerd. Als dit optreedt en er een relatie met Betaferon wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Trombotische microangiopathie (TMA) en hemolytische anemie (HA)

Bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Bovendien zijn er bij interferon bèta-producten gevallen gemeld van HA die niet geassocieerd zijn met TMA, waaronder immuun-HA. Er zijn levensbedreigende en fatale gevallen gemeld. Gevallen van TMA en/of HA zijn gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen enkele weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta optreden. Als TMA en/of HA wordt gediagnosticeerd en een relatie met Betaferon wordt vermoed, is een snelle behandeling vereist (waarbij in het geval van TMA plasmawisseling moet worden overwogen) en wordt onmiddellijk staken van Betaferon aanbevolen.

Overgevoelighedsreacties

Er kunnen ernstige overgevoelighedsreacties (zeldzame maar ernstige acute bijwerkingen zoals bronchospasme, anafylaxie en urticaria) optreden. Als de bijwerkingen ernstig zijn, moet de behandeling met Betaferon worden gestaakt en moet de juiste medische interventie plaatsvinden.

Reacties injectieplaats

Reacties op de injectieplaats, waaronder infectie op de injectieplaats en necrose op de injectieplaats, zijn gemeld bij patiënten die Betaferon gebruiken (zie rubriek 4.8). Necrose op de injectieplaats kan omvangrijk zijn, en zowel de spierfascie als het vetweefsel kunnen erbij betrokken zijn en daarom kan dit littekenvorming tot gevolg hebben. In zeldzame gevallen kan débridement en, nog minder vaak, een huidtransplantatie noodzakelijk zijn en de genezing kan tot 6 maanden duren.

Als de patiënt een huidbeschadiging opmerkt, die kan samenhangen met zwelling of afvoer van vocht van de injectieplaats, moet de patiënt het advies krijgen zijn/haar arts te raadplegen voordat de injecties met Betaferon worden gecontinueerd.

Als de patiënt meerdere laesies heeft, moet er worden gestopt met Betaferon totdat genezing is opgetreden. Patiënten met een enkele laesie kunnen doorgaan met het gebruik van Betaferon mits de necrose niet te uitgebreid is, omdat bij sommige patiënten tijdens het gebruik van Betaferon genezing van de necrose op de injectieplaats is opgetreden.

Om het risico van infectie en necrose op de injectieplaats te minimaliseren, moet patiënten worden geadviseerd:

- een aseptische injectietechniek te gebruiken
- de injectieplaatsen bij elke dosis af te wisselen

De incidentie van injectieplaatsreacties kan verlaagd worden door het gebruik van een autoinjector. In het kernonderzoek van patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multipale sclerose werd bij de meeste patiënten een autoinjector gebruikt. Er werden in dit onderzoek minder vaak injectieplaatsreacties en necrose waargenomen dan in de andere kernonderzoeken.

De procedure voor het zelf toedienen door de patiënt moet periodiek worden beoordeeld, met name als er reacties op de injectieplaats zijn opgetreden.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten bestaat het gevaar van immunogeniciteit. In gecontroleerd klinisch onderzoek werden elke 3 maanden serummonsters verzameld voor het controleren op de ontwikkeling van antilichamen tegen Betaferon.

In de verschillende gecontroleerde klinische onderzoeken in relapsing-remitting multipale sclerose en secundair progressieve multipale sclerose ontwikkelde zich in het serum van tussen 23% en 41% van de patiënten een voor interferon bèta-1b neutraliserende activiteit, bevestigd door op zijn minst twee opeenvolgende positieve titers; van deze patiënten veranderde dit bij tussen 43% en 55% in een stabiele antilichaam-negatieve toestand (op basis van twee opeenvolgende negatieve titers) in de aansluitende observatieperiode van de onderscheiden studies.

Het ontstaan van neutraliserende activiteit tijdens deze onderzoeken is geassocieerd met een vermindering van de klinische werkzaamheid uitsluitend met betrekking tot de recidiefactiviteit. Sommige analyses duiden er op dat dit effect bij patiënten met hoge titers neutraliserende activiteit groter zou kunnen zijn.

In het onderzoek bij patiënten met een eenmalig klinisch voorval wijzend op multipale sclerose werd ten minste eenmaal neutraliserende activiteit waargenomen, gemeten om de 6 maanden, bij 32% van de patiënten (89) die direct met Betaferon waren behandeld; hiervan keerde 60% (53) terug naar de negatieve status gebaseerd op de laatst beschikbare evaluatie binnen de periode van 5 jaar. In deze periode werd de ontwikkeling van neutraliserende activiteit gerelateerd aan een significante toename

van nieuwe, actieve laesies en T2 laesievolume bij magnetic resonance imaging. Dit bleek echter niet gerelateerd te zijn aan een vermindering in klinische werkzaamheid (wat betreft tijd tot klinisch definitieve multiple sclerose (CDMS), tijd tot bevestigde EDSS progressie en het aantal recidieven).

Er zijn geen nieuwe ongewenste voorvallen in verband gebracht met de ontwikkeling van de neutraliserende activiteit.

Er is *in vitro* aangetoond dat er een kruisreactie optreedt tussen Betaferon en natuurlijk interferon bèta. Er is echter geen *in vivo* onderzoek gedaan en de klinische relevantie is niet duidelijk.

Er is weinig bekend over patiënten die een neutraliserende activiteit hebben ontwikkeld en de Betaferon-behandeling hebben afgemaakt.

De beslissing om de behandeling voort te zetten of te staken moet gebaseerd zijn op alle aspecten van de ziektestatus van de patiënt in plaats van alleen op de status van de neutraliserende activiteit.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Het effect van het om de dag toedienen van 250 microgram (8,0 miljoen IE) Betaferon op het geneesmiddelenmetabolisme van patiënten met multiple sclerose is onbekend. Corticosteroïd- of ACTH-behandeling van recidieven gedurende een periode tot 28 dagen, werd goed verdragen door patiënten die Betaferon kregen toegediend.

Vanwege het gebrek aan klinische ervaring bij patiënten met multiple sclerose wordt het gebruik van Betaferon samen met andere immunomodulatoren dan corticosteroïden of ACTH niet aangeraden.

Er is gerapporteerd dat interferonen de activiteit van levercytochroom P450-afhankelijke enzymen verminderen bij mens en dier. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer interferon bèta-1b wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die grotendeels van het levercytochroom P450-systeem afhankelijk zijn voor hun klaring, b.v. anti-epileptica. Bij comedatie die een effect heeft op het hematopoëtisch systeem, dient men extra voorzichtigheid te betrachten.

Er is geen onderzoek naar interacties met anti-epileptica uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) uit interferon bèta registers, nationale registers en postmarketingervaring laat geen verhoogd risico zien op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan interferon bèta voorafgaand aan de conceptie of blootstelling tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De duur van blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onduidelijk, omdat gegevens werden verzameld toen het gebruik van interferon bèta gecontra-indiceerd was tijdens de zwangerschap, en de behandeling waarschijnlijk werd onderbroken toen de zwangerschap werd vastgesteld en/of bevestigd. Er is zeer beperkte ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester.

Op basis van diergegevens (zie rubriek 5.3) is er een mogelijk verhoogd risico op spontane abortus. Het risico van spontane abortussen bij zwangere vrouwen die aan interferon bèta worden blootgesteld,

kan op basis van de momenteel beschikbare gegevens niet adequaat worden geëvalueerd, maar de gegevens wijzen niet op een verhoogd risico tot dusver.

Indien klinisch noodzakelijk, kan het gebruik van Betaferon tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Beperkt beschikbare informatie over de overdracht van interferon bèta-1b in de moedermelk, samen met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon bèta, wijst er op dat de niveaus van interferon bèta-1b uitgescheiden in moedermelk verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten verwacht op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt.

Betaferon kan gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen die in verband gebracht worden met het gebruik van Betaferon kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij daarvoor gevoelige patiënten beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij aanvang van de behandeling zijn bijwerkingen gebruikelijk maar in het algemeen nemen ze af bij verdere behandeling. De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn een griepachtig symptoomcomplex (koorts, rillingen, gewrichtspijn, malaise, transpireren, hoofdpijn of spierpijn), wat voornamelijk het gevolg is van de farmacologische werking van het geneesmiddel, en reacties op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats traden frequent op na toediening van Betaferon. Roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn, overgevoeligheid, infectie, necrose en niet-specifieke bijwerkingen werden significant in verband gebracht met behandeling met 250 microgram (8,0 miljoen IE) Betaferon.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld, zijn onder andere trombotische microangiopathie (TMA) en hemolytische anemie (HA).

In het algemeen wordt in het begin van de behandeling dosistitratie geadviseerd om de tolerantie voor Betaferon te verhogen (zie rubriek 4.2). Griepachtige symptomen kunnen ook worden verminderd door de toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. De incidentie van injectieplaatsreacties kan verlaagd worden door het gebruik van een autoinjector.

Tabel met bijwerkingen

De volgende lijst bijwerkingen is gebaseerd op meldingen uit klinische studies en uit de postmarketing surveillance (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$)) van Betaferon gebruik.

De meest toepasselijke MedDRA term wordt gebruikt om een bepaalde reactie te beschrijven en zijn synoniemen en verwante aandoeningen.

Tabel 1: Bijwerkingen gebaseerd op rapporten van klinische onderzoeken en geïdentificeerd tijdens postmarketing surveillance (frequenties – waar bekend – berekend op basis van gepoolde klinische studiedata)

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Lymfo- cytenaan- taldaling ($< 1.500/\text{mm}^3$) ^e , Witte bloedcel- lenaantal daling ($< 3000/\text{mm}^3$) ^e , Absolute neutrofie- lenaantal daling ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e	Lymfadenopathie, Anemie	Trombocytopenie	Trombotische microangiopathie ^d waaronder trombotische trombocyto- penische purpura/ hemolytisch uremisch syndroom ^b	Hemolytische anemie ^{a, d}
Immuunsysteem- aandoeningen				Anafylactische reacties	Capillaire-lek- syndroom bij reeds bestaande monoklonale gammopathie ^a
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie		Hyperthyreoïdie, Gestoorde schildklierfunctie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Gewichtstoename, Gewichtsafname	Verhoogde bloedtriglyceriden	Anorexie ^a	
Psychische stoornissen		Verwardheid	Zelfmoordpoging (zie ook rubriek 4.4), Emotionele labiliteit		Depressie, Angst
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, Slapeloos- heid		Convulsie		Duizeligheid
Hartaandoeningen		Tachycardie		Cardiomyopathie ^a	Palpitatie
Bloedvataandoe- ningen		Hypertensie			Vasodilatatie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspnoe		Bronchospasme ^a	Pulmonale arteriële hypertensie ^c
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Buikpijn			Pancreatitis	Misselijkheid, Braken, Diarree

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Alanine amino- transferase verhoogd (ALAT > 5 maal basislijn) ^e	Aspartaat aminotransferase stijging (ASAT > 5 maal basislijn) ^e , Verhoogd bloed bilirubine	Verhoogd gamma- glutamyltransfe- rase, Hepatitis	Leverbeschadi- ging, Leverfalen ^a	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Uitslag, Huidaan- doening	Urticaria, Pruritus, Alopecia	Huidverkleuring		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie, Hyperto- nie, Artralgie				Drug-induced lupus erythematosus
Nier- en urineweg- aandoeningen	Aandrang		Nefrotisch syndroom, Glomerulosclerose (zie rubriek 4.4) ^{a, b}		
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen		Menorragie, Impotentie, Metrorragie			Menstruatie- stoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Reactie injectie- plaats (diverse typen ^f), Griepach- tige symp- tomen (complex ^g) , Pijn, Koorts, Rillingen, Perifeer oedeem, Asthenie	Necrose injectieplaats, Pijn op de borst, Malaise			Transpireren

^a Bijwerkingen alleen afkomstig van postmarketing.

