1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

* gentechnisch hergestellt mittels eines Stammes von *Escherichia coli*

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Steriles, weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betaferon wird angewendet zur Behandlung von

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

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

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

Tabelle A: Schema für die Dosistitration*

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

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

Die optimale Dosis ist nicht eindeutig geklärt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, wie lange behandelt werden sollte. Es liegen Nachbeobachtungsdaten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zu Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose über bis zu 5 Jahren und zu Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose über bis zu 3 Jahren vor. Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose hat sich eine Wirksamkeit der Therapie über die ersten 2 Jahre gezeigt. Die verfügbaren Daten für die folgenden 3 Jahre stimmen überein mit der anhaltenden Wirksamkeit der Behandlung über den gesamten Zeitraum.
Bei Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde das Fortschreiten zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose über einen Zeitraum von fünf Jahren signifikant verzögert.

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

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herzerkrankungen
Betaferon sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Betaferon auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands überwacht werden.
Betaferon besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, die Symptome des mit Beta-Interferonen einhergehenden Grippe-artigen Syndroms können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Im Rahmen der Postmarketing-Phase gingen sehr selten Berichte über eine Verschlechterung des kardialen Zustands bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung ein, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer Betaferon-Therapie standen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

Es ist berichtet worden, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom-P450-abhängigen hepatischen Enzyme bei Menschen und Tieren verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und

deren Clearance stark abhängig vom Zytochrom-P450-System ist, z. B. Antiepileptika, soll Betaferon mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Co-Medikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Betaferon kann während der Stillzeit angewendet werden.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgende Liste unerwünschter Ereignisse basiert auf Berichten aus klinischen Studien und aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung von Betaferon *(sehr häufig ≥ 1/10, häufig ≥ 1/100, < 1/10, gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100, selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000, sehr selten < 1/10.000)).*
Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und ihrer Synonyme und verwandten Störungen wurde der am besten geeignete MedDRA-Term gewählt.

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

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Abnahme der Lymphozytenzahl (<1.500/mm^3)[e], Abnahme der Leukozytenzahl (<3.000/mm^3)[e], Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (<1.500/mm^3)[e]	Lymphadenopathie, Anämie	Thrombozytopenie	Thrombotische Mikroangiopathie[d], einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom[b]	Hämolytische Anämie[a,d]
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen	Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie[a]
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose		Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Gewichtsverlust	Anstieg der Triglyzeride im Blut	Anorexie[a]	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit	Suizidversuch (siehe auch Abschnitt 4.4), emotionale Instabilität		Depression, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit		Krampfanfälle		Schwindel
Herzerkrankungen		Tachykardie		Kardiomyopathie[a]	Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie			Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus[a]	Pulmonale arterielle Hypertonie[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen			Pankreatitis	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Alaninaminotransferase (ALAT > 5-mal Ausgangswert)[e]	Anstieg der Aspartataminotransferase (ASAT > 5-mal Ausgangswert)[e], Anstieg der Bilirubin-Spiegel im Blut	Anstieg der Gammaglutamyltransferase, Hepatitis	Leberschaden, Leberinsuffizienz[a]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag, Hauterkrankung	Urtikaria, Pruritus, Alopezie	Hautverfärbung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Hypertonie, Arthralgie				Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harndrang		Nephrotisches Syndrom, Glome-		

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
			rulosklerose (siehe Abschnitt 4.4)[a,b]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie, Impotenz, Metrorrhagie			Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art [f]), Grippe-ähnliche Symptome (Komplex[g]), Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Periphere Ödeme, Asthenie	Nekrose an der Injektionsstelle, Thoraxschmerzen, Unwohlsein			Schwitzen

a UAW, die ausschließlich nach der Markteinführung bekannt geworden sind
b Klassenbezeichnung gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).
c Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte, siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.
d Es wurden lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle gemeldet.
e Laborwertveränderung
f Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art) umfasst alle an der Injektionsstelle auftretenden unerwünschten Ereignisse (außer Nekrose an der Injektionsstelle), z. B. die folgenden Begriffe: Atrophie an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Infektion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle.
g „Grippeähnlicher Symptomkomplex" bezeichnet das Grippesyndrom und/oder eine Kombination aus mindestens zwei unerwünschten Ereignissen aus Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Unwohlsein, Schwitzen.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Für Interferon beta-1b konnten sowohl antivirale als auch immunregulatorische Wirkungen nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von Interferon beta-1b bei Multipler Sklerose ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die biologischen Eigen-

