

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre stérile de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Betaferon est indiqué dans le traitement

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose *

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

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

La dose optimale n'a pas été clairement déterminée.

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

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

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

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

Mode d'administration

Pour injection sous-cutanée.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Affections du système immunitaire

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

Affections gastro-intestinales

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

Affections du système nerveux

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

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

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

Examens biologiques

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

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

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

Affections hépatobiliaires

Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Betaferon au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons bêta, des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été rapportés rarement chez les patients traités par Betaferon. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments

ou substances connus pour être hépatotoxiques ou en cas de comorbidités (par exemple maladie maligne métastatique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool).

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

Affections du rein et des voies urinaires

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

Syndrome néphrotique

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

Affections cardiaques

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

Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Betaferon.

Bien que Betaferon soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons bêta peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Betaferon.

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

Microangiopathie thrombotique (MAT) et Anémie hémolytique (AH)

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions au site d'injection

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

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

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

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

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

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

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

Immunogénicité

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

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

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

Dans l'étude sur des patients ayant présenté un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Betaferon ; chez 60 % (53)

d'entre eux la recherche d'anticorps est redevenue négative d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative des lésions nouvellement actives et de la taille des lésions T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition des anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD), du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées).

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

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

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

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

Excipients

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Betaferon peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance au Betaferon (cf. rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

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

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

Classe de systèmes ou d'organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT >5 fois la valeur initiale) ^e	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT >5 fois la valeur initiale) ^e Augmentation de la bilirubinémie	Augmentation de la gamma-glutamyltransférase, Hépatite	Atteinte hépatique Insuffisance hépatique ^a	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème (rash) Troubles cutanés	Urticaire, Prurit, Alopécie	Changement de coloration de la peau		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Hypertonie Arthralgie				Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse
Affections du rein et des voies urinaires	Miction impérieuse		Syndrome néphrotique, Glomérulosclérose (voir rubrique 4.4) ^{a, b}		
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie Impuissance Métrorragie			Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection (de différents types ^f) Symptômes pseudo-grippal (complexe ^g) Douleurs Fièvre Frissons Œdème périphérique Asthénie	Nécrose au site d'injection Douleurs thoraciques Malaise			Sueurs

^a Effets indésirables signalés uniquement depuis la commercialisation de Betaferon

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

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

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

^e Anomalie sur examen biologique

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

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, interférons

Code ATC : L03 AB 08

Mécanisme d'action

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Sclérose en plaques rémittente-récurrente

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

poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques secondairement progressive

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

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

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

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

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

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

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

Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques

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

immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté.

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

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

Délai avant progression confirmée du score EDSS					
Estimations Kaplan-Meier	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)	16%	24%	25%	29%
Réduction du risque		40% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,60 [0,39–0,92] p = 0,022		24% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,76 [0,52–1,11] p = 0,177	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%					
Test du log-rank					

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

Les analyses des sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité sur l'évolution vers une SEPCD dans tous les sous-groupes évalués. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années était plus élevé chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 ou rehaussement par le gadolinium à l'IRM cérébrale à l'inclusion. Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque. Le traitement par Betaferon a été bien accepté, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (93 % dans le groupe traité par Betaferon). Afin d'améliorer la tolérance au Betaferon, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude.

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon (poudre pour solution injectable) :

Albumine humaine
Mannitol

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

Chlorure de sodium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (poudre pour solution injectable) :

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

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

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

Taille des conditionnements :

- Conditionnement de 5 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement de 12 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement de 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement de 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement pour 2 mois de traitement de 2 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement pour 3 mois de traitement de 3 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Conditionnement pour 3 mois de traitement de 3 x 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool ou
 - Coffret d'initiation au traitement comportant 4 sets de 3 injections identifiés par des couleurs et numérotations différentes :
 - jaune, avec le numéro 1 (jours 1, 3 et 5 du traitement ; seringues avec repère à 0,25 mL)
 - rouge, avec le numéro 2 (jours 7, 9 et 11 du traitement ; seringues avec repère à 0,5 mL)
 - vert, avec le numéro 3 (jours 13, 15 et 17 du traitement ; seringues avec repère à 0,75 mL)
 - bleu, avec le numéro 4 (jours 19, 21 et 23 du traitement ; seringues avec repères à 0,25, 0,5, 0,75 et 1 mL)
- Chaque set de 3 injections contient 3 flacons de poudre, 3 seringues préremplies de solvant, 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille préfixée et 6 tampons imbibés d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

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

Laisser dissoudre complètement le produit sans agiter le flacon.

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

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

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

Inspection avant utilisation

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

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

Élimination

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement contenant 15 présentations unitaires, chacune composée de :

Conditionnement contenant 5 présentations unitaires, chacune composée de :

Conditionnement contenant 14 présentations unitaires, chacune composée de :

Conditionnement contenant 12 présentations unitaires, chacune composée de :

I. 1 flacon de poudre pour solution injectable contenant 300 microgrammes (9,6 millions UI).
Après reconstitution, 1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b *.

II. 1 seringue préremplie de 1,2 mL de solvant pour reconstitution contenant du chlorure de sodium 5,4 mg/mL.

III. 1 adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool.

* Betaferon est formulé pour contenir un excès calculé de 20%.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 mL de solvant.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT PLURI-MENSUEL (INCLUANT LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement pour 3 mois contenant 45 (3 x 15) présentations unitaires, chacune composée de :

Conditionnement pour 3 mois contenant 42 (3 x 14) présentations unitaires, chacune composée de :

Conditionnement pour 2 mois contenant 28 (2 x 14) présentations unitaires, chacune composée de :

- I. 1 flacon de poudre pour solution injectable contenant 300 microgrammes (9,6 millions UI).
Après reconstitution, 1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b*.
- II. 1 seringue préremplie de 1,2 mL de solvant pour reconstitution contenant du chlorure de sodium à 5,4 mg/mL.
- III. 1 adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool.

* Betaferon est formulé pour contenir un excès calculé de 20%.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 mL de solvant.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMME CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT PLURI-MENSUEL (SANS LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement de 15 présentations unitaires faisant partie d'un conditionnement pour 3 mois contenant 45 (3 x 15) présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Conditionnement de 14 présentations unitaires faisant partie d'un conditionnement pour 3 mois contenant 42 (3 x 14) présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Conditionnement de 14 présentations unitaires faisant partie d'un conditionnement pour 2 mois contenant 28 (2 x 14) présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Chaque présentation unitaire contient :

- I. 1 flacon de poudre pour solution injectable** contenant 300 microgrammes (9,6 millions UI).
Après reconstitution, 1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b*.
- II. 1 seringue préremplie de 1,2 mL de solvant pour reconstitution** contenant du chlorure de sodium à 5,4 mg/mL.
- III. 1 adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool.**

* Betaferon est formulé pour contenir un excès calculé de 20%.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 mL de solvant.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON DE LA PRESENTATION UNITAIRE COMME CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES OU DES CONDITIONNEMENTS PLURI-MENSUELS (SANS LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable
interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Fait partie d'une boîte contenant 15 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 5 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 15 présentations unitaires dans un conditionnement pour 3 mois contenant 3 x 15 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 14 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 14 présentations unitaires dans un conditionnement pour 3 mois contenant 3 x 14 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 12 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

Fait partie d'une boîte contenant 14 présentations unitaires dans un conditionnement pour 2 mois contenant 2 x 14 présentations unitaires. Les présentations unitaires ne sont pas vendues séparément.

1 flacon de poudre : 300 microgrammes (9,6 millions UI) par flacon. Après reconstitution, 250 microgrammes (8,0 millions UI) /mL d'interféron bêta-1b.