^b Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4).

^c Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

^d levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld.

^e laboratoriumafwijking

^f Reactie injectieplaats (diverse typen) omvat alle bijwerkingen die optreden op de injectieplaats (behalve necrose op de injectieplaats), bijv. de volgende termen: atrofie op de injectieplaats, oedeem op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, overgevoeligheid op de injectieplaats, infectie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, massa op de injectieplaats, pijn en reactie op de injectieplaats.

^g Griepachtige symptomencomplex duidt op griepsyndroom en/of een combinatie van ten minste twee bijwerkingen van koorts, rillingen, myalgie, malaise, zweten.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Interferon bèta-1b is zonder ernstige bijwerkingen die de vitale functies zouden kunnen aantasten, toegediend bij volwassen kankerpatiënten in afzonderlijke doses tot wel 5.500 microgram (176 miljoen IE) intraveneus, drie maal per week.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytokinen, interferonen,
ATC-code: L03 AB 08

Werkingsmechanisme

Interferonen behoren tot de familie der cytokinen; dit zijn natuurlijk voorkomende eiwitten. Interferonen hebben een molecuulgewicht variërend van 15.000 tot 21.000 Dalton. Men heeft drie hoofdklassen interferonen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Interferon alfa, interferon bèta en interferon gamma vertonen overlappende, doch van elkaar verschillende, biologische activiteiten. De activiteiten van interferon bèta-1b zijn soortgebonden, derhalve is de meest relevante farmacologische informatie verkregen uit studies van humane celkweken of uit humane *in-vivo*-studies.

Van interferon bèta-1b is aangetoond dat het zowel antivirale als immunoregulatorische eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme van interferon bèta-1b bij multiple sclerose is niet geheel bekend. Het is echter bekend dat de biologische responsemodificerende eigenschappen van interferon bèta-1b worden gemedieerd door middel van de interacties met specifieke celreceptoren die aanwezig zijn op het humane celoppervlak. De binding van interferon bèta-1b aan deze receptoren induceert de expressie van een aantal genproducten, waarvan gedacht wordt dat ze de mediators zijn van de biologische activiteit van interferon bèta-1b. Een aantal van deze producten is aangetoond in serum en cellulaire fracties van bloed dat werd afgenomen bij patiënten die met interferon bèta-1b werden behandeld. Interferon bèta-1b vermindert de bindingsaffiniteit en bevordert de internalisatie en degradatie van de interferon-gamma-receptor. Interferon bèta-1b bevordert tevens de suppressoractiviteit van de perifere mononucleaire bloedcellen.

Er is geen afzonderlijk onderzoek verricht naar de invloed van Betaferon op het cardiovasculair systeem, het ademhalingsstelsel en de functie van endocriene organen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

RR-MS

Er werd één gecontroleerde klinische trial met Betaferon uitgevoerd bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose die zonder hulp konden lopen (EDSS-uitgangswaarde 0 tot 5,5). Bij de patiënten die Betaferon kregen toegediend bleken de frequentie (30%) en de ernst van de klinische recidieven af te nemen, alsmede het aantal opnamen vanwege de ziekte. Bovendien nam de duur van het recidievrije interval toe. Er is geen bewijs dat Betaferon effect heeft op de duur van de recidieven of op de symptomen tussen de recidieven in en er is geen significant effect gezien op de ziekteprogressie bij relapsing-remitting multiple sclerose.

SP-MS

Er zijn twee gecontroleerde klinische trials uitgevoerd met Betaferon waar in totaal 1.657 patiënten met secundair progressieve multiple sclerose betrokken waren (EDSS-uitgangswaarde 3 tot 6,5, dat wil zeggen dat de patiënten konden lopen). Matig zieke patiënten en patiënten die niet konden lopen werden niet in de studie opgenomen. De twee onderzoeken leverden inconsistente resultaten op voor de primaire eindpunt tijd tot bevestigde progressie, dat een vertraging van de invaliditeitsprogressie weergeeft:

In een van de twee onderzoeken werd een statistisch significante verlenging van de tijd tot invaliditeitsprogressie aangetoond (hazard ratio = 0,69; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,55; 0,86), $p=0,0010$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 31% door Betaferon) en van de tijd tot rolstoelafhankelijkheid (hazard ratio = 0,61; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,44; 0,85), $p=0,0036$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 39% door Betaferon) bij patiënten die Betaferon kregen toegediend. Dit effect bleef gedurende de observatieperiode van maximaal 33 maanden bestaan. Het behandel-effect trad op bij patiënten op alle onderzochte invaliditeitsniveaus en onafhankelijk van recidiefactiviteit.

In de tweede Betaferon-trial naar secundair progressieve multiple sclerose werd geen verlenging van de tijd tot invaliditeitsprogressie waargenomen. Er is bewijs dat de totale ziekteactiviteit van de bij dit onderzoek betrokken patiënten lager was dan in het andere onderzoek naar secundair progressieve multiple sclerose.

In een retrospectieve meta-analyse van de gegevens van beide onderzoeken werd een totaal behandel-effect gevonden dat statistisch significant was ($p=0,0076$; 8,0 miljoen IE Betaferon versus alle placebopatiënten).

Uit retrospectieve analyses van subgroepen bleek dat bij patiënten met ziekteactiviteit voor aanvang van de behandeling de kans op een behandel-effect op de invaliditeitsprogressie het grootst is [hazard ratio 0,72; 95% betrouwbaarheidsinterval (0,59; 0,88), $p=0,0011$, wat overeenkomt met een risicoreductie van 28% door Betaferon bij patiënten met recidieven of een uitgesproken EDSS-progressie, 8,0 miljoen IE Betaferon versus alle placebopatiënten]. Uit deze retrospectieve subgroepanalyses kwamen gegevens naar voren die er op duiden dat zowel recidieven als uitgesproken EDSS-progressie (EDSS >1 punt of >0,5 punt voor EDSS ≥ 6 in de voorgaande twee jaar) gebruikt kunnen worden om patiënten met ziekteactiviteit te identificeren.

In beide trials werd bij patiënten met secundair progressieve multiple sclerose die Betaferon kregen toegediend een reductie van de frequentie (30%) van klinische recidieven aangetoond. Er is geen bewijs dat Betaferon effect heeft op de duur van de recidieven.

Eenmalig demyeliniserend voorval wijzend op MS

Een gecontroleerde klinische trial met Betaferon werd uitgevoerd bij patiënten met een eenmalig klinisch voorval en MRI kenmerken die wijzen op multiple sclerose (ten minste twee klinisch stille laesies op de T2-gewogen MRI). Patiënten met monofocale of multifocale aanvang van de ziekte werden ingesloten (d.w.z. patiënten met klinisch bewijs voor respectievelijk een enkele of ten minste twee laesies van het centraal zenuwstelsel). Elke andere ziekte dan multiple sclerose die de tekenen en symptomen van de patiënt beter verklaarde moest worden uitgesloten. Deze studie kende 2 fasen: een placebo-gecontroleerde fase gevolgd door een vooraf vastgelegde follow-up fase. De placebo-gecontroleerde fase duurde 2 jaar of minder indien de patiënt klinisch definitieve multiple sclerose (CDMS) ontwikkelde. Na de placebo-gecontroleerde fase werden patiënten opgenomen in een vooraf vastgelegde follow-up fase met Betaferon om de effecten te evalueren van directe versus vertraagde start van Betaferonbehandeling, waarbij patiënten die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar Betaferon (“direct behandelde groep”) vergeleken werden met patiënten die in eerste instantie gerandomiseerd waren naar placebo (“vertraagd behandelde groep”). Patiënten en onderzoekers bleven geblindeerd voor de aanvankelijk toegekende behandeling.

Tabel 2: Primaire werkzaamheidsresultaten van de BENEFIT en de BENEFIT follow-up studie

	Resultaten 2 jaar Placebo-gecontroleerde fase		Resultaten 3 jaar Open-label follow-up		Resultaten 5 jaar Open-label follow-up	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Direct Betaferon 250 mcg n=292	Vertraagd Betaferon 250 mcg n=176	Direct Betaferon 250 mcg n=292	Vertraagd Betaferon 250 mcg n=176
Aantal patiënten dat de fase van de trial afmaakte	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Primaire werkzaamheidsvariabelen						
Tijd tot CDMS						
Kaplan-Meier schattingen	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Risico vermindering	47% versus placebo		41% versus vertraagd Betaferon		37% versus vertraagd Betaferon	
Hazard ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval	HR = 0.53 [0.39, 0.73]		HR = 0.59 [0.42, 0.83]		HR = 0.63 [0.48, 0.83]	
log-rank test	p < 0.0001 Betaferon verlengde de tijd tot CDMS met 363 dagen, van 255 dagen in de placebogroep tot 618 dagen in de Betaferongroep (op basis van 25 percentielen)		p = 0.0011		p = 0.0027	
Tijd tot McDonald MS						
Kaplan-Meier schattingen	69%	85%	Geen primair eindpunt		Geen primair eindpunt	
Risico vermindering	43% versus placebo					
Hazard ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval	HR = 0.57 [0.46, 0.71]					
log-rank test	p < 0.00001					

	Resultaten 2 jaar Placebo-gecontroleerde fase		Resultaten 3 jaar Open-label follow-up		Resultaten 5 jaar Open-label follow-up	
	Betaferon 250 mcg	Placebo	Direct Betaferon 250 mcg	Vertraagd Betaferon 250 mcg	Direct Betaferon 250 mcg	Vertraagd Betaferon 250 mcg
	n=292	n=176	n=292	n=176	n=292	n=176
Aantal patiënten dat de fase van de trial afmaakte	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Primaire werkzaamheidsvariabelen						
Tijd tot bevestigde EDSS progressie						
Kaplan-Meier schattingen	Geen primair eindpunt		16%	24%	25%	29%
Risico vermindering			40% versus vertraagd Betaferon		24% versus vertraagd Betaferon	
Hazard ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval log-rank test			HR = 0.60 [0.39, 0.92] p = 0.022		HR = 0.76 [0.52, 1.11] p=0.177	

Tijdens de placebo-gecontroleerde fase vertraagde Betaferon de progressie van het eerste klinische voorval tot CDMS op een statistisch significante en klinisch betekenisvolle wijze. De robuustheid van het behandelingseffect werd ook aangetoond door de vertraging tot multipale sclerose volgens de McDonald criteria (Tabel 2).

Subgroepanalyses toonden, volgens basislijnfactoren, substantieel bewijs voor werkzaamheid voor wat betreft progressie naar CDMS in alle beoordeelde subgroepen. Het risico voor progressie naar CDMS binnen twee jaar was hoger bij monofocale patiënten met ten minste 9 T2 laesies of Gd-aankleuring bij hersen-MRI op de basislijn. Bij multifocale patiënten was het risico voor CDMS onafhankelijk van MRI-bevindingen op de basislijn. Deze patiënten hebben een hoog risico voor CDMS, vanwege de disseminatie van de ziekte zoals gestaafd door klinische bevindingen. Tot op heden is er geen heldere definitie van een hoog risico patiënt, hoewel een meer conservatieve benadering is het accepteren van ten minste negen T2 hyperintense laesies op de beginscan en ten minste een nieuwe T2 of een nieuwe Gd-aankleurende laesie op een follow-up scan die ten minste een maand na de beginscan is genomen. In elk geval dient de behandeling uitsluitend te worden gegeven aan patiënten geclassificeerd als hoog risico.

Therapie met Betaferon werd goed verdragen zoals de hoge voltooide onderzoeken aangeven (93% in de Betaferon groep). Ter verhoging van de tolerantie van Betaferon, werd dosistitratie toegepast en in het begin van het onderzoek werden niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen toegediend. Daarbij werd door het merendeel van de patiënten een autoinjector gebruikt.

