

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Interferone beta-1b * ricombinante 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) per ml di soluzione ricostituita.

Betaferon contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b ricombinante per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* prodotto per ingegneria genetica da un ceppo di *Escherichia coli*.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere sterile di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Betaferon è indicato per il trattamento di

- pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni.
- pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Betaferon è di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (vedere paragrafo 6.6), da iniettare sottocute a giorni alterni.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici specifici o studi di farmacocinetica su bambini e adolescenti. Tuttavia, i limitati dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti dai 12 ai 16 anni d'età che hanno assunto Betaferon alla dose di 8,0 milioni di UI per via sottocutanea a giorni alterni sia simile a quello osservato negli adulti. Non ci sono informazioni sull'uso di Betaferon nei bambini al di sotto di 12 anni d'età. Pertanto, Betaferon non deve essere utilizzato in questa tipologia di pazienti.

In generale si raccomanda la titolazione della dose all'inizio del trattamento.

I pazienti devono essere trattati con una dose iniziale di 62,5 microgrammi (0,25 ml) per via sottocutanea a giorni alterni e la dose deve essere aumentata lentamente fino a raggiungere 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni (vedere Tabella A). Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa. Per ottenere una buona efficacia, deve essere raggiunta una dose di 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni.

Per il periodo di titolazione e la fase iniziale di trattamento del paziente con Betaferon è disponibile una confezione per titolazione composta di quattro confezioni triple, contenente il necessario per le prime 12 iniezioni. Le confezioni triple sono distinguibili grazie a colori differenti (vedere paragrafo 6.5).

Tabella A: Schema di titolazione*

giorno di trattamento	dose	volume
1, 3, 5	62,5 microgrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammi	0,75 ml
19, 21, 23 e seguenti	250 microgrammi	1,0 ml

* Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa.

La dose ottimale non è stata chiaramente definita.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Sono disponibili dati di follow-up raccolti nell'ambito di studi clinici controllati fino a 5 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente e fino a 3 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva. Nella sclerosi multipla recidivante-remittente è stata dimostrata l'efficacia del trattamento per i primi due anni. I dati disponibili per i restanti tre anni supportano l'efficacia del trattamento con Betaferon per l'intero periodo.

Nei pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, la progressione alla sclerosi multipla clinicamente definita è stata ritardata in misura significativa per un periodo di cinque anni.

Il trattamento non è raccomandato nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente che abbiano avuto meno di due recidive nei 2 anni precedenti o nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva che non hanno presentato una forma attiva della malattia nei 2 anni precedenti.

Se il paziente non risponde, per esempio si riscontri una progressione costante nella *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) per 6 mesi, o sia necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ACTH o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con Betaferon, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto.

Modo di somministrazione

Per iniezione sottocutanea.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con pregressa storia di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che presentano una grave depressione e/o ideazione suicida (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Pazienti con scompenso epatico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Disturbi del sistema immunitario

La somministrazione di citochine a pazienti con preesistente gammopatia monoclonale è stata associata con lo sviluppo della sindrome da alterata permeabilità capillare sistemica, con sintomatologia shock-simile ed esito fatale.

Patologie gastrointestinali

In rari casi è stata osservata pancreatite durante l'uso di Betaferon, spesso associata a ipertrigliceridemia.

Patologie del sistema nervoso

Betaferon deve essere somministrato con prudenza nei pazienti che presentano o che hanno presentato disturbi depressivi, in particolare in quelli con precedenti di ideazione suicida (vedere paragrafo 4.3). E' noto che la depressione e l'ideazione suicida si manifestano più frequentemente nei pazienti affetti da sclerosi multipla e in associazione all'uso di interferone. I pazienti in trattamento con Betaferon devono segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicida al medico. I pazienti che manifestino depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con Betaferon e trattati adeguatamente. Deve essere considerata la sospensione del trattamento con Betaferon (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pregressa storia di convulsioni e in quelli trattati con anti-epilettici, in modo particolare se l'epilessia non è adeguatamente controllata con anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Poiché questo medicinale contiene albumina umana può comportare un rischio potenziale di trasmissione di malattie virali. Il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeld-Jacob (CJD) non può essere escluso.