schaften von Interferon beta-1b, die die Immunantwort beeinflussen, durch seine Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von Interferon beta-1b an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von Interferon beta-1b betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit Interferon beta-1b behandelt wurden. Interferon beta-1b führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des Interferon gamma Rezeptors. Außerdem verstärkt Interferon beta-1b die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Eine der beiden Studien zeigte nachweislich bei den mit Betaferon behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Fortschreiten des Behinderungsgrades (Hazard-Ratio = 0,69; 95-%-Konfidenzintervall (0,55-086), P = 0,0010, entsprechend einer 31-%igen Risikominderung durch Betaferon) und der Zeit bis zur Rollstuhlabhängigkeit (Hazard-Ratio = 0,61; 95-%-Konfidenzintervall (0,44-0,85), P=0,0036, entsprechend einer 39-%igen Risikominderung durch Betaferon). Dieser Effekt hielt über die Beobachtungsphase von bis zu 33 Monaten hinweg an. Der Behandlungseffekt war bei den Patienten aller untersuchten Behinderungsstufen sowie unabhängig von akuten Schüben festzustellen.

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

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

Retrospektive Subgruppen-Analysen ergaben, dass mit einem Behandlungseffekt auf das Fortschreiten der Behinderung am ehesten bei Patienten mit akutem Krankheitsgeschehen vor Beginn der Behandlung zu rechnen ist [Hazard-Ratio 0,72, 95-%-Konfidenzintervall (0,59- 0,88), P = 0,0011, entsprechend einer 28-%igen Risikominderung durch Betaferon bei Patienten im Schub oder bei ausgeprägter Verschlechterung des EDSS-Wertes, 8,0 Mio. I.E. Betaferon versus alle Placebo-Patienten]. Diese retrospektiven Subgruppen-Analysen legten den Schluss nahe, dass Schübe sowie ausgeprägte Verschlechterungen der EDSS-Werte (EDSS >1 Punkte oder >½ Punkt bei EDSS-Werten ≥6 in den letzten zwei Jahren) die Identifikation von Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen erleichtern.

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

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

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

	Ergebnisse nach 2 Jahren Placebokontrollierte Phase		Ergebnisse nach 3 Jahren Offene Nachbeobachtung		Ergebnisse nach 5 Jahren Offene Nachbeobachtung	
	Betaferon 250 µg n=292	Placebo n=176	Betaferon 250 µg sofort n=292	Betaferon 250 µg verzögert n=176	Betaferon 250 µg sofort n=292	Betaferon 250 µg verzögert n=176
Anzahl der Patienten, die die Studienphase abgeschlossen haben	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Primäre Wirksamkeitsvariablen						
Zeit bis zur CDMS						
Kaplan-Meier-Schätzungen	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Risikoreduktion **Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall** **Log-Rank-Test**	47% gegenüber Placebo HR = 0,53 [0,39; 0,73] p < 0,0001 Betaferon verlängerte die Zeit bis zur CDMS um 363 Tage, von 255 Tagen in der Placebogruppe auf 618 Tage in der Betaferon-Gruppe (basierend auf den 25. Perzentilen)		41% gegenüber Betaferon verzögert HR = 0,59 [0,42; 0,83] p = 0,0011		37% gegenüber Betaferon verzögert HR = 0,63 [0,48; 0,83] p = 0,0027	
Zeit bis zur McDonald-MS						
Kaplan-Meier-Schätzungen	69%	85%	Kein primärer Endpunkt		Kein primärer Endpunkt	
Risikoreduktion **Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall** **Log-Rank-Test**	43% gegenüber Placebo HR = 0,57 [0,46; 0,71] p < 0,00001					
Zeit bis zur gesicherten EDSS-Progression						
Kaplan-Meier-Schätzungen	Kein primärer Endpunkt		16%	24%	25%	29%
Risikoreduktion **Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall** **Log-Rank-Test**			40% gegenüber Betaferon verzögert HR = 0,60 [0,39; 0,92] p = 0,022		24% gegenüber Betaferon verzögert HR = 0,76 [0,52; 1,11] p = 0,177	