In de open label follow-up fase was het behandelingseffect op CDMS nog steeds duidelijk na 3 en 5 jaar (Tabel 2), ook al werd de meerderheid van de patiënten van de placebogroep ten minste vanaf het tweede jaar toch met Betaferon behandeld. EDSS progressie (bevestigde toename van EDSS van ten minste een punt in vergelijking met baseline) was lager in de direct behandelde groep (Tabel 2, significant effect na 3 jaar, geen significant effect na 5 jaar). De meerderheid van patiënten in beide behandelingsgroepen had geen invaliditeitsprogressie gedurende de periode van 5 jaar. Robuust bewijs voor een gunstig effect op deze uitkomstparameter kon niet worden aangetoond bij 'directe'

behandeling. Er is geen voordeel gezien, toegeschreven aan directe behandeling met Betaferon, voor wat betreft de kwaliteit van het leven (zoals gemeten volgens FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

RR-MS, SP-MS en eenmalig demyeliniserend voorval wijzend op MS

Betaferon reduceerde in alle onderzoeken naar multipale sclerose effectief de ziekteactiviteit (acute ontstekingsverschijnselen in het centrale zenuwstelsel en permanente weefselveranderingen) zoals die met magnetic resonance imaging (MRI) werd gemeten. De relatie tussen de ziekteactiviteit van multipale sclerose zoals die met MRI wordt gemeten en het klinische resultaat is momenteel nog niet volledig duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Serumwaarden van Betaferon werden gecontroleerd bij patiënten en vrijwilligers met behulp van een niet geheel specifieke bio-assay. Maximale serumwaarden van ongeveer 40 IE/ml werden gevonden, 1-8 uur na subcutane injectie van 500 microgram (16,0 miljoen IE) interferon bèta-1b. Uit verscheidene onderzoeken konden de gemiddelde klaring en de halfwaardetijd van de dispositiefasen in het serum worden geschat op, respectievelijk, ten hoogste 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ en 5 uur.

Betaferon-injecties die om de dag worden gegeven, hebben geen verhoging van de serumwaarden tot gevolg en de farmacokinetiek lijkt geen verandering te ondergaan tijdens de behandeling.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend interferon bèta-1b is ongeveer 50%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen acute toxiciteitsstudies uitgevoerd. Aangezien knaagdieren niet reageren op humaan interferon bèta, werden studies met herhaalde toedieningen uitgevoerd bij resusapen. Men heeft een voorbijgaande hyperthermie waargenomen, evenals een significante toename van lymfocyten en een significante afname van trombocyten en gesegmenteerde neutrofielen.

Er zijn geen lange termijnstudies verricht. Voortplantingsstudies bij resusapen hebben een maternale toxiciteit en een toegenomen frequentie van spontane abortussen aan het licht gebracht, hetgeen resulteerde in prenatale mortaliteit. Er zijn geen misvormingen vastgesteld bij de overlevende dieren. Onderzoeken naar fertiliteit zijn niet uitgevoerd. Er is geen invloed waargenomen op de oestrogeencyclus van de aap. Ervaring met andere interferonen wijst op een potentieel risico van aantasting van de mannelijke en vrouwelijke fertiliteit.

In een eenvoudige genotoxiciteitsstudie (Ames test) is geen mutageen effect waargenomen. Carcinogenetische studies zijn niet uitgevoerd. Een *in vitro* celtransformatietest gaf geen aanwijzing voor een tumorinducerend effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon (met poeder voor oplossing voor injectie):

Humaan albumine

Mannitol

Oplosmiddel: (natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v)):

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan het bijgeleverde oplosmiddel dat vermeld is in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. Echter, de stabiliteit bij gebruik is gedurende 3 uur bij 2-8°C aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (met poeder voor oplossing voor injectie):

doorzichtige 3 ml injectieflacon (type I glas) met een butylrubber stop (type I) en een aluminium verzegeling en

Oplosmiddel (met natriumchloride-oplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v)):

voorgevulde 2,25 ml spuit (type I glas) met 1,2 ml oplosmiddel.

Verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 5 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking met 15 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking met 14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking met 12 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking voor 2 maanden met 2x14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking voor 3 maanden met 3x14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Verpakking voor 3 maanden met 3x15 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- Titratieverpakking voor dosistitratie met vier verschillend gekleurde en genummerde driestuksverpakkingen:
 - geel, met nummer “1” (behandeldagen 1, 3 en 5; 0,25-ml spuitmarkering),
 - rood, met nummer “2” (behandeldagen 7, 9 en 11; 0,5-ml spuitmarkering),
 - groen, met nummer “3” (behandeldagen 13, 15 en 17; 0,75-ml spuitmarkering),
 - blauw, met nummer “4” (behandeldagen 19, 21 en 23; 0,25, 0,5, 0,75 en 1-ml spuitmarkering).Iedere driestuksverpakking bevat 3 injectieflacons met poeder, 3 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 3 injectieflaconadapters met reeds vastgemaakte naald en 6 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Om gelyofiliseerd interferon bèta-1b te reconstitueren voor injectie, plaatst u de injectieflaconadapter met de reeds bevestigde naald op de injectieflacon. Plaats de voorgevulde spuit met oplosmiddel op de injectieflaconadapter en injecteer de 1,2 ml oplosmiddel (natriumchloride 5,4 mg/ml, (0,54% g/v)) in de injectieflacon met Betaferon. Het poeder volledig oplossen zonder schudden.

Trek na de reconstitutie 1,0 ml uit de injectieflacon op in de spuit om 250 microgram Betaferon toe te dienen. Trek voor de dosistitratie bij de start van de behandeling het respectievelijke volume op zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Verwijder voor het injecteren de injectieflacon met de injectieflaconadapter van de voorgevulde spuit. Betaferon kan ook worden toegediend met een geschikte autoinjector.

Controle vóór gebruik

Het gereconstitueerde product visueel controleren alvorens te gebruiken. Het gereconstitueerde product is kleurloos tot licht geel en licht glanzend tot glanzend.

Product dat deeltjes bevat of verkleurd is, niet gebruiken.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 1995
Datum van laatste verlenging: 31 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET MEERVOUDSVERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine en mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Meervoudsverpakking met 15 enkelstuksverpakkingen die elk bevatten:

Meervoudsverpakking met 5 enkelstuksverpakkingen die elk bevatten:

Meervoudsverpakking met 14 enkelstuksverpakkingen die elk bevatten:

Meervoudsverpakking met 12 enkelstuksverpakkingen die elk bevatten:

I. 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE).
Na reconstitutie bevat 1 ml 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b*.

II. 1 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel voor reconstitutie bevat natriumchloride-oplossing
5,4 mg/ml.

III. 1 injectieflaconadapter met naald + 2 alcoholdoekjes.

*Betaferon is zodanig samengesteld dat het een berekende overmaat van 20% bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD DOOS MET VERPAKKING VOOR MEERDERE MAANDEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine, mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking voor 3 maanden die 45 (3x15) enkelstuksverpakkingen bevat die elk bevatten:
Verpakking voor 3 maanden die 42 (3x14) enkelstuksverpakkingen bevat die elk bevatten:
Verpakking voor 2 maanden die 28 (2x14) enkelstuksverpakkingen bevat die elk bevatten:

- I. 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie** bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE).
Na reconstitutie bevat 1 ml 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b*.
- II. 1 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel voor reconstitutie** bevat natriumchloride-oplossing
5,4 mg/ml.
- III. 1 injectieflaconadapter met naald + 2 alcoholdoekjes.**

*Betaferon is zodanig samengesteld dat het een berekende overmaat van 20% bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS MET MEERVOUDSVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN VERPAKKING VOOR MEERDERE MAANDEN (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine, mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking met 15 enkelstuksverpakkingen, onderdeel van een verpakking voor 3 maanden met 45 (3 x 15) enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Verpakking met 14 enkelstuksverpakkingen, onderdeel van een verpakking voor 3 maanden met 42 (3 x 14) enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Verpakking met 14 enkelstuksverpakkingen, onderdeel van een verpakking voor 2 maanden met 28 (2 x 14) enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Elke enkelstuksverpakking bevat:

I. 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE).
Na reconstitutie bevat 1 ml 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b*.

II. 1 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel voor reconstitutie bevat natriumchloride-oplossing 5,4 mg/ml.

III. 1 injectieflaconadapter met naald + 2 alcoholdoekjes.

*Betaferon is zodanig samengesteld dat het een berekende overmaat van 20% bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET DE ENKELSTUKSVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN MEERVOUDSVERPAKKINGEN OF VERPAKKINGEN VOOR MEERDERE MAANDEN (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine, mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 15 enkelstuksverpakkingen.

Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 5 enkelstuksverpakkingen.

Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een verpakking met 15 enkelstuksverpakkingen in een verpakking voor 3 maanden met 3x15 enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 14 enkelstuksverpakkingen.

Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een verpakking met 14 enkelstuksverpakkingen in een verpakking voor 3 maanden met 3x14 enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 12 enkelstuksverpakkingen.

Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

Onderdeel van een verpakking met 14 enkelstuksverpakkingen in een verpakking voor 2 maanden met 2x14 enkelstuksverpakkingen. Enkelstuksverpakkingen worden niet apart verkocht.

1 injectieflacon met poeder: 300 microgram (9,6 miljoen IE) per injectieflacon. Na reconstitutie 250 microgram/ml (8,0 miljoen IE/ml) interferon bèta-1b.

1 voorgevulde spuit met 1,2 ml oplosmiddel: natriumchloride-oplossing 5,4 mg/ml,

1 injectieflaconadapter met naald + 2 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TITRATIEVERPAKKING MET 4X1 DRIESTUKSVERPAKKING (3 INJECTIEFLACONS/3 VOORGEVULDE SPUITEN), VOOR DE EERSTE 12 INJECTIES/BEHANDELDAGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine, mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

**Titratieverpakking
bevattende 4 driestuksverpakkingen, ieder met:**

- I. 3 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie**, ieder met 300 microgram (9,6 miljoen IE). Na reconstitutie bevat 1 ml 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b*.
- II. 3 Voorgevulde spuit met oplosmiddel voor reconstitutie**, ieder met 1,2 ml natriumchloride-oplossing 5,4 mg/ml.
- III. 3 injectieflaconadapters met naalden + 6 alcoholdoekjes.**

*Betaferon is zodanig samengesteld dat het een berekende overmaat van 20% bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/95/003/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Gebruik de gele driestuksverpakking Nr. 1 voor behandeldagen 1, 3 en 5
Gebruik de rode driestuksverpakking Nr. 2 voor behandeldagen 7, 9 en 11
Gebruik de groene driestuksverpakking Nr. 3 voor behandeldagen 13, 15 en 17
Gebruik de blauwe driestuksverpakking Nr. 4 voor behandeldagen 19, 21 en 23

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS MET DE DRIESTUKSVERPAKKING (3 INJECTIEFLACONS/3 VOORGEVULDE SPUITEN) ALS ONDERDEEL VAN DE TITRATIEVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat na reconstitutie 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: humaan albumine en mannitol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Driestuksverpakking 1
1^{ste} doseringsstap (0,25 ml) voor behandeldagen 1, 3, 5

Driestuksverpakking 2
2^{de} doseringsstap (0,5 ml) voor behandeldagen 7, 9, 11

Driestuksverpakking 3
3^{de} doseringsstap (0,75 ml) voor behandeldagen 13, 15, 17

Driestuksverpakking 4
4^{de} doseringsstap (1,0 ml) voor behandeldagen 19, 21, 23

Deel van een titratieverpakking. Wordt niet apart verkocht.

3 injectieflacons met poeder: 300 microgram (9,6 miljoen IE) per injectieflacon. Na reconstitutie 250 microgram/ml (8,0 miljoen IE/ml) interferon bèta-1b.