Test di laboratorio

Nei pazienti con pregressa storia di disfunzione tiroidea sono raccomandati test di funzionalità tiroidea da eseguirsi regolarmente o secondo indicazione clinica.

Prima di iniziare il trattamento con Betaferon e ad intervalli regolari in corso di terapia, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla devono essere effettuati una conta completa delle cellule ematiche ed una conta leucocitaria differenziale, una conta delle piastrine ed esami chimici del sangue, tra cui i test di funzionalità epatica (ad es. AST (SGOT), ALT (SGPT) e Gamma-GT), da ripetere poi periodicamente in assenza di sintomi clinici.

I pazienti con anemia, trombocitopenia o leucopenia (da sole o in qualsiasi combinazione) possono richiedere un monitoraggio più accurato della conta completa delle cellule ematiche, associata a conta differenziale e piastrinica. I soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni. Si sono avute segnalazioni di trombocitopenia con notevole diminuzione della conta piastrinica.

Patologie epatobiliari

Aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche, nella maggior parte dei casi leggere e transitorie, si sono verificati comunemente in pazienti trattati con Betaferon durante gli studi clinici. Come per gli altri interferoni beta, lesioni epatiche gravi, inclusi i casi di insufficienza epatica, sono stati riportati raramente nei pazienti trattati con Betaferon. Gli eventi più gravi si sono presentati spesso in pazienti esposti ad altri medicinali o sostanze note per essere associate con epatotossicità o in presenza di condizione medica di comorbidità (per esempio malattia maligna metastatica, infezione grave e sepsi, abuso di alcol).

I pazienti devono essere controllati per i sintomi di lesione epatica. Il riscontro di un innalzamento delle transaminasi sieriche richiede attenta sorveglianza ed analisi. Si raccomanda di prendere in considerazione la sospensione del trattamento con Betaferon in caso di incremento significativo dei livelli o di presenza contemporanea di sintomi clinici, come ad esempio l'ittero. In assenza di evidenza clinica di un danno epatico e dopo normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici, si può considerare di riprendere il trattamento effettuando un appropriato monitoraggio delle funzioni epatiche.

Patologie renali e urinarie

Si raccomanda di usare cautela e di monitorare attentamente i pazienti con grave insufficienza renale qualora venga loro somministrato interferone beta.

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati, casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Betaferon.

Patologie cardiache

Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da preesistenti alterazioni cardiache.

I pazienti con significativi disturbi cardiaci preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cardiache, in particolare all'inizio del trattamento con Betaferon.

Mentre Betaferon non presenta nessuna tossicità cardiaca nota ad azione diretta, i sintomi della sindrome simil-influenzale associati agli interferoni beta possono rivelarsi stressanti per pazienti affetti da significativa malattia cardiaca preesistente. Durante il periodo successivo all'immissione in commercio molto raramente è stato riferito un peggioramento delle condizioni cardiache in soggetti con significativa malattia cardiaca preesistente, temporaneamente associato all'inizio della terapia con Betaferon.

Sono stati riferiti rari casi di cardiomiopatia. Se ciò dovesse verificarsi e fosse sospettata una correlazione con Betaferon, il trattamento deve essere interrotto.

Microangiopatia trombotica (TMA) e anemia emolitica (HA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale.

In aggiunta, sono stati riportati casi di HA non associati con TMA, incluso HA immune, con prodotti a base di interferone beta. Sono stati segnalati casi pericolosi per la vita e fatali. Casi di TMA e/o HA sono stati riportati in vari momenti durante il trattamento e possono verificarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Nel caso di diagnosi di TMA e/o HA e si sospetta una relazione con Betaferon, è necessario il trattamento tempestivo (in caso di TMA considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Betaferon.

Reazioni di ipersensibilità

Si possono riscontrare gravi reazioni di ipersensibilità (rare reazioni acute gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

Reazioni nella sede di iniezione

Nei pazienti in trattamento con Betaferon (vedere paragrafo 4.8), sono state riferite reazioni nella sede di iniezione, compresa la comparsa di infezione e di necrosi. La necrosi nella sede di iniezione può essere estesa e può interessare lo strato muscolare così come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente è necessario lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo, e la guarigione può richiedere fino a 6 mesi.

