

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rekombinantne beeta-1b interferoon* 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) 1 ml kohta, pärast lahustamist.

Betaferon sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) rekombinantset beeta-1b interferooni viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

* valmistatud geenitehnoloogia abil *Escherichia coli* tüvest.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Steriilne valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Betaferon on näidustatud

- patsientide raviks, kellel on üksik demüelinisatsiooniepisood koos aktiivse põletikulise protsessiga, kui see on piisavalt tõsine, et ravi intravenoosete kortikosteroididega on põhjendatud, ja kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ning patsientidel esineb suur risk kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i tekkimiseks (vt lõik 5.1);
- ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks patsientidel, kellel eelneva 2 aasta jooksul on esinenud vähemalt 2 haiguse ägenemisperioodi;
- sekundaarselt progresseeruva ägenemistega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Betaferon'iga tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i raviks kogunud arsti kontrolli all.

Annustamine

Täiskasvanud

Betaferon'i soovitatav annus on 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ), 1 ml-s valmislahuses (vt lõik 6.6), süstituna subkutaanselt ülepäeviti.

Lapsed

Formaalseid kliinilisi ja farmakokineetilisi uuringuid laste ja noorukitega läbi viidud ei ole. Avaldatud vähesed andmed viitavad aga sellele, et ravimi ohutusprofiil 12...16-aastastel noorukitel, kellele süstiti subkutaanselt ülepäeviti 8,0 miljonit RÜ Betaferon'i, oli sarnane täiskasvanute omaga. Andmed Betaferon'i kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel puuduvad. Seetõttu ei tohi Betaferon'i selles vanuserühmas kasutada.

Üldiselt on soovitatav ravi alustamisel annust tiitrida.

Ravi tuleb alustada annusega 62,5 mikrogrammi (0,25 ml), mis manustatakse subkutaanselt üle päeva. Seejärel suurendatakse annust aeglaselt 250 mikrogrammini (1,0 ml) üle päeva (vt tabel A). Olulise kõrvaltoime esinemisel võib tiitrimisperioodi kohandada. Piisava tõhususe saamiseks tuleb saavutada annus 250 mikrogrammi (1,0 ml) üle päeva.

Tiitrimisperioodil kasutamiseks ja patsiendil Betaferon-ravi alustamiseks on saadaval tiitrimispakend, mis koosneb neljast kolmest pakendist. See pakend rahuldab patsiendi vajadused esimese 12 süsti tegemiseks. Kolmesed pakendid on tähistatud erinevate värvidega (vt lõik 6.5).

Tabel A. Annuse tiitrimise skeem*

ravipäev	annus	kogus
1, 3, 5	62,5 mikrogrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogrammi	0,75 ml
19, 21, 23 jj	250 mikrogrammi	1,0 ml

*Olulise kõrvaltoime esinemisel võib tiitrimisperioodi kohandada.

Optimaalset annust ei ole veel lõplikult välja selgitatud.

Hetkel ei ole teada, kui kaua peab ravi kestma. Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientide kohta on olemas kliinilised järelkontrolli andmed kuni 5-aastasest perioodist ning sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientide kohta kuni 3-aastasest perioodist. Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i puhul on ravi tõhusust näidatud esimese kahe aasta jooksul. Olemasolevad andmed ülejäänud kolme aasta kohta on kooskõlas kogu perioodi jooksul jätkuva Betaferon-ravi tõhususega.

Üksiku *sclerosis multiplex*'ile viitava demüelinisatsiooniepisoodiga patsientidel lükkus progresseerumine kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'ini märkimisväärselt edasi viieaastase perioodi jooksul.

Ravi ei soovitata ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i puhul patsientidel, kellel on olnud vähem kui 2 ägenemist viimase 2 aasta jooksul ning samuti sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, kellel ei ole esinenud haiguse ägenemist viimase kahe aasta jooksul.

Kui patsient ei allu ravile, näiteks ilmneb pidev progressioon EDSS-skaalal 6 kuu vältel või vajatakse vähemalt 3 ravikuuri AKTH või kortikosteroididega 1 aasta jooksul hoolimata Betaferon-ravist, siis tuleb ravi Betaferon'iga lõpetada.

Manustamisviis

Subkutaanselt süstimiseks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ravi alustamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkust loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni, humaanalbumiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel käesolevalt esineb tõsine depressioon ja/või suitsiidimõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Patsiendid, kellel esineb dekompenseeritud maksahaigus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immuunsüsteemi häired

Tsütokiinide manustamist eelneva monoklonaalse gammapaatiaga patsientidele on seostatud süsteemse kapillaarse lekke sündroomi tekkega koos šokilaadsete sümptomite ja surmaga.

Seedetrakti häired

Harvadel juhtudel on Betaferon'i kasutamisel täheldatud pankreatiiti, tihti koos hüpertriglütserideemiaga.