3 voorgevulde spuiten met 1,2 ml oplosmiddel: natriumchloride-oplossing 5,4 mg/ml,

3 injectieflaconadapters met naald + 6 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor subcutane injectie na reconstitutie met 1,2 ml oplosmiddel.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het wordt aanbevolen om het product direct te gebruiken na reconstitutie. De stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 3 uur bij 2-8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/95/003/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Geachte patiënt,

Driestuksverpakking 1 is ontworpen om u te helpen met het in gereedheid brengen van de eerste 3 injecties (dagen 1, 3 en 5).

Gebruik **al** het oplosmiddel in de spuit om het Betaferon poeder in de injectieflacon op te lossen.

Trek dan de oplossing op **tot aan de markering op de spuit:**

0,25 ml voor de eerste drie injecties (op dag 1, 3 en 5 van de behandeling).

Gooi de injectieflacon met de resterende oplossing weg.

Geachte patiënt,

Driestuksverpakking 2 is ontworpen om u te helpen met het in gereedheid brengen van de volgende 3 injecties (dagen 7, 9 en 11).

Gebruik **al** het oplosmiddel in de spuit om het Betaferon poeder in de injectieflacon op te lossen.

Trek dan de oplossing op **tot aan de markering op de spuit:**

0,5 ml voor de injecties op dag 7, 9 en 11 van de behandeling.

Gooi de injectieflacon met de resterende oplossing weg.

Geachte patiënt,

Driestuksverpakking 3 is ontworpen om u te helpen met het in gereedheid brengen van de volgende 3 injecties (dagen 13, 15 en 17).

Gebruik **al** het oplosmiddel in de spuit om het Betaferon poeder in de injectieflacon op te lossen.

Trek dan de oplossing op **tot aan de markering op de spuit:**

0,75 ml voor de injecties op dag 13, 15 en 17 van de behandeling.

Gooi de injectieflacon met de resterende oplossing weg.

Geachte patiënt,

Driestuksverpakking 4 is ontworpen om u te helpen met het in gereedheid brengen van de volgende 3 injecties (dagen 19, 21 en 23).

Gebruik **al** het oplosmiddel in de spuit om het Betaferon poeder in de injectieflacon op te lossen.

Trek dan de oplossing op **tot aan de 1,0 ml markering op de spuit:**

1,0 ml voor de injecties op dag 19, 21 en 23 van de behandeling.

Gooi de injectieflacon met de resterende oplossing weg.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Betaferon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP VOORGEVULDE SPUIT (OPLOSMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor reconstitutie van Betaferon
1,2 ml natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON (BETAFERON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Betaferon 250 microgram/ml, poeder voor oplossing voor injectie
interferon bèta-1b
Subcutaan gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie onmiddellijk gebruik aanbevolen. Stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor 3 uur bij 2-8°C.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 microgram (8,0 mln IE) per ml na reconstitutie

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Betaferon 250 microgram/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie interferon bèta-1b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Betaferon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Bijlage – Werkwijze voor zelfinjectie

1. Wat is Betaferon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Betaferon?

Betaferon is een type geneesmiddel dat bekend is als interferon en wordt gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose. Interferonen zijn eiwitten die door het lichaam worden gemaakt en die helpen bij het bestrijden van aanvallen op het immuunsysteem, zoals virale infecties.

Hoe werkt Betaferon?

Multiple sclerose (MS) is een langdurige aandoening waarbij het centrale zenuwstelsel (CZS) wordt aangetast, in het bijzonder de werking van de hersenen en het ruggenmerg. Bij MS vernietigt een ontsteking de beschermende schede (*myeline* genaamd) rond de zenuwen van het CZS waardoor de zenuwen niet meer naar behoren kunnen werken. Dit wordt *demyelinisatie* genoemd.

De precieze oorzaak van MS is onbekend. Men vermoedt dat een abnormale reactie van het immuunsysteem van het lichaam een belangrijke rol speelt in het proces waardoor het CZS wordt beschadigd.

De schade aan het CZS kan worden toegebracht tijdens een MS-aanval (*terugval*). Het kan tijdelijk invaliditeit veroorzaken, zoals moeilijkheden bij het lopen. De symptomen kunnen geheel of gedeeltelijk verdwijnen.

Van interferon bèta-1b is aangetoond dat het de reactie van het afweersysteem verandert en dat het helpt om de activiteit van de ziekte te verminderen.

Hoe helpt Betaferon uw ziekte te bestrijden?

Een eenmalig klinisch voorval dat wijst op een hoog risico op het ontwikkelen van multiple sclerose: Het is aangetoond dat Betaferon de progressie naar klinisch definitieve multiple sclerose vertraagt.

Relapsing-remitting multiple sclerose: Mensen met relapsing-remitting MS hebben incidentele aanvallen of terugvallen waarbij de symptomen duidelijk verergeren. Men heeft aangetoond dat

Betaferon het aantal aanvallen vermindert en ze minder ernstig maakt. Het vermindert ook het aantal ziektegerelateerde opnames in het ziekenhuis en verlengt de tijd tussen opeenvolgende terugvallen.

Secundaire progressieve multipale sclerose: In sommige gevallen ondervinden mensen met relapsing-remitting MS een verergering van hun symptomen, waardoor ze overgaan naar een andere vorm van MS, secundaire progressieve MS genaamd. In deze fase merken de patiënten dat ze steeds ernstiger gehandicapt raken, ongeacht het aantal terugvallen. Betaferon kan het aantal en de ernst van de aanvallen verminderen en de progressie van de invaliditeit vertragen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Betaferon is bestemd voor patiënten

- ▶ **die voor de eerste maal symptomen hebben gehad die wijzen op een hoog risico voor de ontwikkeling van multipale sclerose.** Uw arts zal andere oorzaken, die de symptomen zouden kunnen verklaren, uitsluiten voordat u behandeld wordt.
- ▶ **die lijden aan relapsing-remitting multipale sclerose, met minstens twee terugvallen binnen de laatste twee jaar.**
- ▶ **die lijden aan secundair progressieve multipale sclerose en bij wie de ziekte actief is zoals aangetoond door de terugvallen.**

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** (*overgevoelig*) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - **U lijdt aan een depressie en/of zelfmoordgedachten** (zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ en rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
 - **U heeft een ernstige leveraandoening** (zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’, ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ en rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- ▶ **Neem contact op met uw arts** als een van deze punten op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- **Als u monoklonale gammopathie hebt.** Dit is een aandoening van het immuunsysteem waarbij een afwijkend eiwit in het bloed wordt gevonden. Er kunnen zich problemen met de kleine bloedvaten (*haarvaten*) voordoen bij gebruik van geneesmiddelen zoals Betaferon (*systemisch capillaire-lek-syndroom*). Dit kan leiden tot shock (*collaps*) en kan zelfs fataal zijn.
- **Als u een depressie heeft gehad of zich depressief voelt, of als u in het verleden zelfmoordgedachten heeft gehad.** Uw arts zal u tijdens de behandeling nauwlettend controleren. Als uw depressie en/of zelfmoordgedachten ernstig zijn, zal Betaferon niet aan u worden voorgeschreven (zie ook ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).
- **Als u ooit epileptische aanvallen heeft gehad of als u geneesmiddelen neemt tegen epilepsie** (*anti-epileptica*), zal uw arts uw behandeling nauwlettend controleren (zie ook ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’ en rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- **Als u ernstige nierproblemen heeft,** kan uw arts tijdens de behandeling uw nierfunctie controleren.

Uw arts moet ook van de volgende punten op de hoogte worden **gebracht als u Betaferon gebruikt**:

- **Als u symptomen ervaart zoals jeuk over uw gehele lichaam, zwelling van uw gezicht en/of uw tong of plotselinge kortademigheid.** Dit kunnen symptomen zijn van een ernstige allergische reactie (*overgevoeligheid*), die levensbedreigend kan worden.
 - **Als u zich merkbaar verdrietiger of hopelozier voelt dan voor de behandeling met Betaferon, of als u gedachten over zelfmoord krijgt.** Als u een depressie krijgt terwijl u Betaferon gebruikt, kan een speciale behandeling nodig zijn en zal uw arts u tijdens de behandeling nauwgezet controleren en eventueel overwegen om uw behandeling stop te zetten. Als u lijdt aan een ernstige depressie en/of zelfmoordgedachten zal u niet worden behandeld met Betaferon (zie ook ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).
 - **Als u ongebruikelijke blauwe plekken opmerkt, overmatige bloedingen na een verwonding, of als u toch wel erg veel infecties oploopt.** Dit kunnen symptomen zijn van een daling van het aantal bloedcellen of van het aantal bloedplaatjes in uw bloed (cellen, die helpen bij de bloedstolling). Uw arts zal u hiervoor mogelijk extra moeten controleren.
 - **Als u uw eetlust verliest, vermoeid bent, zich ziek voelt (*misselijk*), herhaaldelijk moet overgeven, vooral wanneer u jeuk krijgt over het gehele lichaam, de huid of het wit van de ogen geel wordt of als u gemakkelijk blauwe plekken krijgt.** Deze symptomen kunnen wijzen op een leverprobleem. Er kwamen tijdens klinische studies veranderingen in de leverfunctiewaarden voor bij patiënten die werden behandeld met Betaferon. Zoals bij andere bèta-interferonen werd zelden ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen van leverfalen, gemeld bij patiënten die Betaferon namen. De meest ernstige gevallen werden gemeld bij patiënten die andere geneesmiddelen namen of die aandoeningen hadden die de lever kunnen aantasten (bv. alcoholmisbruik, ernstige infectie).
 - **Als u symptomen ervaart zoals een onregelmatige hartslag, zwelling, van de enkels of de benen bijvoorbeeld, of kortademigheid.** Dit kan wijzen op een aandoening van de hartspier (*cardiomyopathie*) die zelden werd gemeld bij patiënten die Betaferon gebruikten.
 - **Als u pijn in de buik voelt die uitstraalt naar de rug en/of als u zich misselijk voelt of koorts heeft.** Dit kan wijzen op een ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*), die werd gemeld bij gebruik van Betaferon. Dit gaat vaak samen met een verhoging van bepaalde bloedvetten (*triglyceriden*).
- **Stop met het gebruik van Betaferon en breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van deze punten ervaart.**

Overige punten om rekening mee te houden als u Betaferon gebruikt

- **Er zullen bloedonderzoeken moeten worden uitgevoerd** om het aantal bloedcellen, de samenstelling van het bloed en de leverenzymen te meten. Dit gebeurt **vóór u begint met het gebruik van Betaferon, regelmatig na het opstarten van de behandeling met Betaferon en met tussenperioden in de loop van de behandeling**, zelfs als u geen specifieke symptomen vertoont. Deze bloedonderzoeken worden uitgevoerd naast de onderzoeken die gewoonlijk worden uitgevoerd om uw MS te controleren.
- **Als u aan een hartaandoening lijdt, kunnen de griepachtige symptomen die vaak voorkomen bij het begin van de behandeling een extra belasting voor u betekenen.** Daarom moet men voorzichtig zijn bij het gebruik van Betaferon en zal uw arts controleren of uw hartaandoening niet erger wordt, met name tijdens het begin van de behandeling. Betaferon zelf heeft geen rechtstreekse invloed op het hart.

