

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Interféron β -1b recombinant* 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) par mL de solution reconstituée.

Un flacon de Betaferon contient 300 microgrammes d'interféron β -1b recombinant (9,6 millions d'UI).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

* produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli*.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre stérile de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Betaferon est indiqué dans le traitement

- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).
- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Betaferon doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie.

Posologie

Adultes

La dose de Betaferon recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 mL de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (voir rubrique 6.6).

Population pédiatrique

Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité de Betaferon chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par 8,0 millions d'UI, en sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Il n'existe pas d'information chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, Betaferon ne doit pas être utilisé dans cette population.

Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement.

La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 mL) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 microgrammes (1,0 mL) administrés tous les deux jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 microgrammes (1,0 mL) tous les deux jours devra être atteinte.

Un coffret d'initiation au traitement composé de 4 sets de 3 injections est disponible pour couvrir la période d'augmentation progressive des doses. Ce coffret répond aux besoins du patient pour les 12 premières injections. Chaque set de 3 injections porte une couleur différente (voir rubrique 6.5).

Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose *

Jour de traitement	Dose	Volume
1, 3, 5	62,5 microgrammes	0,25 mL
7, 9, 11	125 microgrammes	0,5 mL
13, 15, 17	187,5 microgrammes	0,75 mL
19, 21, 23 et les jours suivants	250 microgrammes	1,0 mL

* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif.

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (voir rubrique 5.1). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité de Betaferon a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de Betaferon sur l'ensemble de cette période.

Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, la conversion en une sclérose en plaques cliniquement définie a été significativement retardée sur une période de cinq ans.

Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années.

Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score « Expanded Disability Status Scale » (EDSS) pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH en un an de traitement par Betaferon.

Mode d'administration

Pour injection sous-cutanée.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Décompensation d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Affections du système immunitaire

L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale.

Affections gastro-intestinales

Dans de rares cas, l'utilisation de Betaferon a été associée à une pancréatite s'accompagnant souvent d'hypertriglycéridémie.

Affections du système nerveux

Betaferon doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Betaferon doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Betaferon. L'arrêt du traitement par Betaferon devra être envisagé (voir également rubriques 4.3 et 4.8).

Betaferon doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques et chez ceux traités par anti-épileptiques, en particulier si leur épilepsie n'est pas contrôlée par anti-épileptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ce produit contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu.

Examens biologiques

Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer régulièrement un bilan thyroïdien.

Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et gamma-GT), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Betaferon puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.

Les patients ayant une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de thrombocytopénies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Betaferon au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons β , des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été rapportés rarement chez les patients traités par Betaferon. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connus pour être hépatotoxiques ou en cas de comorbidités (par exemple maladie maligne métastatique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).

Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption de Betaferon devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié.

Affections du rein et des voies urinaires

L'interféron β devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Syndrome néphrotique

Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipidique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron β . Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron β . Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron.

Affections cardiaques

Betaferon doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques pré-existants.

Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Betaferon. Bien que Betaferon soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Betaferon.

De rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation de Betaferon est suspectée, le traitement devra être interrompu.

Microangiopathie thrombotique (MAT) et Anémie hémolytique (AH)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopénie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale.

De plus, des cas d'AH non associés à une MAT, y compris l'AH auto-immune, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Des cas mettant en jeu le pronostic vital et/ou entraînant le décès ont été rapportés. Des cas de MAT et/ou d'AH ont été rapportés à différents moments du traitement et peuvent survenir plusieurs semaines à plusieurs années après le début du traitement par interféron bêta.

Dès que le diagnostic de MAT et/ou d'AH est posé et qu'une relation causale avec le Betaferon est suspectée, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques dans le cas d'une MAT) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Dans de rares cas, il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères le traitement par Betaferon devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, incluant une infection au site d'injection et une nécrose au site d'injection ont été rapportées chez des patients sous Betaferon (voir rubrique 4.8). Cette nécrose au site d'injection peut atteindre les fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Rarement un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois.

En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections de Betaferon.

Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Betaferon à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatriser, bien que le traitement par Betaferon ait été poursuivi.

Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une infection et une nécrose au site d'injection, il convient de recommander aux patients :

- d'utiliser une technique d'injection aseptique
- de changer de site d'injection lors de chaque administration.

La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions ainsi que les nécroses au site d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots.

Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour surveiller le développement des anticorps dirigés contre Betaferon.