Si debbono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di continuare il trattamento con Betaferon qualora notino fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione.

Nei pazienti con lesioni multiple Betaferon deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Betaferon a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poiché alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Betaferon.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione e necrosi nella sede di iniezione, è necessario informare il paziente di:

- adottare tecniche di iniezione in asepsi
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione.

L'incidenza delle reazioni nella sede d'iniezione può essere ridotta con un autoiniettore. Nello studio pivotal con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, è stato usato un autoiniettore nella maggior parte dei casi. Le reazioni e le necrosi nel sito d'iniezione sono state osservate con minore frequenza in questo studio che negli altri studi pivotal.

Le procedure di autoiniezione devono essere rivedute periodicamente, specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni nella sede d'iniezione.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine per uso terapeutico, è presente un potenziale di immunogenicità. In studi clinici controllati, sono stati raccolti campioni di siero ogni tre mesi per monitorare lo sviluppo di anticorpi al Betaferon.

Nei differenti studi clinici controllati riguardanti la sclerosi multipla recidivante-remittente e la sclerosi multipla secondariamente progressiva, il 23% - 41% dei pazienti ha sviluppato un'attività sierica neutralizzante per l'interferone beta-1b confermata da almeno due titolazioni positive consecutive; di tali pazienti il 43% - 55% è passato a uno stato negativo stabile degli anticorpi (basato su due titolazioni negative consecutive) durante il successivo periodo di osservazione del rispettivo studio.

In questi studi, lo sviluppo di attività neutralizzante è associato ad una riduzione dell'efficacia clinica solo per quanto riguarda l'insorgenza di recidive. Alcune analisi suggeriscono che questa riduzione di efficacia possa essere maggiore nei pazienti con alti livelli di attività neutralizzante.

Nello studio condotto con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di una sclerosi multipla, l'attività neutralizzante misurata ogni 6 mesi è stata osservata almeno una volta nel 32% (89) dei pazienti trattati immediatamente con Betaferon; di questi, il 60% (53) è risultato negativo

entro 5 anni in base all'ultima valutazione disponibile. Nel corso di questi anni, lo sviluppo di un'attività neutralizzante era associato ad un significativo aumento di nuove lesioni attive e del volume delle lesioni T2 alla risonanza magnetica. Tuttavia questo non sembrava essere associata alla riduzione dell'efficacia clinica (riguardo al tempo di sviluppo di sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), di progressione confermata sulla scala EDSS e del tasso di recidive).

Nuovi eventi avversi non sono stati associati allo sviluppo dell'attività neutralizzante.

E' stato dimostrato *in vitro* che Betaferon ha una reazione crociata con l'interferone beta naturale. Tuttavia, ciò non è stato indagato *in vivo* e il suo significato clinico è incerto.

Ci sono pochi e incoerenti dati su pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante e che hanno completato il trattamento con Betaferon.

La decisione se proseguire o meno il trattamento deve essere basata su tutti gli aspetti correlati alla malattia piuttosto che sulla sola positività agli anticorpi neutralizzanti.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Betaferon sul metabolismo di farmaci in pazienti con sclerosi multipla non è noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con Betaferon.

Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con sclerosi multipla l'uso concomitante di Betaferon e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH non è raccomandato.

E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui Betaferon venga somministrato in associazione a medicinali che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli antiepilettici. Ulteriore cautela deve essere adottata in caso di associazione con medicinali che abbiano effetti sul sistema ematopoietico.

Non sono stati condotti studi d'interazione con antiepilettici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande mole di dati (più di 1.000 esiti di gravidanza) provenienti dai registri dell'interferone beta, dai registri nazionali e dall'esperienza post-marketing non indica un aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo l'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, l'effettiva esposizione durante il primo trimestre risulta incerta in termini temporali, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento era verosimilmente interrotto quando la gravidanza veniva rilevata e/o confermata. L'esperienza con l'esposizione durante il secondo e terzo trimestre risulta molto limitata.

Sulla base dei dati relativi agli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei nelle donne incinte esposte all'interferone beta non

può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono, ad oggi, un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Betaferon durante la gravidanza può essere considerato.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1b nel latte materno, così come le caratteristiche chimico/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1b escreto nel latte umano siano trascurabili. Non sono, dunque, previsti effetti dannosi per il neonato/lattante allattato al seno.