- **De werking van uw schildklier zal worden gecontroleerd** op regelmatige basis of wanneer uw arts het om andere redenen nodig vindt.
- **Betaferon bevat humaan albumine en vormt daardoor een potentieel risico op het overdragen van virale aandoeningen.** Het risico op overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) kan niet worden uitgesloten.
- **Tijdens de behandeling met Betaferon kan uw lichaam stoffen produceren die neutraliserende antistoffen worden genoemd** en die een reactie kunnen aangaan met Betaferon (*neutraliserende activiteit*). Het is nog niet duidelijk of deze neutraliserende antistoffen de effectiviteit van de behandeling verminderen. Neutraliserende antistoffen worden niet bij alle patiënten geproduceerd. Op dit ogenblik is het niet mogelijk om te voorspellen welke patiënten bij deze groep behoren.
- **Tijdens de behandeling met Betaferon kunnen nierproblemen, met inbegrip van littekenvorming (*glomerulosclerose*), optreden, die uw nierfunctie kunnen verminderen.** Uw arts kan tests uitvoeren om uw nierfunctie te controleren.
- **Tijdens uw behandeling kunnen er bloedstolsels ontstaan in de kleine bloedvaten.** Deze bloedstolsels kunnen uw nieren aantasten. Dit kan een aantal weken tot een aantal jaren na het starten met Betaferon gebeuren. Uw arts zal mogelijk uw bloeddruk, bloed (het aantal bloedplaatjes) en de functie van uw nieren willen controleren.
- **Tijdens uw behandeling kunt u last hebben van een bleke of een gele kleur in uw gezicht of donker gekleurde urine. U kunt daarbij ook last hebben van een ongewoon duizelig gevoel, zich snel moe voelen of moeite hebben met ademen.** Dit kunnen tekenen zijn van te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede). U kunt dit enkele weken tot jaren na het starten van Betaferon krijgen. Uw arts kan bloedtesten uitvoeren. Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Betaferon gebruikt.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de behandeling met Betaferon is het mogelijk dat u reacties op de injectieplaats ervaart.

De symptomen omvatten roodheid, zwelling, verkleuring van de huid, ontsteking, pijn en overgevoeligheid. Infectie rond de injectieplaats en afsterven van de huid en weefselbeschadiging (*necrose*) zijn minder vaak gemeld. Reacties op de injectieplaats komen gewoonlijk minder vaak voor na verloop van tijd.

Afsterven van huid en weefsel op de injectieplaats kan leiden tot littekenvorming. In ernstige gevallen moet de arts mogelijk lichaamsvreemd materiaal en dood weefsel verwijderen (*débridement*) en, minder vaak, is een huidtransplantatie noodzakelijk, waarbij de genezing kan oplopen tot 6 maanden.

Om het risico op reacties op de injectieplaats te verkleinen, zoals infectie of necrose, moet u:

- een steriele (*aseptische*) injectietechniek gebruiken,
- bij elke injectie de injectieplaats afwisselen (zie bijlage ‘Werkwijze voor zelfinjectie’, Deel II, in het tweede deel van deze bijsluiters).

Reacties op de injectieplaats komen minder vaak voor als u een auto-injector gebruikt en door injectieplaatsen af te wisselen. Uw arts of verpleegkundige kan u hierover inlichten.

Als u een huidbeschadiging opmerkt, die kan samenhangen met zwelling of het weglekken van vocht uit de injectieplaats:

- **Stop met de injecties met Betaferon en raadpleeg uw arts.**
- **Als u slechts één pijnlijke injectieplaats heeft (*laesie*) en de weefselbeschadiging (*necrose*) niet te uitgebreid is, mag u Betaferon verder gebruiken.**

- **Als u meer dan één pijnlijke injectieplaats heeft** (*meerdere laesies*) moet u het gebruik van Betaferon stopzetten tot uw huid genezen is.

Uw arts zal de manier waarop u uzelf injecteert regelmatig controleren, vooral indien u reacties heeft gehad op de injectieplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Er zijn echter enkele gegevens beschikbaar over kinderen en jongeren van 12 tot 16 jaar. Deze gegevens duiden erop dat het veiligheidsprofiel van deze leeftijdsgroep gelijk is aan dat van volwassenen bij gebruik van Betaferon 8,0 miljoen IE (= internationale eenheden) onderhuids om de dag. Er is geen informatie over het gebruik van Betaferon bij kinderen jonger dan 12 jaar. Daarom mag Betaferon bij deze leeftijdsgroep niet worden gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Betaferon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd om na te gaan of Betaferon invloed heeft op andere geneesmiddelen of door andere geneesmiddelen beïnvloed wordt.

Gebruik van Betaferon in combinatie met andere geneesmiddelen die de reactie van het immuunsysteem veranderen is niet aanbevolen, met uitzondering van ontstekingsremmende geneesmiddelen van het type *corticosteroiden* en *adrenocorticotroop hormoon (ACTH)*.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Betaferon wordt toegediend in combinatie met:

- **geneesmiddelen die een bepaald leverenzymstelsel** (bekend als het *cytochroom P450-systeem*) **nodig hebben** voor verwijdering uit het lichaam, bijvoorbeeld geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie (zoals fenytoïne).
- **geneesmiddelen die de aanmaak van bloedcellen beïnvloeden.**

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Betaferon wordt onderhuids ingespoten zodat niet wordt verwacht dat voedsel en drank die u consumeert enig effect zullen hebben op Betaferon.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er worden geen schadelijke effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt verwacht. Betaferon kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Betaferon kan bijwerkingen veroorzaken in het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Als u zeer gevoelig bent, kan uw vermogen om te rijden of om machines te bedienen hierdoor worden beïnvloed.

Betaferon bevat mannitol, humaan albumine en natrium

De hulpstoffen van Betaferon zijn

- kleine hoeveelheden mannitol, een natuurlijk voorkomende suiker, en humaan albumine, een eiwit.
- natrium - dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Wanneer u weet dat u allergisch (*overgevoelig*) bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel of als u dit wordt, dient u Betaferon niet te gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met Betaferon moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van multipale sclerose.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering is:

Om de dag (eenmaal in de twee dagen) 1,0 ml van de bereide Betaferon-oplossing (zie bijlage 'Werkwijze voor zelfinjectie' in het tweede deel van deze bijsluiter) ingespoten onder de huid (*subcutaan*). Dit is gelijk aan 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

Wanneer u de behandeling met Betaferon start, wordt Betaferon het beste verdragen door de dosis geleidelijk te verhogen, dat wil zeggen door te starten met slechts 0,25 ml van de medicatie en daarna te verhogen, na elke 3de injectie, eerst tot 0,5 ml, dan tot 0,75 ml en ten slotte uiteindelijk naar de volledige dosis (1 ml) Betaferon.

Uw arts kan samen met u beslissen om het tijdsinterval tussen de verhogingen van de dosis in, te veranderen, afhankelijk van de bijwerkingen die u aan het begin van de behandeling kunt ervaren. Om de dosis gemakkelijk te verhogen gedurende de eerste 12 injecties, kan aan u een speciale **titratieverpakking** worden gegeven. Deze titratieverpakking bevat vier verschillend gekleurde verpakkingen met speciaal gemarkeerde spuitjes en met gedetailleerde instructies in de aparte, inleidende bijsluiter voor de titratieverpakking.

Het bereiden van de injectie

Vóór injectie moet de Betaferon-oplossing worden bereid uit een injectieflacon Betaferonpoeder en 1,2 ml vloeistof uit de voorgevulde spuit. Toediening zal door uw arts of verpleegkundige óf door u zelf gedaan worden, nadat u zorgvuldig heeft geoefend. Voor details over de bereiding van de Betaferon oplossing voor injectie zie bijlage 'Werkwijze voor zelfinjectie', Deel I.

Gedetailleerde instructies voor zelfinjectie van Betaferon onder de huid zijn opgenomen in Deel IE van de bijlage 'Werkwijze voor zelfinjectie'.

De injectieplaats moet regelmatig worden gewisseld. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' en volg de instructies in Deel II 'De injectieplaatsen afwisselen' en Deel III (Betaferon Patiëntendagboek) van de bijlage 'Werkwijze voor zelfinjectie'.

Duur van de behandeling

Momenteel is niet bekend hoe lang de behandeling met Betaferon zou moeten duren. **Uw arts zal samen met u beslissen hoe lang de behandeling zal duren.**

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het geven van een veelvoud van de bij de behandeling van MS aanbevolen dosis Betaferon heeft niet tot levensbedreigende situaties geleid.

- **Raadpleeg uw arts** als u te veel of te vaak Betaferon heeft geïnjecteerd.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten om uzelf op de juiste tijd een injectie te geven, doe dit dan zodra u het zich herinnert en ga 48 uur later door met de volgende injectie.

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten enkele dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Praat erover met uw arts als u de behandeling stopt of wenst stop te zetten. Er worden geen acute ontwenningssverschijnselen verwacht na het stoppen met Betaferon.

- Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Betaferon kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter staat, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

- **Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte en stop met het gebruik van Betaferon:**

- als u symptomen ervaart als **jeuk over het gehele lichaam, zwelling van uw gezicht en/of tong of plotselinge kortademigheid.**
- als u zich **merkbaar verdrietiger of hopelozier voelt dan vóór de behandeling met Betaferon, of als u zelfmoordgedachten krijgt.**
- als u **ongebruikelijke blauwe plekken opmerkt, overmatige bloedingen na een verwonding of als u veel infecties lijkt op te lopen.**
- als u **uw eetlust verliest, vermoeid bent, zich misselijk voelt, herhaaldelijk moet overgeven, vooral wanneer u op veel plaatsen jeuk krijgt, de huid of het wit van de ogen geel wordt of als u gemakkelijk blauwe plekken krijgt.**
- als u symptomen ervaart als **een onregelmatige hartslag, zwelling van bijvoorbeeld de enkels of de benen, of kortademigheid.**
- als u **pijn in de buik voelt die uitstraalt naar de rug en/of als u zich misselijk voelt of koorts heeft.**

- **Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte:**

- als u enkele of alle van deze symptomen krijgt: **schuimende urine, vermoeidheid, zwelling, met name in de enkels en de oogleden, en gewichtstoename**, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een mogelijk nierprobleem.

Bij aanvang van de behandeling zijn bijwerkingen gebruikelijk maar in het algemeen nemen ze af als de behandeling langer duurt.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn:

- **Griepachtige verschijnselen** zoals koorts, rillingen, gewrichtspijn, ziek of niet lekker voelen (malaise), transpireren, hoofdpijn en spierpijn. Deze verschijnselen kunnen worden verminderd door inname van paracetamol of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen zoals ibuprofen.

- **Reacties op de injectieplaats.** Symptomen kunnen roodheid, zwelling, verkleuring van de huid, ontsteking, infectie, pijn, overgevoeligheid en weefselbeschadiging (*necrose*) zijn. Zie ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’ in rubriek 2 voor meer informatie en advies als u een reactie ervaart op de injectieplaats. De reacties kunnen worden verminderd door gebruik van een auto-injector en door injectieplaatsen af te wisselen. Raadpleeg uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie.

Om de bijwerkingen bij de aanvang van de behandeling te verminderen, dient uw arts te starten met een lage dosis Betaferon en deze geleidelijk te verhogen. (zie rubriek 3. ‘Hoe gebruikt u dit middel?’).

De volgende lijst bijwerkingen is gebaseerd op meldingen uit klinische studies met Betaferon en op meldingen van bijwerkingen van het op de markt gebrachte product.

► **Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen):**

- afname van het aantal witte **bloedcellen**
- **hoofdpijn**
- slaapstoornis (*insomnia*)
- buikpijn
- een specifiek leverenzym (alanine aminotransferase of ALAT) kan stijgen (dit zal blijken uit bloedonderzoek)
- huiduitslag
- **huidaandoening**
- pijnlijke spieren (*myalgie*)
- **spierstijfheid** (*hypertonie*)
- pijnlijke gewrichten (*artralgie*)
- aandrang
- reactie op de **injectieplaats** (waaronder roodheid, zwelling, verkleuring, ontsteking, pijn, infectie, allergische reactie (*overgevoeligheid*))
- **griepachtige** verschijnselen, pijn, koorts, rillingen, vochtophoping in arm of been (*perifeer oedeem*), gebrek aan/verlies van kracht (*asthenie*).