1 seringue préremplie de 1,2 mL de solvant : solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL,

1 adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1.2 ml de solvant.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

(COFFRET D'INITIATION AU TRAITEMENT COMPOSE DE 4 SETS DE 3 INJECTIONS [3 FLACONS/3 SERINGUES PREREMPLIES]) POUR LES 12 PREMIERES INJECTIONS/JOURS DE TRAITEMENT (INCLUANT LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Coffret d'initiation au traitement comprenant 4 sets de 3 injections, contenant chacun :

- I. 3 flacons de poudre pour solution injectable** contenant chacun 300 microgrammes (9,6 millions UI). Après reconstitution, 1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b*.
- II. 3 seringues préremplies de solvant pour reconstitution** contenant chacune 1,2 mL de chlorure de sodium pour injection à 5,4 mg/mL.
- III. 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille + 6 tampons imbibés d'alcool.**

* Betaferon est formulé pour contenir un excès calculé de 20 %.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 mL de solvant.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

EU/1/95/003/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Utiliser le set jaune n°1 pour les jours 1, 3 et 5 du traitement.
Utiliser le set rouge n°2 pour les jours 7, 9 et 11 du traitement.
Utiliser le set vert n°3 pour les jours 13, 15 et 17 du traitement.
Utiliser le set bleu n°4 pour les jours 19, 21 et 23 du traitement.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR DU SET DE 3 INJECTIONS (3 FLACONS/3 SERINGUES PREREMPLIES) COMME CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE DU COFFRET D'INITIATION AU TRAITEMENT (SANS LE CADRE BLEU « BLUE BOX »)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable interféron bêta-1b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 250 microgrammes (8,0 millions UI) d'interféron bêta-1b après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : albumine humaine, mannitol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Set n°1

1^{er} palier posologique (0,25 mL) pour les jours 1, 3 et 5 du traitement

Set n°2

2^{ème} palier posologique (0,5 mL) pour les jours 7, 9 et 11 du traitement

Set n°3

3^{ème} palier posologique (0,75 mL) pour les jours 13, 15 et 17 du traitement

Set n°4

4^{ème} palier posologique (1,0 mL) pour les jours 19, 21 et 23 du traitement

Fait partie d'un coffret d'initiation au traitement. Ne peut être vendu séparément.

3 flacons de poudre : 300 microgrammes (9,6 millions UI) par flacon. Après reconstitution, 250 microgrammes/mL (8,0 millions UI/mL) d'interféron bêta-1b.

3 seringues préremplies de 1,2 mL de solvant : solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL.

3 adaptateurs pour flacon avec aiguille + 6 tampons imbibés d'alcool.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Pour injection sous-cutanée après reconstitution avec 1,2 ml de solvant.

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

EU/1/95/003/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION (texte inscrit sur la face interne du conditionnement)

Cher patient, chère patiente,

Le set n°1 est destiné à la préparation des 3 premières injections (jours 1, 3 et 5).

Utilisez **tout** le solvant contenu dans la seringue pour dissoudre la poudre de Betaferon contenue dans le flacon.

Aspirez ensuite la solution **jusqu'au trait, sur la seringue :**

0,25 mL pour les trois premières injections (jours 1, 3 et 5 du traitement).

Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée.

Cher patient, chère patiente,

Le set n°2 est destiné à la préparation des 3 injections suivantes (jours 7, 9 et 11).

Utilisez **tout** le solvant contenu dans la seringue pour dissoudre la poudre de Betaferon contenue dans le flacon.

Aspirez ensuite la solution **jusqu'au trait, sur la seringue :**

0,5 mL pour les injections **des** jours 7, 9 et 11 du traitement.

Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée.

Cher patient, chère patiente,

Le set n°3 est destiné à la préparation des 3 injections suivantes (jours 13, 15 et 17).

Utilisez **tout** le solvant contenu dans la seringue pour dissoudre la poudre de Betaferon contenue dans le flacon.

Aspirez ensuite la solution **jusqu'au trait, sur la seringue :**

0,75 mL pour les injections **des** jours 13, 15 et 17 du traitement.

Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée.

Cher patient, chère patiente,

Le set n°4 est destiné à la préparation des 3 injections suivantes (jours 19, 21 et 23).

Utilisez **tout** le solvant contenu dans la seringue pour dissoudre la poudre de Betaferon contenue dans le flacon.

Aspirez ensuite la solution **jusqu'au trait, sur la seringue :**

1,0 mL pour les injections **des** jours 19, 21 et 23 du traitement.

Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PREREMPLIE (SOLVANT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour reconstitution de Betaferon
1,2 mL de solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,2 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DES FLACONS DE BETAFERON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre pour solution injectable
interféron bêta-1b
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Le produit reconstitué est stable pendant 3 heures à 2-8°C

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mcg (8 millions UI) par mL après reconstitution

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Betaferon 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable interféron bêta-1b

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Betaferon et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Betaferon
3. Comment utiliser Betaferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Betaferon
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Annexe : Comment s'injecter Betaferon soi-même ?

1. Qu'est-ce que Betaferon et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Betaferon ?

Betaferon est un médicament qui appartient à la classe des interférons ; il est utilisé pour traiter la sclérose en plaques. Les interférons sont des protéines produites par l'organisme l'aidant à lutter contre les attaques du système immunitaire, telles que les infections virales.

Comment agit Betaferon ?

La **sclérose en plaques** est une maladie au long cours qui touche le système nerveux central (SNC), en particulier le fonctionnement du cerveau et de la moelle épinière. L'inflammation liée à la sclérose en plaques détruit la gaine protectrice (appelée *myéline*) entourant les nerfs du SNC et les empêche de fonctionner correctement. Ce phénomène est appelé *démyélinisation*.

La cause exacte de la sclérose en plaques est inconnue. On pense qu'une réponse anormale du système immunitaire de l'organisme pourrait jouer un rôle important dans le processus qui endommage le système nerveux central.

L'atteinte du SNC survient au cours d'une poussée de sclérose en plaques (*rechute*). Elle peut provoquer un handicap transitoire comme des difficultés à marcher. Les symptômes peuvent disparaître totalement ou partiellement.

Il a été démontré que l'interféron β -1b modifie la réponse du système immunitaire et contribue à réduire l'activité de la maladie.

Comment Betaferon contribue-t-il à lutter contre la maladie ?

Événement clinique isolé indiquant un risque élevé de développer une sclérose en plaques : il a été montré que Betaferon permet de retarder l'évolution vers une sclérose en plaques définie.

Sclérose en plaques rémittente-récurrente : les personnes atteintes de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques connaissent de temps à autres des poussées ou rechutes au cours desquelles les symptômes s'aggravent nettement. Il a été démontré que Betaferon réduit la fréquence et la sévérité de ces poussées ; il diminue le nombre d'hospitalisations dues à la maladie et prolonge l'intervalle entre les poussées.

Sclérose en plaques secondairement progressive : dans certains cas de sclérose en plaques rémittente-récurrente, les symptômes s'aggravent et la maladie évolue vers une autre forme de sclérose en plaques dite « secondairement progressive ». Chez ces personnes les incapacités augmentent qu'il y ait ou non des poussées. L'utilisation de Betaferon peut réduire la fréquence et la sévérité des poussées et ralentir la progression du handicap.

Dans quels cas Betaferon est-il utilisé ?

Betaferon est destiné à être utilisé chez les patients :

- ▶ **ayant présenté pour la première fois des symptômes indiquant un risque élevé de développer une sclérose en plaques.** Votre médecin exclura toute autre raison susceptible d'expliquer ces symptômes avant d'instaurer votre traitement.
- ▶ **atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années.**
- ▶ **atteints d'une forme secondairement progressive de sclérose en plaques, ayant une maladie active se traduisant par des poussées.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Betaferon

N'utilisez jamais Betaferon

- **si vous êtes allergique (*hypersensible*)** à l'interféron bêta naturel ou recombinant, à l'albumine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
 - **si vous souffrez de dépression sévère et/ou avez des idées suicidaires** (voir « Avertissements et précautions » et rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
 - **si vous présentez une maladie sévère du foie** (voir « Avertissements et précautions », « Autres médicaments et Betaferon » et rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- ▶ Si l'un de ces cas s'applique à vous, **parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Betaferon :

- **si vous présentez une *gammopathie monoclonale*.** Il s'agit d'une **anomalie du système immunitaire avec présence d'une protéine anormale dans le sang.** L'utilisation de médicaments comme Betaferon peut entraîner des problèmes (*syndrome de fuite capillaire systémique*) au niveau des petits vaisseaux sanguins (*capillaires*). Cette réaction peut conduire à un état de choc (*collapsus*), et même être fatale.
- **si vous avez eu une dépression, si vous êtes déprimé ou si vous avez eu précédemment des idées suicidaires.** Votre médecin surveillera attentivement votre état pendant le traitement. Si votre dépression et/ou vos idées suicidaires sont sévères, Betaferon ne vous sera pas prescrit (voir aussi « N'utilisez jamais Betaferon »).