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

Subgruppenanalysen nach Baseline-Faktoren erbrachten in allen untersuchten Subgruppen den Nachweis einer Wirksamkeit im Hinblick auf das Fortschreiten zu einer CDMS. Das Risiko des Fortschreitens zu einer CDMS innerhalb von 2 Jahren war bei monofokalen Patienten mit mindestens 9 T2-Läsionen oder Gd-Anreicherung im MRT des Gehirns zu Studienbeginn höher. Bei multifokalen Patienten war das CDMS-Risiko von den MRT-Befunden im Ausgangszustand unabhängig. Diese Patienten gelten aufgrund der sich aus dem klinischen Befund ergebenden disseminierten Erkrankung als mit einem hohen CDMS-Risiko behaftet. Es gibt derzeit keine auf breiter Basis anerkannte Definition für einen Hoch-Risiko-Patienten, obwohl ein mehr konservativer Ansatz von mindestens 9-T2-hyperintensiven Läsionen auf der Initialaufnahme und wenigstens einer neuen T2- oder einer neuen Gd-anreichernden Läsion auf einer Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach Initialaufnahme gemacht wurde, ausgeht. In jedem Fall sollte eine Therapie nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die als Patienten mit hohem Risiko eingestuft werden.
Wie die hohe Rate von Studienabschlüssen zeigt (93 % in der Betaferon-Gruppe), wurde die Behandlung mit Betaferon gut angenommen. Um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern, wurde eine Auftitrierung der Dosis vorgenommen und es wurden zu Beginn der Behandlung nicht-steroidale Antirheumatika verabreicht. Darüber hinaus wurde von der Mehrzahl der Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Autoinjektor verwendet.

In der offenen Nachbeobachtungsphase war der Behandlungseffekt auf CDMS nach 3 und 5 Jahren immer noch zu erkennen (Tabelle 2), obwohl die Mehrzahl der Patienten aus der Placebogruppe mindestens ab dem zweiten Jahr mit Betaferon behandelt wurden. Die EDSS-Progression (gesicherte Zunahme des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt gegenüber Studienbeginn) fiel in der Gruppe mit sofortiger Behandlung geringer aus (Tabelle 2; signifikanter Effekt nach 3 Jahren, kein signifikanter Effekt nach 5 Jahren). Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zeigte während des 5-jährigen Zeitraums kein Fortschreiten der Behinderung. Eine belastbare Evidenz für einen Nutzen im Hinblick auf diesen Ergebnisparameter konnte für die „sofortige“ Be-

handlung nicht nachgewiesen werden. Es ergab sich kein auf sofortige Behandlung mit Betaferon zurückzuführender Vorteil hinsichtlich Lebensqualität (gemessen durch FAM – Functional Assessment of MS: Behandlungsergebnis-Index).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche (mit Pulver für Injektionslösung):
Albumin vom Menschen
Mannitol

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung):
3-ml-Durchstechflasche (farblos, Typ-I-Glas) mit Butyl-Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Verschlusskappe.

Lösungsmittel (mit Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V)):
2,25-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen:

- Packung mit 5 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 12 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Zweimonatspackung mit 2x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Aufdosierungspackung zur Dosistitration mit 4 unterschiedlich gefärbten und numerierten Dreierpackungen:
    - gelb, mit der Zahl „1"(Behandlungstage 1, 3 und 5; 0,25-ml Spritzenmarkierung),
    - rot, mit der Zahl „2" (Behandlungstage 7, 9 und 11; 0,5-ml Spritzenmarkierung),
    - grün, mit der Zahl „3" (Behandlungstage 13, 15 und 17; 0,75-ml Spritzenmarkierung),
    - blau, mit der Zahl „4" (Behandlungstage 19, 21 und 23; 0,25-, 0,5-, 0,75- und 1-ml Spritzenmarkierung)

  Jede Dreierpackung enthält 3 Durchstechflaschen mit Pulver, 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 3 Aufsätze für die Durchstechflaschen mit bereits befestigter Kanüle und 6 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

DE/9