► **Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):**

- gezwollen **lymfeklieren** (*lymfadenopathie*)
- het aantal rode bloedcellen kan dalen (*anemie*)
- de schildklier werkt niet naar behoren (er wordt te weinig hormoon geproduceerd) (*hypothyreoïdie*)
- gewichtstoename of gewichtsafname
- verwardheid
- abnormaal snelle hartslag (*tachycardie*)
- verhoogde **bloeddruk** (*hypertensie*)
- een specifiek leverenzym (aspartaat aminotransferase of ASAT) kan stijgen (dit zal blijken uit bloedonderzoek)
- **kortademigheid** (*dyspnoe*)
- een roodachtig geel pigment (*bilirubine*), dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (wordt aangetoond met bloedonderzoek)
- gezwollen en meestal jeukende huidplekken of slijmvliezen (*urticaria*)
- jeuk (*pruritus*)
- haaruitval op het hoofd (*alopecia*)
- menstruatiestoornissen (*menorragie*)
- veel bloedverlies uit de baarmoeder (*metrorragie*) met name tussen twee menstruaties
- **impotentie**
- afsterven van huid en weefselbeschadiging (*necrose*) op de injectieplaats (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’)

- pijn op de borst
- ziek of niet lekker voelen (*malaise*).

► **Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):**

- het aantal bloedplaatjes (die helpen bij de bloedstolling) kan dalen (*trombocytopenie*)
- een bepaalde soort bloedvetten (*triglyceriden*) kan toenemen (wordt aangetoond met bloedonderzoek), zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’
- zelfmoordpoging
- stemmingswisselingen
- stuipen
- een specifiek leverenzym (*gamma-GT*) dat door de lever wordt aangemaakt, kan toenemen (wordt aangetoond met bloedonderzoek)
- leverontsteking (*hepatitis*)
- verkleuring van de huid
- nierproblemen waaronder littekenvorming (*glomerulosclerose*) die uw nierfunctie kunnen verminderen.

► **Zelden (kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers voorkomen):**

- bloedstolsels in de kleine bloedvaten die uw nieren kunnen aantasten (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch uremisch syndroom). Verschijnselen kunnen het vaker optreden van bloeding, koorts, extreme zwakte, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd omvatten. Uw arts kan veranderingen in uw bloed en de functie van uw nieren constateren
- ernstige allergische (*anafylactische*) reacties
- de schildklier werkt niet naar behoren (*gestoorde schildklierfunctie*), er wordt te veel hormoon geproduceerd (*hyperthyreoïdie*)
- ernstig verlies van eetlust leidend tot gewichtsverlies (*anorexie*)
- aandoening aan de hartspeer (*cardiomyopathie*)
- plotselinge kortademigheid (*bronchospasmen*)
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*), zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’
-
- de lever functioneert niet correct (*leverbeschadiging waaronder hepatitis, leverfalen*).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- bloedarmoede. U heeft te weinig rode bloedcellen (*hemolytische anemie*)
- problemen met uw kleine bloedvaten kunnen ontstaan bij het gebruik van medicijnen zoals Betaferon (*systemisch capillaire-lek-syndroom*)
- **depressie, angst**
- duizeligheid
- onregelmatig, snel kloppen of pulsatie van het hart (*hartkloppingen*)
- roodheid en/of blozen in het gezicht als gevolg van verwijding van de bloedvaten (*vasodilatatie*)
- een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren (*pulmonale arteriële hypertensie*). Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met Betaferon.
- misselijkheid
- braken
- diarree
- huiduitslag, roodheid van de huid in het gezicht, gewrichtspijn, koorts, zwakte en andere symptomen veroorzaakt door het geneesmiddel (*drug-induced lupus erythematosus*)
- **menstruatiestoornissen**
- transpireren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Na bereiding van de oplossing dient deze onmiddellijk gebruikt te worden. Indien dit niet mogelijk is, blijft de oplossing echter 3 uur geschikt voor gebruik indien deze wordt bewaard bij 2-8 °C (in een koelkast).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het vaste deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel** is interferon bèta-1b, 250 microgram per milliliter nadat het bereid is.
- **De andere stoffen in dit middel zijn**
 - in het poeder: mannitol en humaan albumine,
 - in het oplosmiddel (natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v)): natriumchloride, water voor injectie.

Het Betaferonpoeder wordt geleverd in een injectieflacon van 3 milliliter, en bevat 300 microgram (9,6 miljoen IE) interferon bèta-1b per injectieflacon. Na bereiding bevat elke milliliter 250 microgram (8,0 miljoen IE) interferon bèta-1b.

Het oplosmiddel voor Betaferon wordt geleverd in een voorgevulde spuit van 2,25 milliliter en bevat 1,2 ml natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v).

Hoe ziet Betaferon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Betaferon is een steriel, wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie.

Betaferon is verkrijgbaar in verpakkingen van:

- verpakkingen met 5 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of

- verpakkingen met 12 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- verpakkingen met 14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- verpakkingen met 15 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- verpakkingen voor 2 maanden met 2x14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- verpakkingen voor 3 maanden met 3x15 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- verpakkingen voor 3 maanden met 3x14 enkelstuksverpakkingen, die elk 1 injectieflacon met poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 injectieflaconadapter met naald en 2 alcoholdoekjes bevatten, of
- titratieverpakking voor de eerste 12 injecties bestaande uit 4 driestuksverpakkingen, die elk 3 injectieflacons met poeder, 3 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 3 injectieflaconadapters met naald en 6 alcoholdoekjes bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijlage: WERKWIJZE VOOR ZELFINJECTIE

Uw arts heeft Betaferon voorgeschreven om uw MS te behandelen. U zult Betaferon in het begin het beste verdragen als u start met een lage dosis en deze geleidelijk verhoogt tot de volledige standaard dosis (zie eerste deel van deze bijsluiter, rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’). Om de dosis gemakkelijk te verhogen gedurende de eerste 12 injecties, kan men u een speciale titratieverpakking geven, bevattende vier verschillend gekleurde driestuksverpakkingen met speciaal gemarkeerde spuiten en met gedetailleerde instructies in de aparte, inleidende bijsluiter voor de titratieverpakking. De spuiten in deze titratieverpakking zijn dienovereenkomstig gemarkeerd met de gepaste doses (0,25; 0,5; 0,75 of 1,0 ml).

De volgende instructies en afbeeldingen leggen uit hoe u Betaferon moet bereiden voor injectie en hoe u Betaferon bij uzelf moet injecteren. Lees de instructies zorgvuldig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of verpleegkundige zal u helpen het proces van zelftoediening aan te leren. Probeer niet om bij uzelf een injectie toe te dienen totdat u zeker weet dat u begrijpt hoe de injectieoplossing moet worden bereid en hoe u bij uzelf de injectie moet toedienen.

DEEL I: STAP VOOR STAP INSTRUCTIES

De instructies bestaan uit de volgende stappen:

- A) Algemeen advies**
- B) Voorbereiding voor de injectie**
- C) Bereiding van de oplossing, stap voor stap**
- D) De injectievloeistof optrekken**
- E) De injectie zetten**
- F) Kort overzicht van de werkwijze**

A) Algemeen advies

► Zorg voor een goed begin!

U zult merken dat de behandeling binnen enkele weken deel uitmaakt van uw dagelijkse routinebezigheden. In het begin geven de volgende tips misschien ondersteuning:

- Richt een permanente bewaarplaats in op een handige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen, zodat u de Betaferon en andere middelen altijd gemakkelijk kunt vinden. Zie voor meer informatie over de bewaaromstandigheden rubriek 5 ‘Hoe bewaart u dit middel?’ in het eerste deel van deze bijsluiter.
- Probeer om de injectie elke dag op dezelfde tijd toe te dienen. Op die manier onthoudt u het gemakkelijker en is het gemakkelijker een tijdsduur in te plannen waarin u niet gestoord wordt.
- Bereid een dosis pas als u klaar bent voor de injectie. Na het mengen van het Betaferon moet u de injectie direct toedienen (als Betaferon niet onmiddellijk wordt gebruikt, zie rubriek 5 ‘Hoe bewaart u dit middel?’ in het eerste deel van deze bijsluiter).

► Belangrijke tips om te onthouden

- Wees consistent – gebruik Betaferon zoals beschreven onder rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’ in het eerste deel van deze bijsluiter. Controleer de dosering altijd tweemaal.
- Bewaar uw spuiten en de naaldcontainer voor de spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen; sluit de voorraad indien mogelijk af.
- Gebruik spuiten en naalden nooit opnieuw.
- Gebruik altijd een steriele (*aseptische*) techniek zoals hierin beschreven.
- Gooi de gebruikte spuiten altijd weg in de daarvoor bestemde naaldcontainer.

B) Voorbereiding voor de injectie

► Een injectieplaats kiezen

Beslis, voordat u de injectie klaarmaakt, waar u gaat spuiten. U dient Betaferon te injecteren in de vetrijke laag tussen de huid en een spier (d.w.z. onderhuids, ongeveer 8 tot 12 mm onder de huid). De beste plaatsen voor injecties zijn die waar de huid los en zacht is, en niet in de buurt van gewrichten, zenuwen en botten, bijvoorbeeld in de buik, arm, dij of bil.

Belangrijk: Gebruik geen plaatsen waar u bobbel, harde knobbels, builen of pijn voelt, of die verkleuringen, ingevallen plekken, korstjes of open plekken vertonen. Overleg met uw arts of verpleegkundige over deze plekken en over eventuele andere ongebruikelijke plekken die u vindt.

U dient bij elke injectie de injectieplaats af te wisselen. Als sommige gebieden te moeilijk te bereiken zijn, kunt u een familielid of vriend(in) vragen om u bij deze injecties te helpen. Volg de serie stappen die is weergegeven in het schema aan het einde van de bijlage (zie Deel II 'Afwisseling van injectieplaatsen') en u bent na 8 injecties (16 dagen) weer terug bij de eerste injectieplaats. Daardoor krijgt elke injectieplaats de kans om zich volledig te herstellen voordat een nieuwe injectie wordt toegediend.

Bekijk het rotatieschema aan het eind van deze bijlage om te leren hoe u een injectieplaats kiest. Er is ook een voorbeeld van een patiëntendagboek opgenomen (zie Deel III van de bijlage), om u een idee te geven hoe u de plaatsen en datums van de injecties bij kunt houden.

► Controle van de inhoud van de verpakking

In de Betaferonverpakking vindt u de volgende artikelen:

- 1 injectieflacon Betaferon (met poeder voor oplossing voor injectie)
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor Betaferon (natriumchlorideoplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v)),
- 1 injectieflaconadapter met een naald eraan bevestigd
- 2 alcoholdoekjes

Bovendien heeft u een naaldcontainer nodig voor gebruikte spuiten en naalden. Gebruik een geschikt ontsmettingsmiddel om uw huid te desinfecteren.

Als u een Betaferon titratieverpakking heeft, zult u 4 verschillend gekleurde en genummerde driestuksverpakkingen aantreffen, ieder met:

- 3 injectieflacons Betaferon (met poeder voor oplossing voor injectie)
- 3 voorgevulde spuiten met oplosmiddel voor het Betaferon poeder (natriumchloride oplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v))
- 3 injectieflaconadapters met een naald eraan bevestigd
- 6 alcoholdoekjes

Bovendien heeft u een naaldcontainer nodig voor gebruikte spuiten en naalden. Gebruik een geschikt ontsmettingsmiddel om uw huid te desinfecteren.

Start met de **gele driestuksverpakking 1**, die 3 spuiten bevat met een 0,25 ml markering, voor behandeldagen 1, 3 en 5.

