Betaferon

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 multipele sclerose te ontwikkelen (zie rubriek 5.1).
- patiënten met relapsing-remitting multipele sclerose en twee of meer recidieven gedurende de laatste twee jaar.
- patiënten met secundair progressieve multipele 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 multipele sclerose, was de progressie naar klinisch definitieve multipele sclerose significant vertraagd gedurende een periode van vijf jaar.

De behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met relapsing-remitting multipele sclerose bij wie zich minder dan 2 recidieven in de voorafgaande 2 jaar hebben voorgedaan of bij patiënten met secundair progressieve multipele 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 (erytrocytfragmentatie) 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.

Overgevoeligheidsreacties
Er kunnen ernstige overgevoeligheidsreacties (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 multipele 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 multipele sclerose en secundair progressieve multipele 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 multipele 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 multipele 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 multipele 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 multipele 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 comedicatie 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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 postmarketingsurveillance (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/mm^3) [e], Witte bloedcel-lenaantal daling (< 3000/mm [e], Absolute neutrofie-lenaantal daling (< 1500/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]
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn			Pancreatitis	Misselijkheid, Braken, Diarree
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
België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 immunoregulatoire eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme van interferon bèta-1b bij multipele 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 mediatoren 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 multipele 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 recidiefvrije 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 multipele sclerose.

SP-MS
Er zijn twee gecontroleerde klinische trials uitgevoerd met Betaferon waar in totaal 1.657 patiënten met secundair progressieve multipele 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 eindpunttijd 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 (044; 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 behandeleffect trad op bij patiënten op alle onderzochte invaliditeitsniveaus en onafhankelijk van recidiefactiviteit.
In de tweede Betaferon-trial naar secundair progressieve multipele 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 multipele sclerose.

In een retrospectieve meta-analyse van de gegevens van beide onderzoeken werd een totaal behandeleffect 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 behandeleffect 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 multipele 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 multipele 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 multipele 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 multipele 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 Hazard ratio met 95% betrouw-baarheidsinterval **log-rank test**	47% versus placebo HR = 0.53 [0.39, 0.73] p < 0.0001 Betaferon verlengde de tijd tot CDMS met 363 dagen, van 255 dagen in de placebogroep tot 618 dagen in de Betaferon-groep (op basis van 25 percentielen)		41% versus vertraagd Betaferon HR = 0.59 [0.42, 0.83] p = 0.0011		37% versus vertraagd Betaferon HR = 0.63 [0.48, 0.83] p = 0.0027	
Tijd tot McDonald MS						
Kaplan-Meier schattingen	69%	85%	Geen primair eindpunt		Geen primair eindpunt	
Risico vermindering **Hazard ratio met 95% betrouw-baarheidsinterval log-rank test**	43% versus placebo HR = 0.57 [0.46, 0.71] p < 0.00001					
Tijd tot bevestigde EDSS progressie						
Kaplan-Meier schattingen	Geen primair eindpunt		16%	24%	25%	29%
Risico vermindering **Hazard ratio met 95% betrouw-baarheidsinterval log-rank test**			40% versus vertraagd Betaferon HR = 0.60 [0.39, 0.92] p = 0.022		24% versus vertraagd Betaferon 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 multipele 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 multipele 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 multipele 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 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ 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 enkelvoudige 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

11/2023

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.