- **si vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou si vous prenez des médicaments pour traiter l'épilepsie** (*anti-épileptiques*), votre médecin surveillera attentivement votre traitement (voir aussi « Autres médicaments et Betaferon » et rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- **si vous avez des problèmes rénaux sévères**, votre médecin pourra contrôler l'état de votre fonction rénale au cours du traitement.

Au cours de votre traitement par Betaferon, votre médecin devra également être averti :

- **si vous présentez des symptômes tels que des démangeaisons sur l'ensemble du corps, un gonflement du visage et/ou de la langue, ou un essoufflement soudain.** Il peut s'agir des symptômes liés à une réaction allergique grave (*hypersensibilité*), pouvant mettre en danger votre vie.
 - **si vous vous sentez nettement plus triste ou plus déprimé(e) qu'avant le début du traitement par Betaferon ou si vous avez des idées suicidaires.** Si une dépression apparaît pendant le traitement par Betaferon, un traitement spécifique pourra être nécessaire ; votre médecin surveillera attentivement votre état et pourra également envisager un arrêt du traitement. Si votre dépression et/ou vos idées suicidaires sont sévères, Betaferon ne vous sera pas prescrit (voir aussi « N'utilisez jamais Betaferon »).
 - **si vous constatez un hématome inhabituel (un « bleu »), un saignement excessif après une blessure ou si vous avez l'impression d'être fréquemment sujet à des infections.** Ceci peut être le signe d'une chute de la numération de vos cellules sanguines ou du nombre de plaquettes dans votre sang (les cellules qui aident le sang à coaguler). Des contrôles complémentaires pourront être demandés par votre médecin.
 - **si vous constatez une perte d'appétit, une fatigue, des nausées, des vomissements répétés, et en particulier si vous présentez une démangeaison généralisée, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou si vous constatez l'apparition facile d'hématomes (bleus).** Ces symptômes peuvent indiquer une atteinte du foie. Lors des essais cliniques, une altération des marqueurs de la fonction hépatique a été rapportée chez les patients traités par Betaferon. Comme avec les autres interférons bêta, de rares cas d'affections hépatiques sévères, y compris des insuffisances hépatiques, ont été signalés chez des patients sous Betaferon. Les cas les plus graves ont été rapportés chez des patients prenant d'autres médicaments ou atteints de maladies pouvant toucher le foie (exemple : alcoolisme, infection sévère).
 - **si vous présentez des symptômes tels qu'une irrégularité du rythme cardiaque, un gonflement notamment des chevilles ou des jambes, ou un essoufflement.** Ceci peut être le signe d'une atteinte du muscle cardiaque (*cardiomyopathie*), dont de rares cas ont été rapportés chez les patients traités par Betaferon.
 - **si vous ressentez une douleur dans le ventre irradiant vers le dos et/ou si vous avez des nausées ou de la fièvre.** Ceci peut être le signe d'une inflammation du pancréas (*pancréatite*), dont des cas ont été signalés sous Betaferon. Cette réaction s'accompagne souvent d'une hausse du taux de certaines graisses (*triglycérides*) dans le sang.
- **Arrêtez de prendre Betaferon et prévenez immédiatement votre médecin** si vous vous trouvez dans l'une de ces situations.

Autres points à prendre en compte lors de l'utilisation de Betaferon

- **Vous devrez faire des analyses de sang** pour déterminer le nombre de vos cellules sanguines, la composition de votre sang (formule sanguine) et les enzymes du foie. Ces analyses seront effectuées **avant le début du traitement par Betaferon, puis seront renouvelées régulièrement après le début du traitement et pendant toute la durée de celui-ci**, même si vous ne présentez aucun symptôme particulier. Ces analyses de sang viendront compléter les analyses normalement prévues dans le cadre du suivi de la sclérose en plaques.
- **Si vous souffrez de troubles cardiaques, les symptômes pseudo-grippaux, fréquents en début de traitement, peuvent être difficiles à supporter.** Betaferon sera administré avec précaution et votre médecin contrôlera une éventuelle aggravation de votre pathologie cardiaque, en particulier en début de traitement. Betaferon, en lui-même, n'a pas d'effet direct sur le cœur.
- **Le fonctionnement de votre glande thyroïde sera contrôlé** de façon régulière ou dès lors que votre médecin le jugera nécessaire pour toute autre raison.
- **Betaferon contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel de transmission de maladies virales.** Le risque de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) ne peut être exclu.
- **Pendant le traitement par Betaferon, il se peut que votre corps produise des substances appelées anticorps neutralisants** pouvant interagir avec Betaferon (*action neutralisante*). On ignore encore si ces anticorps neutralisants atténuent l'efficacité du traitement. Ils ne sont pas produits chez tous les patients. A ce jour, il n'est pas possible de prévoir quels sont les patients qui en produiront.
- **Pendant le traitement par Betaferon, des problèmes rénaux pouvant diminuer votre fonction rénale, y compris des lésions (glomérulosclérose), peuvent se produire.** Votre médecin peut effectuer des examens pour vérifier votre fonction rénale.
- **Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement.** Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Betaferon. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.
- **Une pâleur, une peau jaune ou une urine foncée, éventuellement accompagnée de sensations vertigineuses inhabituelles, de fatigue ou d'essoufflements peuvent survenir pendant le traitement.** Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une dégradation des globules rouges. Cela peut se produire plusieurs semaines à plusieurs années après le début du traitement par Betaferon. Votre médecin peut effectuer des analyses sanguines. Informez votre médecin de tout autre médicament que vous prenez en plus de Betaferon.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection peuvent se produire au cours du traitement par Betaferon. Les symptômes peuvent être notamment une rougeur, un gonflement, un changement de couleur de la peau, une inflammation, une douleur ou une hypersensibilité. Des cas plus rares d'atteinte cutanée, d'infection autour du site d'injection et de dégradation du tissu (*nécrose*) ont été signalés. La fréquence des réactions au site d'injection diminue généralement avec le temps.

Une lésion de la peau et des tissus au site d'injection peut aboutir à la formation d'une cicatrice. Si cette réaction est sévère, l'élimination des corps étrangers et des tissus morts (*débridement*) et, plus rarement, une greffe de peau peuvent être nécessaires. La guérison peut demander jusqu'à 6 mois.

Afin de limiter les risques de réaction au site d'injection, telle qu'une infection ou une nécrose, vous devez :

- utiliser une technique aseptique d'injection,
- changer de site d'injection à chaque injection (voir l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? », partie II, dans la deuxième partie de cette notice).

Les réactions au site d'injection pourront être moins fréquentes si vous utilisez un auto-injecteur et en alternant les sites d'injection. Votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous renseigner sur ce sujet.

Si vous présentez une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un écoulement de liquide au niveau du site d'injection :

- ▶ **Arrêtez les injections de Betaferon** et contactez votre médecin.
- ▶ **Si un seul site d'injection est douloureux (*lésion*) et si la dégradation tissulaire (*nécrose*) n'est pas trop étendue, vous pouvez continuer à utiliser Betaferon sur les autres sites.**
- ▶ **Si plusieurs sites d'injection sont douloureux (*lésions multiples*),** vous devez arrêter d'utiliser Betaferon jusqu'à ce que votre peau ait cicatrisé.

Votre médecin contrôlera régulièrement la façon dont vous réalisez vos injections, en particulier si vous avez présenté des réactions aux sites d'injection.

Enfants et adolescents

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, il existe quelques données chez l'enfant et l'adolescent âgés de 12 à 16 ans suggérant que le profil de sécurité de Betaferon, administré à la dose de 8,0 millions d'UI sous la peau un jour sur deux, dans cette population, est comparable à celui observé chez l'adulte. Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de Betaferon chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, Betaferon ne doit pas être utilisé dans cette population.