Gebruik dan de **rode driestuksverpakking 2**, die 3 spuiten bevat met een 0,5 ml markering, voor behandeldagen 7, 9 en 11.

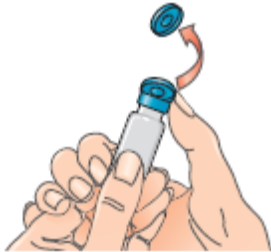
Ga door met de **groene driestuksverpakking 3**, die 3 spuiten bevat met een 0,75 ml markering, voor behandeldagen 13, 15 en 17.

Gebruik de **blauwe driestuksverpakking 4**, die 3 spuiten bevat met een 0,25; 0,5; 0,75 en 1,0 ml markering, voor behandeldagen 19, 21 en 23.

C) Bereiding van de oplossing, stap voor stap



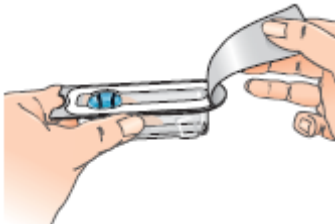
1 – Was voordat u met de bereiding begint uw handen grondig met water en zeep.



2 – Open de injectieflacon met Betaferon en zet hem op tafel. U kunt het beste uw duim gebruiken i.p.v. uw nagel, omdat deze kan afbreken.



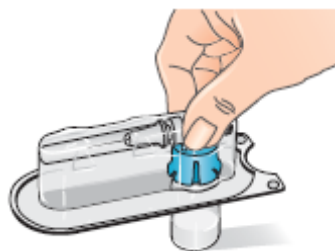
3 – Veeg de bovenkant van de injectieflacon af met een alcoholdoekje, door het doekje slechts in één richting te bewegen. Laat het doekje op de injectieflacon liggen.



4 – Open de blisterverpakking met de injectieflaconadapter, maar laat de injectieflaconadapter in de verpakking.

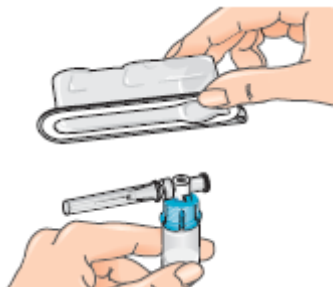
Haal de injectieflaconadapter op dit ogenblik niet uit de blisterverpakking.

Raak de injectieflaconadapter niet aan. Deze moet steriel blijven.

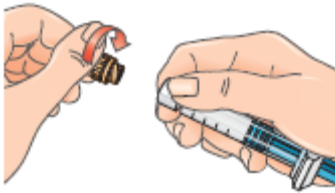


5 – Verwijder het alcoholdoekje en gooi het weg voordat u de adapter bevestigt en laat de injectieflacon op een vlak oppervlak staan.

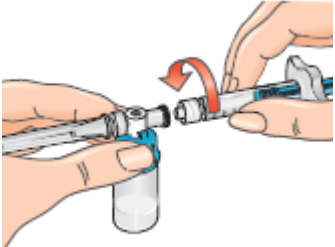
6 – Houd de blisterverpakking aan de buitenkant vast en plaats het bovenop de injectieflacon. Duw het geheel stevig omlaag totdat u voelt dat het op zijn plaats klikt op de injectieflacon.



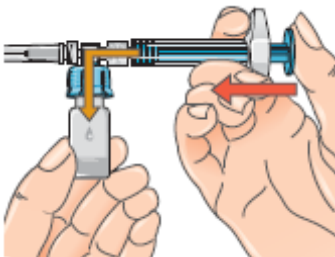
7 – Verwijder de blisterverpakking van de injectieflaconadapter, waarbij u de randen van de blisterverpakking vasthoudt. U bent nu klaar om de voorgevulde spuit met oplosmiddel op de injectieflaconadapter te bevestigen.



8 – Pak de spuit. Overtuig u ervan dat het oranje dopje stevig bevestigd is aan de spuit met oplosmiddel! Verwijder het dopje door het er af te draaien. Gooi het dopje weg.

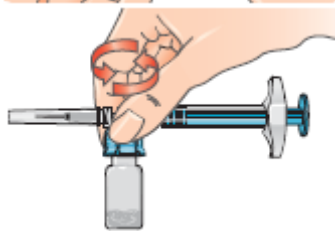


9 – Bevestig de spuit op de opening aan de zijkant van de injectieflaconadapter, door het uiteinde van de spuit in de opening te steken en de spuit voorzichtig vast te zetten met een 'draai-en-duw'-beweging rechtsonder (zie pijl). De spuitset is nu gemonteerd.



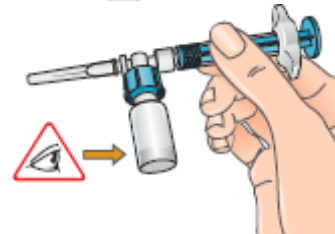
10 – Houd de spuitset aan de onderkant van de injectieflacon vast. Duw de zuiger van de spuit langzaam helemaal in de spuit om al het oplosmiddel over te brengen in de injectieflacon. Laat dan de zuiger los. Het kan zijn dat de zuiger terugkeert naar zijn uitgangspositie.

Dit is ook van toepassing op de titratieverpakking.



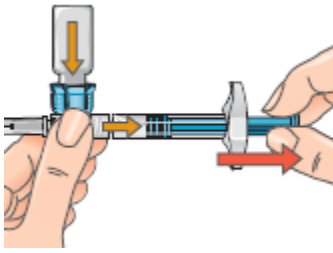
11 – Draai de injectieflacon voorzichtig rond terwijl de spuitset er nog aan vast zit, om het droge Betaferonpoeder volledig op te lossen.

U mag de injectieflacon niet schudden.



12 – Bekijk de oplossing zorgvuldig. Hij moet helder zijn en mag geen vaste deeltjes bevatten. Als de oplossing verkleurd is of vaste deeltjes bevat, moet u hem weggooien en opnieuw beginnen met een volledige nieuwe enkelstuksverpakking. Als er schuim aanwezig is – dat kan gebeuren als de injectieflacon te hard geschud of gedraaid is – laat u de injectieflacon onaangeroerd staan totdat het schuim verdwenen is.

D) De injectievloeistof optrekken



13 – Als de zuiger is teruggekeerd in zijn oorspronkelijke positie, duwt u hem weer in de spuit en houdt u hem op zijn plaats. Om uw injectie te bereiden keert u de spuitset om, zodat de injectieflacon aan de bovenkant zit met de dop naar beneden. Door dit te doen zorgt u dat de oplossing omlaag kan stromen, de spuit in.

Houd de spuit horizontaal.

Trek de zuiger langzaam terug om alle oplossing uit de injectieflacon en in de spuit te trekken.

In het geval van de titratieverpakking trekt u de oplossing **alleen terug tot aan de markering op de spuit:**

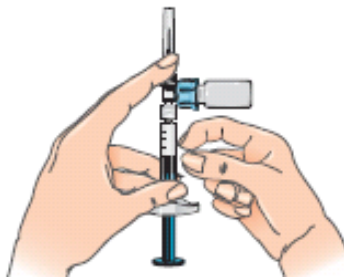
0,25 ml voor de eerste drie injecties (op dag 1, 3, 5 van de behandeling), of

0,5 ml voor de injecties op dag 7, 9, 11 van de behandeling, of

0,75 ml voor de injecties op dag 13, 15, 17 van de behandeling.

Gooi de injectieflacon met resterende oplossing weg.

Vanaf dag 19 injecteert u **de volledige dosis van 1,0 ml.**

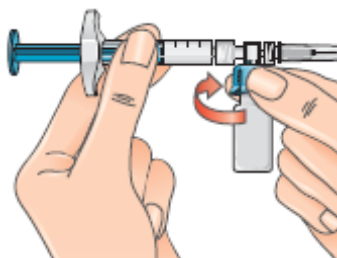


14 – Nadat de oplossing is opgetrokken, draait u de spuitset zo dat de naald omhoog wijst. Hierdoor bewegen eventuele luchtbelletjes naar de bovenkant van de oplossing.

15 – Verwijder aanwezige luchtbelletjes door voorzichtig op de spuit te tikken en de zuiger in te duwen tot de 1 ml markering, of tot het door uw arts voorgeschreven volume.

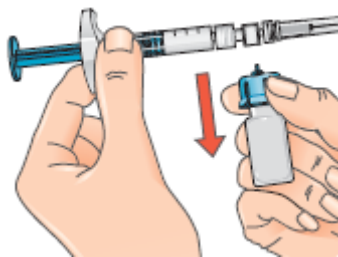
Als u minder dan 1 ml injecteert met de titratieverpakking zou het kunnen dat er geen luchtbelletjes zijn. Echter, bij injectie van een volledige dosis zouden er enkele luchtbelletjes tevoorschijn kunnen komen. Verwijder deze door voorzichtig op de spuit te tikken en de zuiger in te duwen tot de respectievelijke markering op de spuit.

Als er te veel oplossing samen met de luchtbelletjes in de injectieflacon wordt geduwd, keer dan terug naar de horizontale positie (zie afbeelding 13) en trek de zuiger iets terug om de oplossing uit de injectieflacon weer in de spuit te trekken.



16 – Houd nu de blauwe injectieflaconadapter met de injectieflacon eraan vast en haal hem van de spuit af door te draaien en hem dan van de spuit weg te trekken.

Houd alleen de blauwe plastic adapter vast om hem te verwijderen. Houd de spuit horizontaal met de injectieflacon onder de spuit.



Door de injectieflacon en adapter te verwijderen, zorgt u ervoor dat de oplossing bij het inspuiten zeker uit de naald stroomt.

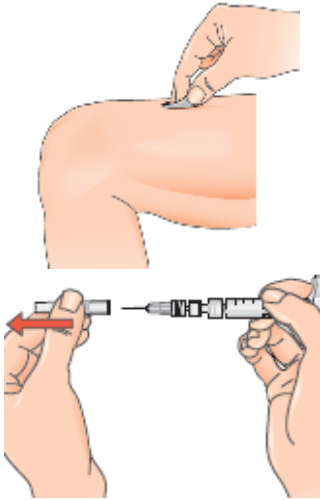
17 – Gooi de injectieflacon en de resterende, ongebruikte oplossing weg in de naaldcontainer.

18 – U bent nu klaar om te injecteren.

Als u om een of andere reden nog niet klaar bent om het Betaferon onmiddellijk in te spuiten, kunt u de gereconstitueerde oplossing in de spuit maximaal 3 uur in de koelkast bewaren. U mag de oplossing niet in de vriezer bewaren en niet langer dan 3 uur wachten met inspuiten. Als er meer dan drie uur zijn verstreken, moet u de klaargemaakte Betaferonoplossing weggooien en een nieuwe injectie bereiden. Wanneer u de oplossing gebruikt, warm deze dan eerst op in uw handen alvorens te injecteren om pijn te vermijden.

E) De injectie zetten

1 – Kies een injectieplaats (zie advies aan het begin en de tekeningen aan het einde van deze bijlage) en noteer dit in uw patiëntendagboek.



2 – Veeg de huid op de plaats van de injectie schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen aan de lucht. Gooi het doekje weg. Gebruik een geschikt ontsmettingsmiddel om de huid te ontsmetten.

3 – Verwijder de beschermhuls van de naald door te trekken; niet draaien.



4 – Knijp de huid voorzichtig samen rondom de gedesinfecteerde injectieplaats (om deze iets omhoog te brengen).

5 – Houd de spuit vast zoals een potlood of een dartpijltje, druk de naald onder een hoek van 90 ° recht in de huid met een snelle, vaste beweging. Let op: Betaferon kan ook worden toegediend met behulp van een auto-injector.

6 – Injecteer het geneesmiddel met een langzame, constante druk op de zuiger. (Duw de zuiger volledig in tot de spuit leeg is.)

7 – Gooi de spuit in de naaldcontainer.