Betaferon può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso di Betaferon potrebbero influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

All'inizio del trattamento le reazioni avverse sono comuni, ma generalmente queste diminuiscono con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza comprendono un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, artralgia, malessere generale, sudorazione, cefalea o mialgia) e reazioni a livello della sede d'iniezione, principalmente dovuti agli effetti farmacologici del medicinale. Dopo somministrazione di Betaferon si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, infezione, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Betaferon.

Le reazioni avverse più serie includono la microangiopatia trombotica (TMA) e l'anemia emolitica (HA).

In linea generale, si raccomanda una titolazione della dose all'inizio del trattamento al fine di aumentare la tollerabilità del Betaferon (vedere paragrafo 4.2). I sintomi simil-influenzali possono essere ridotti anche con la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle reazioni nel sito d'iniezione può essere ridotta con l'uso di un autoiniettore.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Il seguente elenco di eventi avversi si basa sui risultati degli studi clinici e sull'osservazione post-marketing (*molto comune* $\geq 1/10$, *comune* $\geq 1/100$, $< 1/10$, *non comune* $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, *raro* $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, *molto raro* $< 1/10.000$) dell'uso di Betaferon.

Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Tabella 1: Reazioni avverse a farmaci (ADR) basate sui report degli studi clinici e identificate durante l'osservazione post-marketing (frequenze, ove note, calcolate sulla base dei dati congiunti degli studi clinici)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Diminuzione della conta linfocitaria (<1500/m ³), Diminuzione della conta dei globuli bianchi (<3000/m ³) ^e , diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (<1500/m ³) ^e	Linfoadenopatia, Anemia	Trombocitopenia	Microangiopatia trombotica ^d , comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica ^b	Anemia emolitica ^{a, d}
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche	Sindrome da aumentata permeabilità capillare in presenza di gammopatia monoclonale preesistente ^a
Patologie endocrine		Ipotiroidismo		Iperitiroidismo, disturbi della tiroide	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento del peso corporeo, diminuzione e del peso corporeo	Aumento dei trigliceridi nel sangue	Anoressia ^a	
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale	Tentato suicidio (vedere anche paragrafo 4.4), Instabilità emotiva		Depressione, Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Insonnia		Convulsione		Capogiro
Patologie cardiache		Tachicardia		Cardiomiopatia ^a	Palpitazioni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie vascolari		Ipertensione			Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo ^a	Ipertensione arteriosa polmonare ^c
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale			Pancreatite	Nausea, Vomito, Diarrea
Patologie epatobiliari	Aumento dell'alanina aminotransferase (ALAT > 5 volte il basale) ^e	Aumento dell'aspartame aminotrasferasi (ASAT > 5 volte il basale) ^e , Aumento della bilirubinemia	Aumento della gamma glutamil transferasi, Epatite	Danno epatico, Insufficienza epatica ^a	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Malattia della pelle	Orticaria, prurito, alopecia	Alterazione del colore della cute		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, Ipertonìa, Artralgia				Lupus eritematoso indotto da farmaco
Patologie renali e urinarie	Urgenza urinaria		Sindrome nefrosica, Glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4) ^{a,b}		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia Impotenza, Mettorragia			Disturbo mestruale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione (diversi tipi ^f), Sintomi simil-influenzali (complesso di sintomi ^g), Dolore, Febbre, Brividi, Edema periferico, Astenia	Necrosi in sede di iniezione, Dolore toracico, Malessere			Sudorazione
<p>^a ADR osservate solo in fase post-marketing.</p> <p>^b Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>^c Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.</p> <p>^d Sono stati segnalati casi di pericolo di vita e/o di morte.</p> <p>^e anomalità di laboratorio</p> <p>^f 'Reazione in sede di iniezione (diversi tipi)' comprende tutti i diversi eventi che si verificano in sede di iniezione (eccetto la necrosi del sito di iniezione), ad esempio i seguenti termini: atrofia in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, ipersensibilità in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione e reazione in sede di iniezione.</p> <p>^g 'Complesso dei sintomi simil-influenzali' denota la sindrome influenzale e/o una combinazione di almeno due eventi avversi come febbre, brividi, mialgia, malessere, sudorazione.</p>					

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'interferone beta-1b è stato somministrato senza eventi avversi gravi che compromettano le funzioni vitali a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5.500 microgrammi (176 milioni di UI) per via endovenosa tre volte alla settimana.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, Interferoni,

Meccanismo d'azione

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 Dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili, ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi *in vivo* nell'uomo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella sclerosi multipla non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di Betaferon sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini.