Lors des différents essais cliniques contrôlés portant sur la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et la sclérose en plaques de forme secondairement progressive, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron β -1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude.

L'apparition de ces anticorps neutralisants lors de ces études est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée.

Dans l'étude sur des patients ayant présenté un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Betaferon ; chez 60 % (53) d'entre eux la recherche d'anticorps est redevenue négative d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative des lésions nouvellement actives et de la taille des lésions T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition des anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD), du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées).

La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants.

Il a été démontré, *in vitro*, qu'il existe une réaction croisée entre Betaferon et l'interféron β naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié *in vivo* et la signification clinique reste incertaine.

Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Betaferon sont rares et peu

concluantes.

La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur tous les aspects caractérisant le statut de la maladie chez le patient plutôt que sur la seule activité des anticorps sériques neutralisants.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours de Betaferon à la dose de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'association à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée.

En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques l'utilisation concomitante de Betaferon et d'immunomodulateurs autres que les corticostéroïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée.

L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique.

Il n'y a eu aucune étude d'interaction avec les anti-convulsifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses), issues de registres concernant l'interféron bêta, des registres nationaux et de données post-commercialisation, n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.

D'après les données animales (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais à ce jour, ces données ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Betaferon peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1b dans le lait maternel associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1b excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet délétère n'est attendu sur le nouveau-né / nourrisson allaité.

Betaferon peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude concernant les effets de Betaferon sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Cependant, il n'est pas exclu que chez certains patients présentant une sensibilité particulière, des effets indésirables liés à l'utilisation de Betaferon et affectant le système nerveux central puissent altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après l'administration de Betaferon. Rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, infection, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) de Betaferon.

Les effets indésirables les plus graves rapportés comprennent la microangiopathie thrombotique (MAT) et l'anémie hémolytique (AH).

Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance au Betaferon (cf. rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance lors d'un traitement par Betaferon (*très fréquent* $\geq 1/10$, *fréquent* $\geq 1/100$ à $< 1/10$, *peu fréquent* $\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$, *rare* $\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$, *très rare* $< 1/10\,000$)).

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les affections qui lui sont associés.

Tableau 1: Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et signalés depuis la commercialisation de Betaferon (fréquences - lorsque celles-ci sont connues - calculées à partir des données des essais cliniques poolés).

Classe de systèmes oud'organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Rare ($\geq 1/10\,000$, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Baisse de la numération des lymphocytes ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e , Baisse de la numération des leucocytes ($< 3000/\text{mm}^3$) ^e , Baisse de la numération absolue des neutrophiles ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e ,	Lymphadénopathie Anémie	Thromboémie	Microangiopathie thrombotique ^d , incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique ^b	Anémie hémolytique ^a , ^d
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale préexistante ^a
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, Perte de poids	Augmentation de la triglycéridémie	Anorexie ^a	
Affections psychiatriques		Confusion	Tentative de suicide (voir aussi rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		Dépression, Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalées Insomnie		Convulsions		Vertiges
Affections cardiaques		Tachycardie		Cardiomyopathie ^a	Palpitations
Affections vasculaires		Hypertension			Vasodilatation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme ^a	Hypertension artérielle pulmonaire ^c
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales			Pancréatite	Nausées Vomissements Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT >5 fois la valeur initiale) ^e	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT >5 fois la valeur initiale) ^e Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, Hépatite	Atteinte hépatique Insuffisance hépatique ^a	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème (rash) Troubles cutanés	Urticaire, Prurit, Alopécie	Changement de coloration de la peau		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Hypertonie Arthralgie				Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse
Affections du rein et des voies urinaires	Miction impérieuse		Syndrome néphrotique, Glomérulosclérose (voir rubrique 4.4) ^{a, b}		
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie Impuissance Métrorragie			Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection (de différents types ^f) Symptômes pseudo-grippal (complexe ^g) Douleurs Fièvre Frissons Œdème périphérique Asthénie	Nécrose au site d'injection Douleurs thoraciques Malaise			Sueurs

^a Effets indésirables signalés uniquement depuis la commercialisation de Betaferon

^b Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4).

^c Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

^d Des cas mettant en jeu le pronostic vital et/ou entraînant le décès ont été signalés.

^e Anomalie sur examen biologique

^f Les réactions (de différents types) au site d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au site d'injection, c'est-à-dire : hémorragie au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, inflammation au point d'injection, masse au site d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, œdème au point d'injection et atrophie au site d'injection.