Autres médicaments et Betaferon

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Aucune étude d'interaction n'a été menée pour déterminer les effets de Betaferon sur les autres médicaments, et inversement.

L'utilisation de Betaferon en même temps que d'autres médicaments agissant sur le système immunitaire n'est pas recommandée, à l'exception des anti-inflammatoires appelés *corticostéroïdes* ou de l'*hormone adrénocorticotrope (ACTH)*.

Betaferon doit être utilisé avec prudence avec :

- **les médicaments requérant un système enzymatique hépatique particulier** (appelé *système du cytochrome P450*) pour être correctement éliminés de l'organisme, comme par exemple les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (la phénytoïne par exemple) ;
- **les médicaments ayant un effet sur la production des cellules sanguines.**

Betaferon avec des aliments et boissons

Betaferon s'injecte par voie sous-cutanée ; les aliments ou boissons que vous absorberez ne devraient donc pas avoir d'effet sur le traitement par Betaferon.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet délétère n'est attendu chez le nouveau-né / nourrisson allaité. Betaferon peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Betaferon peut avoir des effets indésirables sur le système nerveux central (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si vous présentez une sensibilité particulière, ceci peut altérer votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Betaferon contient du mannitol, de l'albumine humaine et du sodium

Les composants inactifs de Betaferon contiennent:

- de faibles quantités de mannitol (un sucre naturel) et d'albumine humaine (une protéine).
- du sodium - ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Si vous avez des antécédents d'allergie (*hypersensibilité*) à l'un de ces composants ou si vous y devenez allergique, vous ne devez pas prendre Betaferon.

3. Comment utiliser Betaferon

Le traitement par Betaferon doit être instauré sous le contrôle d'un médecin spécialiste du traitement de la sclérose en plaques (neurologue).

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Tous les deux jours (c'est-à-dire un jour sur deux), prélever 1,0 mL de la solution préparée de Betaferon (voir l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? » dans la deuxième partie de cette notice) et injecter cette quantité sous la peau (*par voie sous-cutanée*). Ceci correspond à 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.

Le traitement initial par Betaferon est mieux toléré si la dose est augmentée progressivement, c.-à-d. en commençant avec 0,25 mL de médicament seulement, puis en augmentant la dose toutes les 3 injections pour passer d'abord à 0,5 mL, puis à 0,75 mL et enfin à la dose complète (1 mL) de Betaferon.

Votre médecin pourra décider, en accord avec vous, de modifier l'intervalle entre les augmentations de dose selon que vous présentez ou non des effets indésirables en début de traitement. Afin de faciliter l'augmentation de la dose pendant les 12 premières injections, un coffret d'initiation au traitement pourra vous être prescrit, celui-ci contenant quatre boîtes de couleurs différentes comportant des seringues avec un repère particulier, ainsi qu'une instruction détaillée.

Préparation de l'injection

Avant l'injection, préparer la solution de Betaferon à partir du flacon de poudre de Betaferon et de 1,2 mL de solvant contenu dans la seringue préremplie. L'injection peut être faite par votre médecin, votre infirmier/ère ou par vous-même après que vous ayez été soigneusement formé(e). Pour plus de précisions sur la préparation de la solution injectable de Betaferon, voir l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? », partie I.

Des instructions détaillées sur la façon de procéder pour vous injecter vous-même Betaferon sous la peau sont fournies dans la partie I-E de l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? ».

Changez régulièrement de site d'injection. Voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions » et suivre les instructions de la partie II, « Rotation des sites d'injection », de la partie III (Agenda des injections de Betaferon) et de l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? ».

Durée du traitement

En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps doit durer le traitement par Betaferon. **La durée du traitement sera décidée par votre médecin en accord avec vous.**

Si vous avez utilisé plus de Betaferon que vous n'auriez dû

L'administration de Betaferon à une dose correspondant à plusieurs fois la dose recommandée dans le traitement de la sclérose en plaques n'a pas provoqué de risque vital.

- ▶ **Contactez votre médecin** si vous avez injecté Betaferon en trop grande quantité ou à intervalles trop rapprochés.

Si vous oubliez d'utiliser Betaferon

Si vous avez oublié de vous faire votre injection au moment prévu, vous devez l'effectuer dès que vous vous en rendez compte, puis effectuer l'injection suivante 48 heures après.

Ne vous injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Betaferon

Si vous avez arrêté ou souhaitez arrêter le traitement, parlez-en à votre médecin. L'arrêt du traitement par Betaferon ne semble pas provoquer de symptômes aigus de sevrage.

- ▶ Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Betaferon peut provoquer des effets indésirables graves. Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

- ▶ **Arrêtez de prendre Betaferon et prévenez immédiatement votre médecin :**
 - si vous présentez des symptômes de type **démangeaison généralisée sur tout le corps, gonflement du visage et/ou de la langue, ou un essoufflement soudain ;**
 - si vous vous sentez **nettement plus triste ou déprimé(e) qu'avant le début du traitement par Betaferon ou si des idées suicidaires apparaissent ;**
 - si vous observez des **hématomes inhabituels (des « bleus »), des saignements excessifs suite à une blessure ou s'il vous semble que vous êtes sujet à de très nombreuses infections ;**

- si vous constatez une **perte d'appétit, une fatigue, des nausées, des vomissements répétés, et en particulier si vous notez une démangeaison généralisée, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou l'apparition facile d'hématomes** ;
 - si vous présentez des symptômes tels qu'une **irrégularité du rythme cardiaque, un gonflement par exemple des chevilles ou des jambes, ou un essoufflement** ;
 - si vous ressentez une **douleur dans le ventre irradiant dans le dos et/ou si vous avez des nausées ou de la fièvre**.
- **Prévenez immédiatement votre médecin :**
- si vous présentez certains ou l'ensemble de ces symptômes : **des urines mousseuses, une fatigue, un gonflement, en particulier au niveau des chevilles et des paupières, et un gain de poids**, car ils peuvent être le signe d'un éventuel problème rénal.

Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils diminuent généralement lors de la poursuite de celui-ci.

Les événements indésirables les plus fréquents sont :

- **Des symptômes pseudo-grippaux**, tels que fièvre, frissons, douleurs articulaires, sensation de malaise, transpiration, maux de tête ou douleurs musculaires. Ces symptômes peuvent être atténués en prenant du paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène.
- **Des réactions au site d'injection**. Les symptômes peuvent être une rougeur, un gonflement, un changement de couleur de la peau, une inflammation, une douleur, une hypersensibilité, une dégradation du tissu (*nécrose*). Voir « Avertissements et précautions » dans la rubrique 2 pour plus d'informations et pour savoir quelles mesures prendre en cas de réaction au site d'injection. Ces réactions peuvent être atténuées en utilisant un auto-injecteur et en alternant les sites d'injection. Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pour plus d'informations sur ce sujet.

Pour diminuer les effets indésirables en début de traitement, votre médecin vous prescrira d'abord une faible dose de Betaferon, puis l'augmentera progressivement (voir la rubrique 3 « Comment utiliser Betaferon ? »).

La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie à partir des rapports des études cliniques et des effets indésirables signalés depuis la commercialisation du produit.