Efficacia e sicurezza clinica

Sclerosi multipla recidivante remittente

E' stato condotto uno studio clinico controllato sull'uso di Betaferon in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente e autonomia deambulatoria (EDSS basale da 0 a 5,5). I pazienti trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche nonché del numero di ricoveri legati alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive. Non vi è alcuna prova di un effetto del Betaferon sulla durata delle esacerbazioni o sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni e non è stato osservato alcun effetto sulla progressione della malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

Sono stati condotti due studi clinici controllati con Betaferon su 1.657 pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS basale da 3 a 6,5, ovvero pazienti con autonomia deambulatoria). I pazienti con una forma leggera della malattia e pazienti incapaci di camminare non sono stati esaminati. I due studi hanno dimostrato risultati incoerenti per quanto riguarda il tempo finale intercorrente ad una progressione confermata, a rappresentazione di un ritardo della progressione della disabilità.

Uno di questi due studi ha dimostrato per i pazienti trattati con Betaferon un ritardo statisticamente significativo nel tempo della progressione della disabilità (Hazard Ratio = 0,69, CI 95% (0,55, 0,86), $p= 0,0010$ corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 31% attribuibile a Betaferon) e nel tempo necessario a divenire dipendenti dalla sedia a rotelle (Hazard Ratio = 0,61, CI 95% (0,44, 0,85), $p= 0,0036$ corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 39% attribuibile a Betaferon). Tale effetto è continuato durante il periodo di osservazione fino a 33 mesi. L'effetto del trattamento è stato riscontrato nei pazienti a tutti i livelli di disabilità monitorati e indipendentemente dall'attività delle recidive.

Nel secondo studio con Betaferon in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva non è stato osservato alcun ritardo nel tempo di progressione della disabilità. Esiste prova che i pazienti compresi in tale studio presentavano una malattia complessivamente meno attiva rispetto ai pazienti dell'altro studio sulla sclerosi multipla secondariamente progressiva.

In meta-analisi retrospettive che comprendevano i dati di entrambi gli studi, è stato osservato un effetto complessivo del trattamento che era statisticamente significativo ($p=0,0076$; 8,0 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo).

Delle analisi retrospettive per sottogruppi hanno evidenziato che un effetto del trattamento sulla progressione della disabilità è più probabile nei soggetti che presentano la malattia in forma attiva prima di intraprendere il trattamento (Hazard Ratio 0,72, CI 95% (0,59, 0,88), $p=0,0011$) corrispondente ad una riduzione del rischio pari al 28% attribuibile a Betaferon nei pazienti con recidive o con una progressione EDSS pronunciata, 8,0 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo). Da tali analisi retrospettive per sottogruppi non è risultata alcuna evidenza che suggerisse che le recidive, così come una progressione EDSS pronunciata (EDSS >1 punto o > 0,5 punto per EDSS ≥ 6 nei due anni precedenti) possano aiutare ad identificare i pazienti con la malattia in forma attiva.

In entrambi gli studi, i pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) delle recidive cliniche. Non vi è prova di un possibile effetto di Betaferon sulla durata delle esacerbazioni.