^g Le terme « Symptômes pseudo-grippaux (complexe) » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

4.9 Surdosage

L'administration intraveineuse de doses élevées d'interféron β -1b, allant jusqu'à 5 500 microgrammes (176 millions d'UI) 3 fois par semaine, chez des adultes atteints de cancer n'a pas provoqué d'effets indésirables graves menaçant les fonctions vitales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, interférons
Code ATC : L03 AB 08

Mécanisme d'action

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines, qui sont des protéines naturelles. Les interférons ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 Daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques des interférons alpha, bêta et gamma se recouvrent partiellement mais sont néanmoins distinctes. Les activités de l'interféron β -1b sont spécifiques d'espèce. L'information pharmacologique la plus pertinente sur l'interféron β -1b résulte donc d'études sur cultures de cellules humaines ou chez l'homme *in vivo*.

L'interféron β -1b a montré des activités à la fois antivirales et immunorégulatrices. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé. Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron β -1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron β -1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron β -1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités par l'interféron β -1b. L'interféron β -1b agit sur les récepteurs de l'interféron γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron β -1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.

Il n'y a pas eu de recherches spécifiques concernant l'influence de Betaferon sur le système cardio-vasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes.

Efficacité et sécurité cliniques

Sclérose en plaques rémittente-récurrente

Un essai clinique contrôlé de Betaferon a été mené chez des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et capables de marcher sans aide (score EDSS initial entre 0 et 5,5). Le traitement par Betaferon a été associé à une diminution de la fréquence (30%) et de la sévérité des poussées, ainsi que du nombre des hospitalisations dues à la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été prolongé. Il n'existe aucun élément indiquant une action de Betaferon sur la durée des poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques secondairement progressive

Deux essais cliniques contrôlés de Betaferon dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés sur un total de 1 657 patients, dont le score EDSS initial était compris entre 3 et 6,5 (patients capables de marcher). Les cas de maladie discrète et les patients incapables de marcher ont été exclus des études. Les deux études ont donné des résultats divergents concernant le critère principal de jugement (c'est à dire le temps de progression confirmée de la maladie ou délai de progression vers le handicap).

L'une des deux études a montré un retard statistiquement significatif de la progression de la maladie chez les patients traités par Betaferon (risque relatif = 0,69, intervalle de confiance à 95% : 0,55 – 0,86, $p = 0,0010$, soit une diminution de 31% du risque sous Betaferon) et du délai jusqu'au confinement au fauteuil roulant (risque relatif = 0,61, intervalle de confiance à 95% : 0,44 – 0,85, $p = 0,0036$, soit une diminution de 39% du risque sous Betaferon). Cet effet s'est maintenu pendant la période d'observation allant jusqu'à 33 mois. L'effet du traitement a été observé à tous les niveaux de handicap étudiés et quelle que soit l'activité des poussées.

La seconde étude de Betaferon dans le traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques n'a pas mis en évidence de délai sur la progression de la maladie. Il est toutefois évident que la maladie des patients inclus dans cette étude était moins active que celle des patients de la précédente étude.

Les méta-analyses rétrospectives regroupant les résultats des deux études font apparaître un effet global statistiquement significatif du traitement ($p = 0,0076$; Betaferon 8,0 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo).

Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré que le traitement produit plus vraisemblablement un effet sur la progression de la maladie lorsque celle-ci est active avant le début du traitement (risque relatif = 0,72, intervalle de confiance à 95% : 0,59 – 0,88, $p = 0,0011$, soit une diminution de 28% du risque par Betaferon chez des patients présentant des poussées ou une aggravation prononcée du score EDSS ; Betaferon 8,0 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo).

Ces analyses rétrospectives de sous-groupes ont également montré que la présence de poussées ou d'une détérioration prononcée du score EDSS (> 1 point ou > 0,5 point pour un score ≥ 6 au cours des 2 dernières années) permettait d'identifier les patients dont la maladie était active.

Dans les deux études du traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques, Betaferon a entraîné une diminution de la fréquence (30%) des poussées, mais n'a pas démontré d'effet sur la durée des poussées.

Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques

Un essai clinique contrôlé de Betaferon a été mené chez des patients ayant présenté un événement clinique isolé avec des résultats d'IRM évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2). Cet essai a inclus des patients présentant un début de SEP monofocal ou multifocal (c'est-à-dire des patients présentant respectivement une seule lésion ou au moins deux lésions cliniquement confirmée(s) du système nerveux central). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. Cette étude comportait deux phases : une phase contrôlée contre placebo puis une phase de suivi prospective. La phase versus placebo s'est déroulée sur une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à ce que le patient développe une sclérose en plaques cliniquement définie. À l'issue de la phase contrôlée contre placebo, les patients intégraient une phase de suivi prospective sous Betaferon. Celle-ci visait à évaluer les effets du traitement immédiat par Betaferon par rapport au traitement à début différé en comparant les patients initialement randomisés dans le groupe Betaferon (« groupe de traitement immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté.

Tableau 2 : Résultats des critères primaires d'efficacité de l'étude BENEFIT et son suivi à 5 ans

	Résultats de l'année 2 Phase contrôlée contre placebo		Résultats de l'année 3 Suivi en ouvert		Résultats de l'année 5 Suivi en ouvert	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Traite-ment immédiat par Betaferon 250 mcg n=292	Traite-ment différé par Betaferon 250 mcg n=176	Traite-ment immédiat par Betaferon 250 mcg n=292	Traite-ment différé par Betaferon 250 mcg n=176
Nombre de patients ayant été au terme de la phase d'étude	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Variables d'efficacité primaires						
Délai avant SEPCD						
Estimations Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Réduction du risque	47% vs placebo		41% vs le traitement différé par Betaferon		37% vs le traitement différé par Betaferon	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%	RR = 0,53 [0,39–0,73]		RR = 0,59 [0,42–0,83]		RR = 0,63 [0,48–0,83]	
Test du log-rank	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
Betaferon a prolongé le délai avant SEPCD de 363 jours, le faisant passer de 255 jours dans le groupe sous placebo à 618 jours dans le groupe sous Betaferon (sur la base du 25 ^e percentile)						
Délai avant SEP répondant aux critères de McDonald						
Estimations Kaplan-Meier	69%	85%	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)	
Réduction du risque	43% vs placebo					
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%	RR = 0,57 [0,46–0,71]					
Test du log-rank	p < 0,00001					
Délai avant progression confirmée du score EDSS						
Estimations Kaplan-Meier	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		16%	24%	25%	29%
Réduction du risque			40% vs le traitement différé par Betaferon		24% vs le traitement différé par Betaferon	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%			RR = 0,60 [0,39–0,92]		RR = 0,76 [0,52–1,11]	
Test du log-rank			p = 0,022		p = 0,177	

Lors de la phase versus placebo, Betaferon a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une SEPCD. L'effet du médicament a également été démontré par l'allongement du délai avant progression vers une sclérose en plaques selon les critères de McDonald (Tableau 2).

Les analyses des sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité sur l'évolution vers une SEPCD dans tous les sous-groupes évalués. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années était plus élevé chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 ou rehaussement par le gadolinium à l'IRM cérébrale à l'inclusion. Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque.

Le traitement par Betaferon a été bien accepté, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (93 % dans le groupe traité par Betaferon). Afin d'améliorer la tolérance au Betaferon, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude.

Lors de la phase de suivi en ouvert de l'étude, l'effet du traitement sur la SEPCD était toujours manifeste au bout de 3 et 5 ans (Tableau 2), même si la majorité des patients du groupe placebo ont été traités par Betaferon au moins à partir de la deuxième année. La progression du score EDSS (augmentation confirmée du score EDSS d'au moins un point par rapport à l'inclusion) a été inférieure dans le groupe sous traitement immédiat (Tableau 2, effet significatif au bout de 3 ans, pas d'effet significatif à 5 ans). La majorité des patients des deux groupes de traitement n'a connu aucune progression du handicap sur la période de 5 ans. Les effets bénéfiques sur ce critère d'évaluation n'ont pas pu être mis en évidence de façon nette pour le traitement « immédiat ». Aucun bénéfice, imputable au traitement immédiat par le Betaferon, en terme de qualité de vie (mesurée d'après l'indice d'évaluation fonctionnelle FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) n'a été observé.

SEP rémittente-récurrente, SEP secondairement progressive et événement clinique unique démyélinisant évocateur d'une SEP

Dans toutes les études sur la sclérose en plaques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré l'efficacité de Betaferon pour réduire l'activité de la maladie (inflammation aiguë du système nerveux central et lésions tissulaires permanentes). Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre l'activité sur la sclérose en plaques, mesurée par IRM, et l'évolution clinique de la maladie n'est pas entièrement élucidée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques ont été mesurées chez des patients et des volontaires au moyen d'une méthode biologique incomplètement spécifique. Des pics sériques d'environ 40 UI/mL ont été trouvés 1 à 8 heures après injection sous-cutanée de 500 microgrammes d'interféron β -1b (16,0 millions d'UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement 30 mL·min⁻¹·kg⁻¹ et 5 heures.