- **Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 utilisateur sur 10) :**
 - réduction du nombre de **globules blancs**
 - **céphalées**
 - troubles du sommeil (*insomnie*)
 - douleurs abdominales
 - une enzyme spécifique du foie (alanine amino-transférase ou ALAT) peut être augmentée (cela apparaîtra dans les analyses sanguines)
 - érythème (*rash*)
 - troubles **cutanés**
 - douleurs musculaires (*myalgies*)
 - raideur musculaire (*hypertonie*)
 - articulations douloureuses (*arthralgie*)
 - miction impérieuse

- réaction au site d’injection(notamment rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, infection, réaction allergique (*hypersensibilité*)
- **symptômes pseudo-grippaux**, douleurs, fièvre, frissons, rétention d’eau au niveau des bras ou des jambes (œdème périphérique), perte ou diminution de la force musculaire (*asthénie*)

► **Fréquent (pouvant toucher jusqu’à 1 utilisateur sur 10) :**

- augmentation du volume des **ganglions lymphatiques** (*lymphadénopathie*)
- chute éventuelle du nombre de globules rouges dans le sang (*anémie*)
- dysfonctionnement de la glande thyroïde (production d’hormones thyroïdiennes insuffisante) (*hypothyroïdie*)
- prise de poids ou perte de poids
- confusion
- rythme cardiaque anormalement rapide (*tachycardie*)
- *augmentation de la pression artérielle* (*hypertension*)
- augmentation éventuelle d’une enzyme spécifique du foie (aspartate amio-transférase ou ASAT) (détectée lors des analyses sanguines)
- **essoufflement** (dyspnée)
- augmentation éventuelle de la concentration d’un pigment jaune rougeâtre (*bilirubine*) produit par le foie (détectée lors des analyses sanguines)
- plaques gonflées et provoquant généralement des démangeaisons sur la peau ou les muqueuses (*urticaire*)
- démangeaisons (*prurit*)
- chute des cheveux (*alopécie*)
- troubles menstruels (*ménorragie*)
- saignements utérins abondants (*métrorragie*) surtout entre les règles,
- **impuissance**
- atteinte cutanée et dégradation des tissus (nécrose) au site d’injection (voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »)
- douleurs thoraciques
- malaise

► **Peu fréquent (pouvant toucher jusqu’à 1 utilisateur sur 100) :**

- chute éventuelle du nombre de plaquettes (cellules aidant à la coagulation sanguine) (*thrombopénie*)
- augmentation éventuelle d’un certain type de graisses (*triglycérides*) dans le sang (détectée par analyse sanguine), voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »
- tentative de suicide
- instabilité émotionnelle
- convulsions
- augmentation éventuelle de la concentration d’une enzyme hépatique spécifique (*gamma GT*) produite par le foie (détectée par analyse sanguine)
- inflammation du foie (*hépatite*)
- changement de coloration de la peau
- problèmes rénaux, y compris des lésions (*glomérulosclérose*), pouvant diminuer votre fonction rénale

► **Rare (pouvant toucher jusqu’à 1 utilisateur sur 1 000) :**

- des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale

- réactions allergiques (*anaphylactiques*) graves
- dysfonctionnement de la glande thyroïde (*affections thyroïdiennes*), excès de production d'hormones thyroïdiennes (*hyperthyroïdie*)
- perte d'appétit sévère entraînant une perte de poids (*anorexie*)
- maladie touchant le muscle cardiaque (*cardiomyopathie*)
- essoufflement soudain (*bronchospasme*)
- inflammation du pancréas (*pancréatite*), voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »
- dysfonctionnement du foie (atteinte hépatique dont hépatite, insuffisance hépatique)

Fréquence indéterminée (fréquence qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- dégradation des globules rouges (*anémie hémolytique*)
- problèmes touchant les petits vaisseaux sanguins pouvant survenir lors de l'utilisation de médicaments tels que Betaferon (*syndrome systémique de fuite capillaire*)
- **dépression, anxiété**
- vertiges
- pulsations ou battements irréguliers et rapides du cœur (palpitations)
- rougeur et/ou bouffées vasomotrices au visage suite à la dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation)
- rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons (hypertension artérielle pulmonaire). L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par Betaferon.
- nausées,
- vomissements
- diarrhée
- Eruption cutanée, rougeur de la peau au niveau du visage, douleur articulaire, fièvre, faiblesse et autres symptômes causés par le médicament (lupus érythémateux d'origine médicamenteuse),
- **troubles menstruels**
- sueurs

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Betaferon

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Après avoir préparé la solution, vous devez l'utiliser immédiatement. Toutefois, si cela n'est pas possible, la solution restera utilisable dans les 3 heures qui suivent sa préparation si elle est conservée entre 2 et 8°C (au réfrigérateur).

N'utilisez pas Betaferon si vous remarquez des particules dans la solution ou une coloration anormale du produit.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Betaferon

La substance active est l'interféron bêta-1b, 250 microgrammes par millilitre après reconstitution.

Les autres composants sont :

- dans la poudre : mannitol et albumine humaine,
- dans le solvant : (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL (0,54% p/v)) : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

La poudre de Betaferon est délivrée dans un flacon de 3 millilitres contenant 300 microgrammes (9,6 millions d'UI) d'interféron bêta-1b par flacon. Après reconstitution, chaque millilitre contient 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) d'interféron bêta-1b.

Le solvant pour Betaferon est délivré dans une seringue préremplie de 2,25 millilitres contenant 1,2 millilitres d'une solution à 5,4 mg/mL de chlorure de sodium (0,54 % p/v).

Comment se présente Betaferon et contenu de l'emballage extérieur

Betaferon est une poudre stérile pour solution injectable de couleur blanche à blanc cassé.

Betaferon est disponible en :

- conditionnements de 5 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements de 12 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements de 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements de 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements pour 2 mois de 2 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements pour 3 mois de 3 x 14 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- conditionnements pour 3 mois de 3 x 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille, 2 tampons imbibés d'alcool, ou
- coffret d'initiation au traitement pour les 12 premières injections comprenant 4 boîtes de 3 injections, contenant chacune 3 flacons de poudre, 3 seringues préremplies de solvant, 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille, 6 tampons imbibés d'alcool.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ:+30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0) 23 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Annexe : COMMENT S'INJECTER BETAFERON SOI-MEME

Votre médecin vous a prescrit Betaferon pour traiter votre sclérose en plaques. En début de traitement, Betaferon est mieux toléré en commençant par une dose faible puis en augmentant progressivement la dose jusqu'à atteindre la dose standard (voir la première partie de cette notice, rubrique 3, « Comment utiliser Betaferon »). Afin de faciliter l'augmentation de la dose pendant les 12 premières injections, un coffret d'initiation au traitement pourra vous être prescrit, celui-ci contenant quatre boîtes de couleurs différentes comportant chacune 3 seringues avec un repère particulier, ainsi qu'une instruction détaillée. Les seringues du coffret d'initiation au traitement portent un repère correspondant aux doses adéquates (0,25 ; 0,5 ; 0,75 ou 1,0 mL).

Les instructions et illustrations qui suivent expliquent comment préparer la solution à injecter et comment réaliser soi-même l'injection. Lisez-les attentivement et suivez-les dans l'ordre. Votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous aider à acquérir la technique d'auto-injection. Ne procédez à l'auto-injection que si vous êtes sûr(e) d'avoir parfaitement compris le mode de préparation de la solution à injecter et la façon de vous l'injecter par vous-même.

PARTIE I : INSTRUCTIONS ETAPE PAR ETAPE

Les principales étapes à respecter sont les suivantes :

- A) Conseils généraux**
- B) Préparation à l'injection**
- C) Reconstitution de la solution, étape par étape**
- D) Aspiration de la solution à injecter**
- E) Réalisation de l'injection**
- F) Résumé des principaux points**

A) Conseils généraux

► Pour bien débuter votre traitement

Après quelques semaines, vous constaterez que le traitement fait partie de votre quotidien. Au début de ce traitement, les conseils suivants pourront vous être utiles :

- Choisissez toujours le même endroit pour ranger votre Betaferon ainsi que le matériel nécessaire à l'injection. Cet endroit doit être pratique, facile d'accès pour vous mais hors de la vue et de la portée des enfants.
Pour plus de détails sur les conditions de conservation, reportez-vous à la rubrique 5 « Comment conserver Betaferon ? » dans la première partie de cette notice.
- Essayez de réaliser l'injection à heure fixe. Cela réduira le risque d'oubli et vous permettra de planifier un moment sans être dérangé(e).
- Préparez chaque dose uniquement lorsque vous êtes prêt(e) à réaliser l'injection. Une fois la solution de Betaferon reconstituée, celle-ci doit être injectée immédiatement (dans le cas contraire, reportez-vous à la rubrique 5 « Comment conserver Betaferon ? ») dans la première partie de cette notice.