F) Kort overzicht van de werkwijze

- Neem de benodigdheden voor een injectie uit de verpakking
- Bevestig de injectieflaconadapter aan de injectieflacon
- Verbind de spuit met de injectieflaconadapter
- Druk de zuiger van de spuit in om al het oplosmiddel in de injectieflacon over te brengen
- Draai de spuitset om en trek de voorgeschreven hoeveelheid van de oplossing op
- Verwijder de injectieflacon van de spuit – u bent nu klaar om te injecteren.

OPMERKING: De injectie moet onmiddellijk na het mengen worden toegediend (als de injectie wordt uitgesteld, plaats de oplossing dan in de koelkast en injecteer hem binnen 3 uur). Niet in de vriezer bewaren.

DEEL II: AFWISSELEN VAN INJECTIEPLAATS

U moet voor elke injectie een nieuwe plek kiezen om het gebied de tijd te geven om te herstellen en zo infecties te voorkomen. Advies over de te kiezen gebieden wordt gegeven in het eerste deel van deze bijlage. Het is handig om te weten waar u de injectie wilt inbrengen voordat u de spuit klaarmaakt. Aan de hand van het schema in het onderstaande diagram kunt u op een juiste wijze de plaatsen afwisselen. Als u de eerste injectie bijvoorbeeld in de rechterkant van de buik toedient, kies dan de linkerkant voor de tweede injectie, ga dan naar de rechter dij voor de derde, en zo verder volgens de tekening totdat alle geschikte gebieden van het lichaam zijn gebruikt. Noteer waar en wanneer u zichzelf voor het laatst een injectie heeft toegediend. U kunt deze informatie noteren op het bijgevoegde kaartje voor het patiëntendagboek.

Door dit schema te volgen komt u na 8 injecties (16 dagen) terug bij het eerste gebied (bijvoorbeeld de rechterkant van de buik). Dit wordt een rotatiecyclus genoemd. In ons voorbeeldschema is elk injectiegebied weer opgedeeld in 6 injectieplaatsen (dit geeft in totaal 48 injectieplaatsen), links en rechts: het bovenste, middelste en onderste gedeelte van elk gebied. Als u na een rotatiecyclus weer terugkomt bij een gebied, moet u de verst weg gelegen injectieplaats in dit injectiegebied kiezen. Indien een gebied gevoelig geworden is, overleg dan met uw arts of u andere injectieplaatsen mag kiezen.

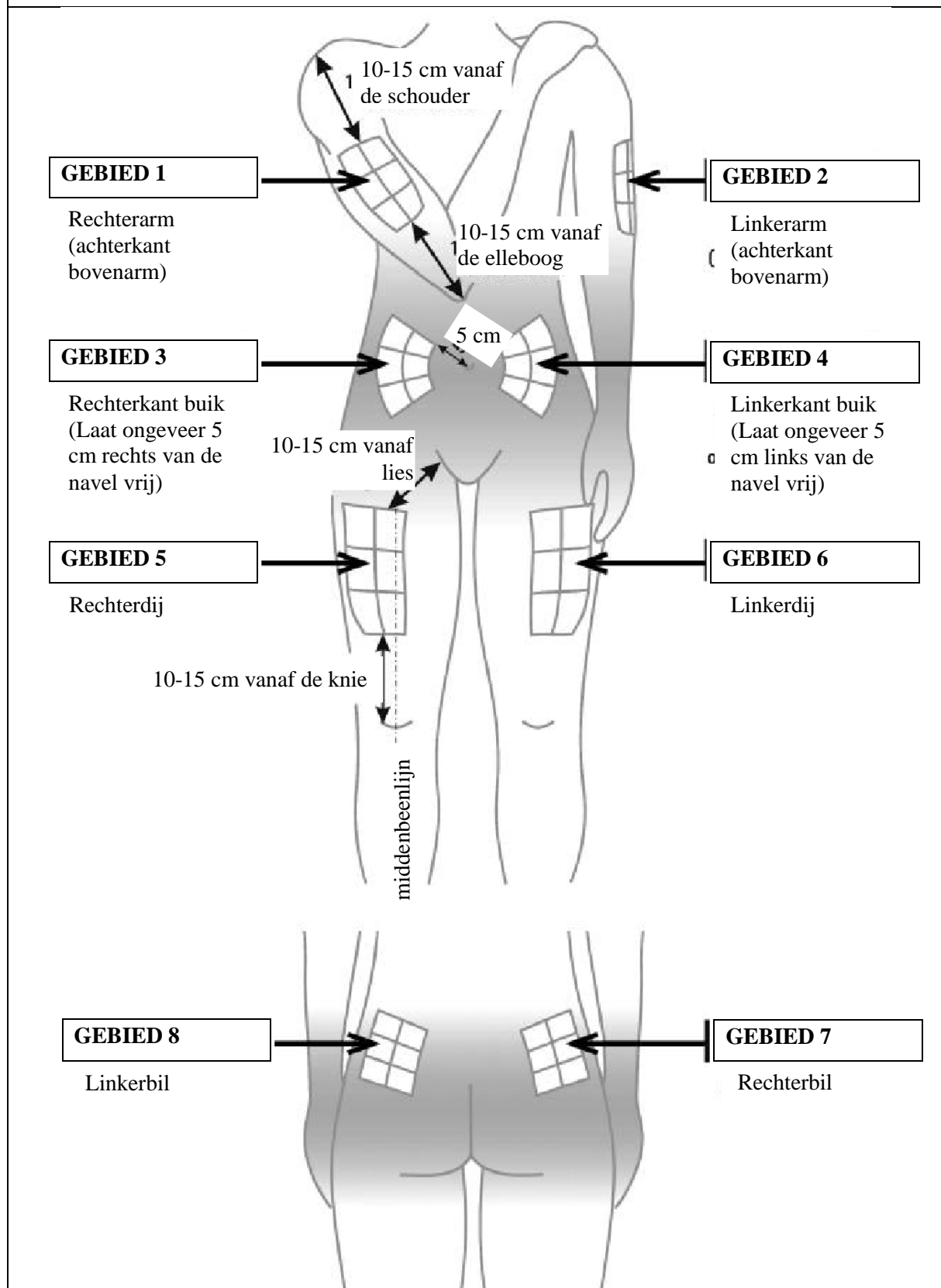
Rotatieschema:

Om voldoende afwisseling te brengen in de injectieplaatsen, raden wij u aan om een rapport bij te houden van de data en de plaatsen van injectie. U kunt het volgende rotatieschema gebruiken.

Werk elke rotatiecyclus om de beurt af. Elke cyclus bestaat uit 8 injecties (16 dagen), die achtereenvolgens worden gegeven in gebied 1 tot en met gebied 8. Door deze volgorde aan te houden, geeft u elk gebied de kans om te herstellen voordat er een nieuwe injectie in wordt gegeven.

Rotatiecyclus 1:	Linkerbovengedeelte van elk gebied
Rotatiecyclus 2:	Rechterondergedeelte van elk gebied
Rotatiecyclus 3:	Linkermiddengedeelte van elk gebied
Rotatiecyclus 4:	Rechterbovengedeelte van elk gebied
Rotatiecyclus 5:	Linkerondergedeelte van elk gebied
Rotatiecyclus 6:	Rechtermiddengedeelte van elk gebied

ROTATIESCHEMA:



DEEL III: BETAFERON PATIËTENDAGBOEK

Aanwijzingen voor het noteren van de plaatsen en datums van uw injecties

- Kies een injectieplaats voor uw eerste injectie.
- Veeg de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje en laat het drogen aan de lucht.
- Noteer na de injectie de gebruikte injectieplaats en de datum in de tabel in uw patiëntendagboek (zie het voorbeeld: ‘Noteren van de plaats en datum van uw injecties’).

VOORBEELD VAN EEN PATIËTENDAGBOEK:

Noteren van plaats en datum van uw injecties

Rechterarm

04/12	
	20/12

Rechterkant buik

08/12	

Rechterdij

12/12	

Linkerarm

06/12	

Linkerkant buik

10/12	

Linkerdij

14/12	

Linkerbil

18/12	

Rechterbil

16/12	

10-15 cm vanaf de schouder

10-15 cm vanaf de elleboog

5 cm

10-15 cm vanaf lies

10-15 cm vanaf de knie

middenbeenlijn

Aparte bijlage: INLEIDENDE TOELICHTING BIJ DE TITRATIEVERPAKKING

Uw arts heeft Betaferon voorgeschreven om uw MS te behandelen. U zult Betaferon in het begin het beste verdragen als u start met een lage dosis en deze geleidelijk verhoogt tot de volledige standaard dosis (zie eerste deel van deze bijsluiter, rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’). De spuiten in deze titratieverpakking zijn dienovereenkomstig gemarkeerd met de gepaste doses (0,25; 0,5; 0,75 of 1,0 ml).

► Controle van de inhoud van de verpakking

U zult in de Betaferon titratieverpakking 4 verschillend gekleurde en genummerde driestuksverpakkingen vinden, ieder met:

- 3 injectieflacons Betaferon (met poeder voor oplossing voor injectie)
- 3 voorgevulde spuiten met oplosmiddel voor het Betaferon poeder (natriumchloride oplossing 5,4 mg/ml (0,54% g/v))
- 3 injectieflaconadapters met een naald eraan bevestigd
- 6 alcoholdoekjes

Iedere driestuksverpakking bevat de spuiten die u nodig zult hebben om iedere dosis te bereiden. De spuiten hebben speciale markeringen voor deze dosis. Volg alstublieft nauwkeurig de instructies voor gebruik hieronder. Gebruik voor iedere titratiestap de gehele hoeveelheid oplosmiddel voor het oplossen van het Betaferon poeder, trek dan de benodigde dosis op in de spuit.

Start met de **gele driestuksverpakking** die duidelijk gemarkeerd is met een “1” boven aan de rechter kant van de doos.
Deze eerste driestuksverpakking moet worden gebruikt voor behandeldagen 1, 3 en 5.
Het bevat speciaal gemarkeerde spuiten met **0,25 ml** markering. Dit zal u helpen bij het injecteren van precies de benodigde dosis.

Nadat u klaar bent met de gele verpakking, begint u met de **rode driestuksverpakking** die duidelijk gemarkeerd is met een “2” boven aan de rechter kant van de doos.
Deze tweede driestuksverpakking moet worden gebruikt voor behandeldagen 7, 9 en 11.
Het bevat speciaal gemarkeerde spuiten met **0,50 ml** markering. Dit zal u helpen bij het injecteren van precies de benodigde dosis.

Nadat u klaar bent met de rode verpakking, begint u met de **groene driestuksverpakking** die duidelijk gemarkeerd is met een “3” boven aan de rechter kant van de doos.
Deze derde driestuksverpakking moet worden gebruikt voor behandeldagen 13, 15 en 17.
Het bevat speciaal gemarkeerde spuiten met **0,75 ml** markering. Dit zal u helpen bij het injecteren van precies de benodigde dosis.

Tenslotte, nadat u klaar bent met de groene verpakking, begint u met de **blauwe driestuksverpakking** die duidelijk gemarkeerd is met een “4” boven aan de rechter kant van de doos. Deze laatste driestuksverpakking moet worden gebruikt voor behandeldagen 19, 21 en 23.
Het bevat spuiten met **0,25, 0,50, 0,75 en 1,0 ml** markeringen. Met driestuksverpakking “4” kunt u de volledige dosis van 1,0 ml injecteren.

Voor een beschrijving van hoe het Betaferon poeder te bereiden en gebruiken, gaat u naar rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’ in het eerste deel van de bijsluiter en naar de bijlage ‘Werkwijze voor zelfinjectie’ in het tweede deel van de bijsluiter.

Daarnaast zult u een naaldcontainer nodig hebben voor gebruikte spuiten en naalden.