L'injection tous les 2 jours de Betaferon n'augmente pas les taux sériques, et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés pendant le traitement.

La biodisponibilité absolue de l'interféron β -1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu d'étude de toxicologie aiguë. Dans la mesure où les rongeurs ne réagissent pas à l'interféron β humain, les études de toxicité en administration répétée ont été menées chez le singe Rhésus. Des hyperthermies transitoires ont été observées, ainsi qu'une élévation significative du taux de lymphocytes et une baisse significative des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles.

Il n'y a pas eu d'étude de toxicité à long terme. Les études de reproduction chez le singe Rhésus ont révélé une toxicité maternelle et une fréquence accrue d'avortements spontanés, aboutissant à une mortalité prénatale. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux survivants. Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée. Chez le singe Rhésus femelle, Betaferon n'entraîne pas de modification du cycle œstral. L'expérience acquise avec les autres interférons suggère que la fertilité mâle et femelle peut être altérée.

La seule étude de génotoxicité (Test d'Ames) n'a pas montré d'effet mutagène. Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée. Un essai de transformation cellulaire *in vitro* n'a pas montré de potentiel tumorigène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon (poudre pour solution injectable) :

Albumine humaine
Mannitol

Solvant (solution de chlorure de sodium 5,4 mg/mL (0,54% p/v)) :

Chlorure de sodium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception du solvant fourni, mentionné dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, le produit s'est montré stable, pendant 3 heures à 2-8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (poudre pour solution injectable) :

Flacon de verre transparent de type I, de 3 mL, muni d'un bouchon chlorobutylé de type I et d'une capsule de scellage en aluminium.

Solvant (chlorure de sodium 5,4 mg/mL (0,54% p/v)) :

Seringue préremplie (de verre de type I, de 2,25 mL) contenant 1,2 mL de solvant.

Taille des conditionnements :

- Conditionnement de 5 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement de 12 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement de 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement de 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement pour 2 mois de traitement de 2 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement pour 3 mois de traitement de 3 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Conditionnement pour 3 mois de traitement de 3 x 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
- Coffret d'initiation au traitement comportant 4 sets de 3 injections identifiés par des couleurs et numérotations différentes :
 - jaune, avec le numéro 1 (jours 1, 3 et 5 du traitement ; seringues avec repère à 0,25 mL)
 - rouge, avec le numéro 2 (jours 7, 9 et 11 du traitement ; seringues avec repère à 0,5 mL)
 - vert, avec le numéro 3 (jours 13, 15 et 17 du traitement ; seringues avec repère à 0,75 mL)
 - bleu, avec le numéro 4 (jours 19, 21 et 23 du traitement ; seringues avec repères à 0,25, 0,5, 0,75 et 1 mL)

Chaque set de 3 injections contient 3 flacons de poudre, 3 seringues préremplies de solvant, 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille préfixée et 6 tampons imbibés d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Pour reconstituer le lyophilisat d'interféron beta-1b, raccorder l'adaptateur pour flacon avec l'aiguille au flacon. Raccorder la seringue préremplie de solvant à l'adaptateur pour flacon et injecter les 1,2 mL de solvant (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL (0,54% p/v)) dans le flacon de Betaferon. Laisser dissoudre complètement le produit sans agiter le flacon.

Après reconstitution, aspirer 1,0 mL du contenu du flacon dans la seringue pour administrer 250 microgrammes de Betaferon. Pour l'augmentation progressive de la dose, en début de traitement, aspirer le volume requis comme indiqué dans la rubrique 4.2.

Retirer le flacon et l'adaptateur pour flacon de la seringue préremplie avant l'injection.

Betaferon peut également être administré à l'aide d'un auto-injecteur adapté.

Inspection avant utilisation

Avant utilisation, examiner le produit reconstitué à l'œil nu. Le produit reconstitué est incolore ou jaune pâle et légèrement opalescent, voire opalescent.

En cas de coloration anormale ou de présence de particules, ne pas l'utiliser.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 novembre 1995
Date du dernier renouvellement : 31 janvier 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienne
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.