► **Conseils importants à garder à l'esprit**

- Soyez rigoureux(se) : utilisez Betaferon comme décrit à la rubrique 3 « Comment utiliser Betaferon ? » dans la première partie de cette notice. Faites toujours une double vérification de la dose.
- Tenez les seringues et le collecteur réservé à l'élimination des seringues usagées hors de la vue et de la portée des enfants ; enfermez si possible ce matériel à clé.
- Ne réutilisez jamais les seringues ou les aiguilles.
- Procéder toujours de façon stérile (*aseptique*) comme décrit ci-après.
- Jetez toujours les seringues usagées dans le collecteur réservé à cet effet.

B) Préparation à l'injection

► **Choix du site d'injection**

Avant de préparer la solution, choisissez l'endroit où vous allez l'injecter. Vous devez injecter Betaferon dans la couche de tissu adipeux qui se trouve entre la peau et le muscle (c'est-à-dire dans le tissu sous-cutané, environ 8 à 12 mm sous la peau). L'idéal consiste à pratiquer l'injection là où la peau est souple et élastique (loin des articulations, des nerfs ou des os), comme par exemple au niveau de l'abdomen (ventre), du bras, de la cuisse ou de la fesse.

Important : ne choisissez pas une zone indurée, bosselée, nodulée, douloureuse ou une zone où la coloration de la peau a changé, où la peau est déprimée, présentant une croûte ou une lésion. Signalez à votre médecin ou à votre infirmier/ère tout problème de ce type ou autre anomalie inhabituelle que vous observeriez.

Vous devez changer de site d'injection à chaque injection. Si certaines zones sont trop difficiles à atteindre par vous-même, vous pouvez éventuellement demander l'aide d'un proche pour réaliser ces injections. Suivez l'ordre de rotation décrit sur le schéma situé à la fin de l'annexe (voir Partie II, « Calendrier de rotation des sites d'injection ») ; vous reviendrez au premier site d'injection après 8 injections (16 jours). Cela laissera à chaque site le temps de récupérer complètement avant l'injection suivante.

Reportez-vous au calendrier de rotation qui figure à la fin de cette annexe pour le choix d'un site d'injection. Vous y trouverez également un exemple d'agenda pour consigner vos injections (voir l'annexe, partie III). Celui-ci devrait vous aider à mieux comprendre comment reporter les sites et les dates d'injection.

► **Vérification du contenu de la boîte**

Dans la boîte de Betaferon, vous trouverez :

- 1 flacon de Betaferon (contenant la poudre pour solution injectable)
- 1 seringue préremplie de solvant pour Betaferon (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL (0,54 % p/v)).
- 1 adaptateur pour flacon avec aiguille préfixée
- 2 tampons imbibés d'alcool

Par ailleurs, il vous faudra un collecteur réservé à l'élimination des seringues et aiguilles usagées. Pour désinfecter la peau, utilisez un désinfectant approprié.

Si vous disposez d'un coffret d'initiation au traitement de Betaferon, vous y trouverez 4 boîtes de couleurs différentes portant un numéro différent, chacune contenant :

- 3 flacons de Betaferon (contenant une poudre pour solution injectable)
- 3 seringues préremplies de solvant pour dissoudre la poudre de Betaferon (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL (0,54 % p/v))
- 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille préfixée
- 6 tampons imbibés d'alcool

Par ailleurs, il vous faudra un collecteur réservé à l'élimination des seringues et aiguilles usagées.
Pour désinfecter la peau, utilisez un désinfectant approprié.

Commencez par la **boîte jaune n°1** contenant 3 seringues avec un repère correspondant à une dose de 0,25 mL, pour les jours 1, 3 et 5 du traitement.

Utilisez ensuite la **boîte rouge n°2** contenant 3 seringues avec un repère correspondant à une dose de 0,5 mL, pour les jours 7, 9 et 11 du traitement.

Poursuivez avec la **boîte verte n°3** contenant 3 seringues avec un repère correspondant à une dose de 0,75 mL, pour les jours 13, 15 et 17 du traitement.

Utilisez enfin la **boîte bleue n°4** contenant 3 seringues avec un repère correspondant à une dose de 0,25 ; 0,5 ; 0,75 et 1,0 mL, pour les jours 19, 21 et 23 du traitement.

C) Reconstitution de la solution, étape par étape



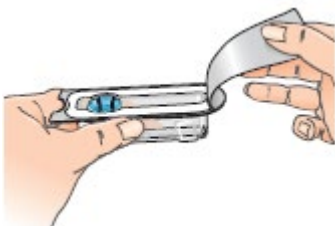
1 – Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant de commencer les opérations.



2 – Ouvrez le flacon de Betaferon et posez-le sur la table. Il est préférable d'utiliser le pouce plutôt que l'ongle car vous pourriez le casser.



3 – Essuyez le dessus du flacon avec un tampon imbibé d'alcool, en passant le tampon dans un seul sens. Laissez le tampon sur le dessus du flacon.



4 – Ouvrez l'emballage contenant l'adaptateur pour flacon, mais laissez l'adaptateur à l'intérieur.

Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon de son emballage à ce stade.

Ne touchez pas l'adaptateur pour flacon afin de préserver sa stérilité.



5 – Avant de fixer l'adaptateur, retirez et jetez le tampon imbibé d'alcool et placez le flacon sur une surface plane.

6 – Tenez l'emballage de l'adaptateur par l'extérieur et placez-le sur le dessus du flacon. Poussez-le fermement vers le bas jusqu'à entendre le dispositif s'enclencher sur le flacon.



7 – Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon en le tenant par les bords. Vous pouvez alors fixer la seringue préremplie de solvant sur l'adaptateur pour flacon.



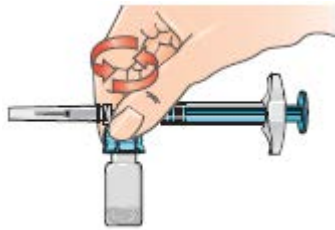
8 – Prenez la seringue. Assurez-vous que le capuchon de protection orange est solidement fixé sur la seringue de solvant ! Retirez le capuchon de protection en le faisant tourner. Jetez le capuchon de protection.



9 – Assemblez la seringue et l'adaptateur pour flacon en insérant l'embout de la seringue dans l'adaptateur et en la vissant précautionneusement dans le sens des aiguilles d'une montre (voir flèche).



10 – Maintenez l'ensemble formé par la seringue et l'adaptateur par la base du flacon. Poussez lentement le piston de la seringue jusqu'au bout afin de transférer la totalité du solvant dans le flacon. Relâchez le piston. Il est possible qu'il revienne à sa position de départ. Ceci s'applique également au coffret d'initiation au traitement.



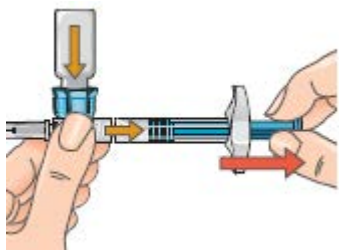
11 – Laissez l'ensemble formé par la seringue et l'adaptateur fixé en place et mélangez par des mouvements circulaires délicatement le flacon de façon à dissoudre complètement la poudre de Betaferon.

Ne secouez pas le flacon.



12 – Examinez attentivement la solution. Elle doit être limpide et exempte de particules. Si la solution présente une coloration anormale ou contient des particules, jetez-la et recommencez avec une autre boîte de Betaferon. Si vous constatez la présence de mousse – ce qui peut arriver si le flacon a été trop secoué ou agité – laissez reposer le flacon sans y toucher jusqu'à disparition de la mousse.

D) Aspiration de la solution à injecter



13 – Si le piston est revenu à sa position de départ, poussez-le de nouveau et maintenez-le en place. Pour préparer l'injection, tournez l'ensemble de manière à placer le flacon la tête en bas. La solution s'écoule alors vers le bas dans la seringue.

Maintenez la seringue en position horizontale.

Tirez lentement le piston pour aspirer toute la solution du flacon dans la seringue.

Dans le cas du coffret d'initiation au traitement, aspirez la solution **uniquement jusqu'au repère figurant sur la seringue** :

0,25 mL pour les trois premières injections (jours 1, 3 et 5 du traitement), **ou**

0,5 mL pour les injections des jours 7, 9 et 11 du traitement, **ou**

0,75 mL pour les injections des jours 13, 15 et 17 du traitement.

Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée.

À partir du jour 19, vous injectez la **dose complète de 1,0 mL**.