Singolo evento demielinizzante indicativo di sclerosi multipla

Uno studio clinico controllato è stato condotto con Betaferon in pazienti che avessero manifestato un singolo evento clinico con referto RM indicativo di sclerosi multipla (almeno due lesioni clinicamente silenti nella RM pesata in T2). Sono stati inclusi pazienti con inizio della malattia monofocale o multifocale (vale a dire pazienti con evidenza clinica di una lesione singola o almeno di due lesioni, rispettivamente, del sistema nervoso centrale). È stato necessario escludere eventuali altre patologie, diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente. Questo studio è stato suddiviso in due fasi: una fase controllata con placebo, seguita da una fase programmata di follow-up. La fase controllata con placebo è durata 2 anni, o fino a che il paziente ha sviluppato una sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), a seconda dell'evento verificatosi per primo. Dopo la fase controllata con placebo, i pazienti hanno iniziato una fase programmata di follow-up con Betaferon per valutare gli effetti dell'inizio immediato del trattamento con Betaferon rispetto all'inizio ritardato, mettendo a confronto pazienti inizialmente randomizzati per Betaferon ("gruppo trattamento immediato") o per placebo ("gruppo trattamento ritardato"). I pazienti e i medici sperimentatori non erano a conoscenza dell'assegnazione iniziale a un tipo di trattamento.

Tabella 2: Risultati di efficacia primaria degli studi BENEFIT e BENEFIT follow-up

	Risultati anno 2 Fase controllata con placebo		Risultati anno 3 Follow-up in aperto		Risultati anno 5 Follow-up in aperto	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg n=176
Numero di pazienti che hanno completato la fase di studio	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Variabili di efficacia primaria						
Tempo di sviluppo della CDMS						

Stime di Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Riduzione del rischio	47% versus placebo		41% versus trattamento ritardato con Betaferon		37% versus trattamento ritardato con Betaferon	
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test	HR = 0,53 [0,39; 0,73] p < 0,0001 Betaferon ha aumentato di 363 giorni il tempo di sviluppo della CDMS, dai 255 giorni del gruppo placebo ai 618 giorni del gruppo Betaferon (basato sul 25° percentile)		HR = 0,59 [0,42; 0,83] p = 0,0011		HR = 0,63 [0,48; 0,83] p = 0,0027	
Tempo di sviluppo della SM secondo McDonald						
Stime di Kaplan-Meier	69%	85%	Nessun endpoint primario		Nessun endpoint primario	
Riduzione del rischio	43% versus placebo					
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test	HR = 0,57 [0,46; 0,71] p < 0,00001					
Tempo di sviluppo della progressione confermata sulla scala EDSS						
Stime di Kaplan-Meier	Nessun endpoint primario		16%	24%	25%	29%
Riduzione del rischio			40% versus trattamento ritardato con Betaferon		24% versus trattamento ritardato con Betaferon	
Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test			HR = 0,60 [0,39; 0,92] p = 0,022		HR = 0,76 [0,52; 1,11] p=0,177	

Nella fase controllata con placebo, con Betaferon è stato osservato un ritardo statisticamente significativo e clinicamente rilevante della progressione dal primo evento clinico alla CDMS. La robustezza dell'effetto del trattamento è stato dimostrato anche dal ritardo della progressione verso la sclerosi multipla secondo i criteri di McDonald (Tabella 2).

L'analisi dei sottogruppi secondo i fattori basali ha dimostrato un'efficacia sostanziale sulla progressione verso la CDMS in tutti i sottogruppi studiati. Il rischio di progressione verso la CDMS entro 2 anni è stato maggiore nei pazienti con manifestazioni monofocali e almeno 9 lesioni T2 o intensificazione con Gd alla RM cerebrale basale. Nei pazienti con manifestazioni multifocali, il rischio di CDMS era indipendente dai referti della RM basale, indicanti un alto rischio di CDMS a causa della disseminazione della malattia sulla base di dati clinici. Non esiste una definizione

universalmente accettata per un paziente ad alto rischio, anche se un approccio più cauto è di accettare almeno 9 lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione con intensificazione con gadolinio (Gd) nella scansione di follow-up almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

La terapia con Betaferon è stata ben accettata, come dimostrato dall'alta percentuale di completamento dello studio (93% nel gruppo trattato con Betaferon). Per aumentare la tollerabilità del Betaferon, la dose è stata titolata e all'inizio del trattamento sono stati somministrati farmaci antinfiammatori non steroidei. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha usato un autoiniettore per tutta la durata dello studio.