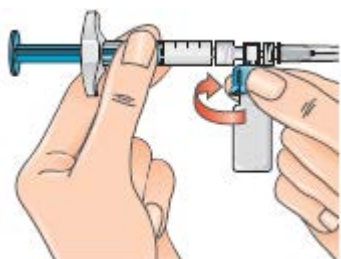


14 – Une fois la solution aspirée, retournez l'ensemble de façon à ce que l'aiguille soit pointée vers le haut. Cela fera remonter les éventuelles bulles d'air au-dessus de la solution.

15 – Éliminez les éventuelles bulles d'air en tapotant délicatement la seringue puis en poussant le piston jusqu'au repère de 1 mL ou du volume prescrit par votre médecin.

Si vous injectez moins de 1 mL avec le coffret d'initiation au traitement, il se peut qu'aucune bulle d'air ne soit présente ; cependant, lorsque la dose complète est injectée, des bulles d'air peuvent se former. Éliminez-les en tapotant délicatement la seringue puis en poussant le piston jusqu'au repère figurant sur la seringue.

Si trop de solution a été expulsée dans le flacon en même temps que les bulles d'air, repassez en position horizontale (voir figure 13) et tirez à nouveau légèrement sur le piston pour réaspirer la solution du flacon dans la seringue.



16 – Prenez ensuite l'adaptateur pour flacon (partie bleue) auquel est toujours fixé le flacon et détachez-le de la seringue en le tournant puis en le tirant vers le bas pour l'enlever de la seringue.

Saisissez uniquement l'adaptateur en plastique bleu pour détacher le flacon. Maintenez la seringue en position horizontale avec le flacon sous la seringue.



Retirez le flacon et l'adaptateur de la seringue en veillant à ce que la solution ne sorte pas par l'aiguille.

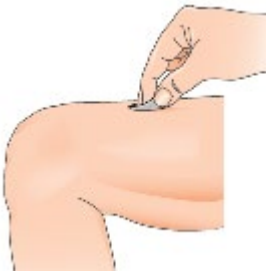
17 – Jetez le flacon avec le reste de solution inutilisée dans la poubelle adaptée.

18 – Tout est à présent prêt pour l'injection.

Si, pour une raison quelconque, il n'est pas possible d'injecter Betaferon immédiatement, vous pouvez conserver la solution reconstituée dans la seringue au réfrigérateur pendant un maximum de 3 heures avant de l'utiliser. Ne congelez pas la solution et n'attendez pas plus de 3 heures avant de l'injecter. Si plus de 3 heures se sont écoulées, jetez la solution de Betaferon reconstituée et préparez une nouvelle injection. Au moment d'utiliser la solution, réchauffez la seringue entre vos mains avant l'injection pour éviter que celle-ci ne soit douloureuse.

E) Réalisation de l'injection

1 – Choisissez un site d'injection (voir schéma à la fin de cette annexe) et notez le dans l'agenda des injections.



2 – Essuyez la peau au niveau du site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la peau à l'air libre. Jetez le tampon. Désinfectez la peau à l'aide d'un désinfectant approprié.



3 – Otez le capuchon de l'aiguille en tirant sur le capuchon, sans le dévisser.



4 – Pincez légèrement la peau autour du site d'injection désinfecté (pour la soulever un peu).

5 – En tenant la seringue comme un crayon ou une fléchette, plantez l'aiguille droit dans la peau selon un angle de 90°, d'un geste vif et ferme. Remarque : Betaferon peut également être administré à l'aide d'un auto-injecteur.

6 – Injectez le médicament en poussant le piston lentement et régulièrement. (Poussez le piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que la seringue soit vide.)

7 – Jetez la seringue dans le collecteur réservé à cet usage.

F) Résumé des principaux points

- Sortez le matériel nécessaire à une injection.
- Fixez l'adaptateur pour flacon sur le flacon.
- Assemblez la seringue et l'adaptateur pour flacon.
- Poussez le piston de la seringue pour transférer tout le solvant dans le flacon.
- Retournez l'ensemble et aspirez le volume de solution prescrit.
- Retirez le flacon de la seringue – à présent, tout est prêt pour l'injection.

REMARQUE : l'injection doit être effectuée immédiatement après le mélange (si elle doit être différée, placez la solution au réfrigérateur et injectez-la dans les 3 heures). Ne la congelez pas.

PARTIE II : ROTATION DES SITES D'INJECTION

Vous devez choisir un nouveau site à chaque injection afin de laisser le temps à la peau de récupérer et de diminuer ainsi le risque d'infections. Vous trouverez dans la première partie de cette annexe des conseils sur les zones à choisir. Il est judicieux de décider du site d'injection avant de préparer la seringue. Le calendrier illustré sur le schéma ci-dessous vous aidera à alterner les zones de manière adéquate. Par exemple, vous pouvez effectuer la première injection du côté droit de l'abdomen, choisir le côté gauche pour la seconde injection, puis passer à la cuisse droite pour la troisième, et ainsi de suite pour l'ensemble du schéma, jusqu'à avoir couvert toutes les régions du corps adaptées. Consignez les sites d'injection et les dates correspondantes. Pour cela, vous pouvez utiliser l'agenda qui vous est fourni en y reportant le site d'injection.

Si vous suivez ce schéma, vous reviendrez à la première zone (par exemple le côté droit de l'abdomen) après 8 injections (16 jours). C'est ce que l'on appelle un cycle de rotation. Dans le schéma proposé en exemple, chaque zone est divisée en 6 sites d'injection (ce qui porte à 48 le nombre total de sites d'injection possibles) : section supérieure, centrale et inférieure dans chaque zone, et côtés gauche et droit pour chaque section. Lorsque vous revenez à une zone après un cycle de rotation, choisissez le site d'injection le plus éloigné au sein de cette zone. Si une zone devient douloureuse, parlez-en à votre médecin ou infirmière afin de choisir un autre site d'injection.

Calendrier de rotation :

Pour assurer une rotation correcte des sites d'injection, il est conseillé de prendre note des dates et sites des injections effectuées. Vous pouvez utiliser le schéma de rotation suivant.

Suivez chaque cycle l'un après l'autre. Chacun comporte 8 injections (16 jours), effectuées successivement de la zone 1 à la zone 8. En suivant cet ordre, vous permettrez à chaque zone de cicatriser avant d'être soumise à une nouvelle injection.