Nella fase di follow-up in aperto, l'effetto del trattamento sulla CDMS è stato ancora evidente dopo 3 e 5 anni (Tabella 2), anche se la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo è stata trattata con Betaferon almeno a iniziare dal secondo anno. La progressione sulla scala EDSS (aumento confermato di almeno un punto sulla scala EDSS in confronto al basale) è stata meno marcata nel gruppo di trattamento immediato (Tabella 3, effetto significativo dopo 3 anni, nessun effetto significativo dopo 5 anni). La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non ha manifestato alcuna progressione della disabilità nel periodo di 5 anni. Per il trattamento "immediato" non sono state rilevate evidenze sicure di benefici per questo parametro di esito. Non è stato evidenziato beneficio, attribuibile al trattamento immediato con Betaferon, nella qualità della vita (misurato da FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

Sclerosi multipla recidivante remittente, sclerosi multipla secondariamente progressiva e singolo evento demielinizzante indicativo di sclerosi multipla

In tutti gli studi sulla sclerosi multipla, Betaferon è risultato efficace nel ridurre l'attività della malattia (infiammazione acuta a livello del sistema nervoso centrale e alterazioni permanenti dei tessuti) secondo quanto osservato da imaging con risonanza magnetica. Il rapporto fra l'attività della malattia nella sclerosi multipla misurata da imaging con risonanza magnetica e l'esito clinico non è ancora del tutto chiaro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli sierici di Betaferon sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico non completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 500 microgrammi (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ e 5 ore, rispettivamente.

L'iniezione di Betaferon somministrato a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia.

La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati.

Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e un aumento delle percentuali di aborti, che danno luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti.

Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri interferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile.

In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non è stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare *in vitro* non ha fornito indicazione di potenziale tumorigeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile):

Albumina umana
Mannitolo

Solvente (soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

Cloruro di sodio,
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione del solvente fornito menzionato nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità del medicinale pronto per l'uso per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile):

flaconcino trasparente da 3 ml (vetro tipo I) con tappo in gomma butilica (tipo I) e sigillo in alluminio e

Solvente (con soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

siringa preriempita da 2,25 ml (vetro tipo I) contenente 1,2 ml di solvente.

Confezioni:

- confezione da 5 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 12 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure

- confezione bimestrale da 2x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure
 - confezione trimestrale da 3x15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure
 - confezione trimestrale da 3x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
 - confezione per la titolazione della dose contenente 4 confezioni triple numerate e diversamente colorate:
 - confezione gialla, numero "1"(giorni di trattamento 1, 3 e 5; segno sulla siringa: 0,25 ml),
 - confezione rossa, numero "2"(giorni di trattamento 7, 9 e 11; segno sulla siringa: 0,5 ml)
 - confezione verde, numero "3"(giorni di trattamento 13, 15 e 17; segno sulla siringa: 0,75 ml)
 - confezione blu, numero "4"(giorni di trattamento 19, 21 e 23; segni sulla siringa: 0,25, 0,5, 0,75 e 1 ml)
- Ogni confezione tripla contiene 3 flaconcini con polvere, 3 siringhe preriempite con solvente, 3 adattatori per flaconcino con ago preinserito e 6 batuffoli imbevuti d'alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

Per ricostituire il liofilizzato di interferone beta-1b per l'iniezione, collegare l'adattatore per flaconcino con l'ago incorporato sul flaconcino. Collegare la siringa preriempita di solvente all'adattatore per flaconcino e iniettare 1,2 ml del solvente (cloruro di sodio in soluzione 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) nel flaconcino di Betaferon. Disciogliere la polvere completamente senza agitare. Dopo la ricostituzione, aspirare 1,0 ml dal flaconcino nella siringa per la somministrazione di 250 microgrammi di Betaferon. Per la titolazione della dose all'inizio del trattamento, aspirare il volume corrispondente come descritto nel paragrafo 4.2.

Prima dell'iniezione rimuovere il flaconcino con l'adattatore per flaconcino dalla siringa preriempita. Betaferon può anche essere somministrato con un autoiniettore idoneo.

Ispezione prima dell'uso

Controllare visivamente il medicinale ricostituito prima dell'uso. Il medicinale ricostituito è incolore fino a colore giallo chiaro e da leggermente opalescente a opalescente.

Scartare il medicinale se contiene particelle in sospensione o se è di colore alterato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 1995
Data del rinnovo più recente: 31 gennaio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).