Cycle de rotation n°1 : section supérieure gauche de chaque zone

Cycle de rotation n°2 : section inférieure droite de chaque zone

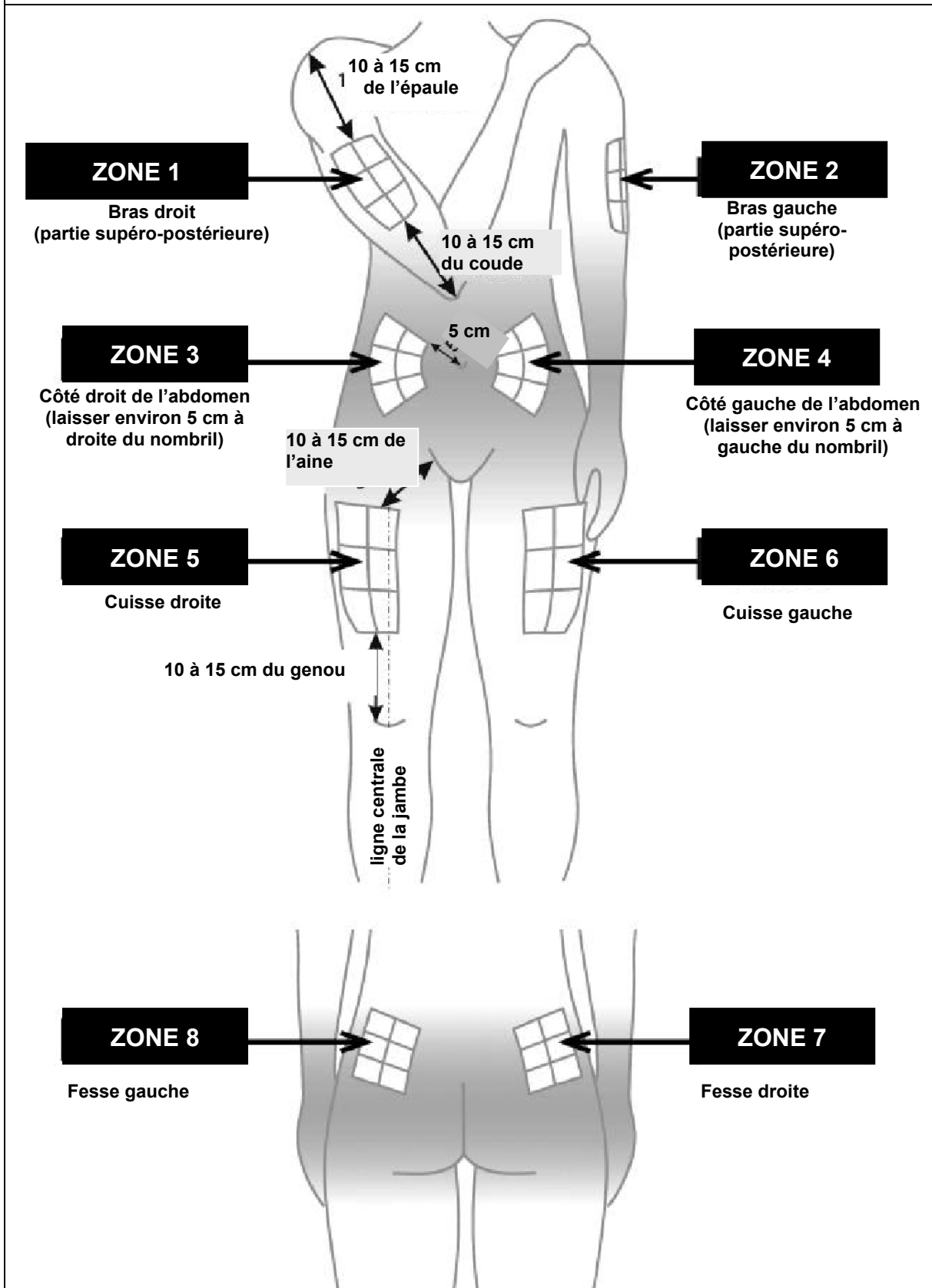
Cycle de rotation n°3 : section centrale gauche de chaque zone

Cycle de rotation n°4 : section supérieure droite de chaque zone

Cycle de rotation n°5 : section inférieure gauche de chaque zone

Cycle de rotation n°6 : section centrale droite de chaque zone

CALENDRIER DE ROTATION :



PARTIE III : AGENDA DES INJECTIONS DE BETAFERON

Instructions pour consigner les sites et les dates d'injection

- Choisissez un site d'injection pour votre première injection.
- Essuyez le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher à l'air.
- Après l'injection, notez le site d'injection utilisé et la date dans le tableau de l'agenda des injections (voir l'exemple : « Consignation des sites et dates d'injection »).

EXEMPLE D'AGENDA DES INJECTIONS :

Consignation des sites et dates d'injection

Bras droit

04/12	
	20/12

Côté droit de l'abdomen

08/12	

Cuisse droite

12/12	

Fesse gauche

18/12	

Bras gauche

06/12	

Côté gauche de l'abdomen

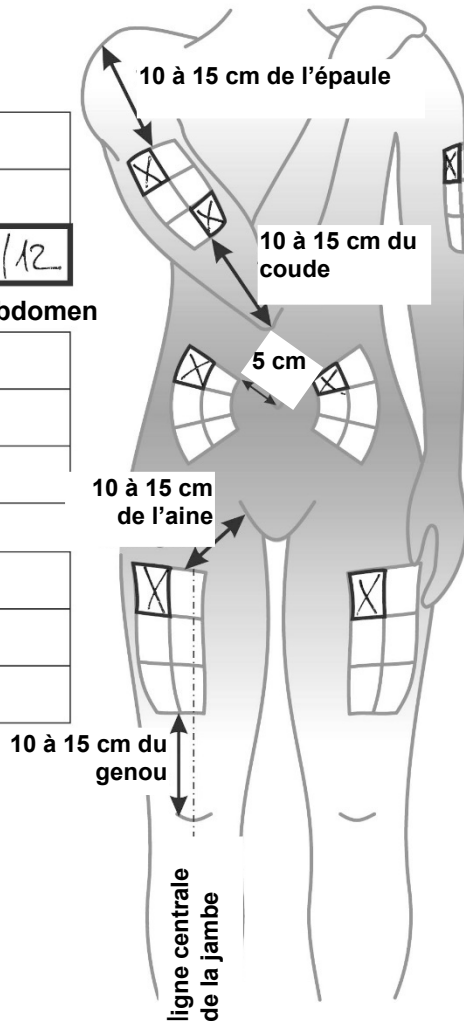
10/12	

Cuisse gauche

14/12	

Fesse droite

16/12	



Annexe distincte : NOTICE DU COFFRET D'INITIATION AU TRAITEMENT

Votre médecin vous a prescrit Betaferon pour traiter votre sclérose en plaques. En début de traitement, le Betaferon est mieux toléré en commençant par une dose faible puis en augmentant progressivement la dose jusqu'à atteindre la dose standard (voir la première partie de cette notice, rubrique 3, « Comment utiliser Betaferon »). Les seringues du coffret d'initiation au traitement portent un repère correspondant aux doses adéquates (0,25 ; 0,5 ; 0,75 ou 1,0 mL).

► Vérification du matériel contenu dans le conditionnement

Dans le conditionnement d'augmentation progressive de dose de Betaferon, vous trouverez 4 boîtes de couleurs différentes portant une numérotation différente, chacune contenant :

- 3 flacons de Betaferon (contenant la poudre pour solution injectable)
- 3 seringues préremplies de solvant pour dissoudre la poudre de Betaferon (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/mL (0,54 % p/v))
- 3 adaptateurs pour flacon avec aiguille préfixée
- 6 tampons imbibés d'alcool

Chaque boîte contient les seringues nécessaires à la préparation de chaque dose.

Les seringues portent des repères correspondant à cette dose. Veuillez suivre précisément les instructions d'utilisation fournies ci-dessous. À chaque étape d'augmentation progressive de la dose, utilisez la totalité du solvant pour reconstituer la poudre de Betaferon, puis prélevez la dose requise dans la seringue.

Utilisez pour commencer la **boîte jaune** portant le numéro « **1** » sur le côté droit de la boîte, en haut.

Cette première boîte doit être utilisée pour les jours 1, 3 et 5 du traitement.

Elle contient des seringues portant un repère à **0,25 mL**. Celui-ci vous aidera à injecter précisément la dose requise.

Une fois la boîte jaune terminée, commencez à utiliser la **boîte rouge** portant le numéro « **2** » sur le côté droit de la boîte, en haut.

Cette deuxième présentation triple doit être utilisée pour les jours 7, 9 et 11 du traitement.

Elle contient des seringues portant un repère à **0,50 mL**. Celui-ci vous aidera à injecter précisément la dose requise.

Une fois la boîte rouge terminée, commencez à utiliser la **boîte verte** portant le numéro « **3** » sur le côté droit de la boîte, en haut.

Cette troisième boîte doit être utilisée pour les jours 13, 15 et 17 du traitement.

Elle contient des seringues portant un repère à **0,75 mL**. Celui-ci vous aidera à injecter précisément la dose requise.

Enfin, une fois la boîte verte terminée, commencez à utiliser la **boîte bleue** portant le numéro « **4** » sur le côté droit de la boîte, en haut. Cette dernière boîte doit être utilisée pour les jours 19, 21 et 23 du traitement.

Elle contient des seringues portant des repères à **0,25, 0,5, 0,75 et 1,0 mL**. Lorsque vous utilisez la boîte portant le numéro « **4** », vous pouvez injecter la dose complète de 1,0 mL.

Pour savoir comment préparer et utiliser la poudre de Betaferon, reportez-vous à la rubrique 3, « Comment utiliser Betaferon » dans la première partie de la notice et à l'annexe « Comment s'injecter Betaferon soi-même ? » dans la deuxième partie de la notice.

Par ailleurs, il vous faudra un collecteur réservé à l'élimination des seringues et aiguilles usagées.