Närvisüsteemi häired

Betaferon'i tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on käesolevalt või on varem esinenud depressiivseid häireid, eriti neile patsientidele, kellel on eelnevalt esinenud suitsiidimõtteid (vt lõik 4.3). *Sclerosis multiplex*'iga patsientidel ja seoses interferooni kasutamisega esineb depressiooni ja suitsiidimõtteid teadaolevalt sagedamini. Patsiente, keda ravitakse Betaferon'iga tuleb informeerida, et depressiooni sümptomite ja/või suitsiidimõtete tekkimisel tuleb koheselt pöörduda raviarsti poole. Depressiooniga patsiente tuleb Betaferon-ravi ajal hoolikalt jälgida ja sobivalt ravida. Kaaluda tuleb Betaferon-ravi katkestamist (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Betaferon'i tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on varem esinenud krambihogusid ja kes saavad anti-epileptilist ravi, eriti juhul kui neil esinev epilepsia ei ole adekvaatselt raviga kontrollitud (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

See toode sisaldab humaanalbumiini ja seega on tal potentsiaalne viiruste ülekande risk. Teoreetilist riski Creutzfeldti-Jakobi tõve (CJD) ülekandeks ei saa välistada.

Laboratoorsed analüüsid

Patsientidele, kel on esinenud kilpnäärme talitlushäireid või vastava kliinilise näidustuse korral on soovitatav regulaarselt läbi viia kilpnäärmefunktsiooni teste.

Lisaks nendele laboratoorsetele analüüsidele, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimisel, soovitatakse määrata täielik verevalem ja eraldi leukotsüütide valem, trombotsüütide arv ja teha vere biokeemiline analüüs koos maksafunktsiooni näitajatega (nt ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) ja γ -GT) enne Betaferon-raviga alustamist ja regulaarsete ajavahemike tagant ravi jooksul ning siis perioodiliselt pärast kliiniliste sümptomite kadumist.

Aneemia, trombotsütopeenia ja leukopeeniaga patsientidel (eraldi või kombineeritult) võib osutada vajalikuks sagedasem täieliku verevalemi, diferentseeritud verevalemi ja trombotsüütide koguarvu jälgimine. Patsiente, kellel areneb neutropeenia, peab hoolikalt jälgima palaviku või infektsiooni suhtes. On teateid trombotsütopeeniast tugevalt vähenenud trombotsüütide arvuga.

Maksa ja sapiteede häired

Kliinilistes uuringutes esines Betaferon-ravi saanud patsientidel väga sageli asümptomaatilist seerumi transaminaaside tõusu, mis oli enamikel juhtudel kerge ja mööduv. Nagu teistegi beeta-interferoonide korral, teatati ka Betaferon'iga ravitud patsientidel harva maksakahjustustest, sealhulgas maksapuudulikkuse juhtudest. Kõige tõsisemad juhud esinesid patsientidel, kellele manustati teisi ravimeid või aineid, mida teadaolevalt seostatakse hepatotoksilisusega või kellel esinesid komorbiidsed meditsiinilised seisundid (nt metastaseeruv pahaloomuline haigus, tõsine infektsioon ja sepsis, alkoholi kuritarvitamine).

Patsiente tuleb jälgida maksakahjustuse nähtude suhtes. Seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu puhul tuleb rakendada tihedamat kontrolli ning täpsemaid uuringuid. Betaferon'i ärajätmist tuleb kaaluda juhul, kui seerumi transaminaaside aktiivsus tõuseb oluliselt, või kui sellega kaasnevad kliinilised sümptomid nagu kollatõbi. Maksakahjustuse kliinilise pildi puudumise ning maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumise järel võib ravi Betaferon'iga jätkata. Sel juhul tuleb edaspidi hoolikalt jälgida maksafunktsiooni näitajaid.

Neerude ja kuseteede häired

Kui beeta-interferooni manustatakse ägeda neerupuudulikkusega patsientidele, peab olema ettevaatlik ja kaaluma patsiendi hoolikat jälgimist.

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferoonravi ajal on patsientidel esinenud nefrootilist sündroomi koos erinevate nefropaatiatega sh kollapsiga fokaal-segmentaalse glomeruloskleroosi (FSGS), minimaalsete muutustega haiguse (MCD), membranoproliferatiivse glomerulonefriidi (MPGN) ja membranoosse glomerulopaatiaga (MGN). Neid haigusjuhte esines ravi erinevates staadiumites ning isegi pärast mitmeaastast beeta-interferoonravi. Patsienti on soovitatav regulaarselt jälgida haiguse varajaste nähtude/sümptomite suhtes (sh turse, proteiinuuria ja neerufunktsiooni kahjustus), eriti juhul, kui patsiendil esineb kõrgem risk neeruhaiguse tekkeks. Nefrootilist sündroomi tuleb koheselt ravida, kaaluma peab beeta-interferoonravi katkestamist.

Südame häired

Betaferon'i tuleb manustada ettevaatusega ka eelneva südamehäirega patsientidele. Eelneva olulise südamehaigusega (nagu kongestiivne südamepuudulikkus, südame pärgarteritõbi või rütmihäired) patsiente peab jälgima nende südame seisundi halvenemise osas, eriti Betaferon-ravi alustamisel. Kuigi Betaferon ei ole teadaolevalt otseselt kardiotoksiline, võib beeta-interferoonidega seostatud gripisarnaste sümptomite sündroom osutada eelneva olulise südamehaigusega patsientidele koormavaks. Turustusjärgse perioodi jooksul saadi väga vähe teateid eelneva olulise südamehaigusega patsientide südame seisundi halvenemisest seoses Betaferon-ravi alustamisega.

Teatatud on harvadest kardiomiopaatia juhtumitest. Kui ilmneb kardiomiopaatia ja kahtlustatakse selle seotust Betaferon'iga, tuleb ravi lõpetada.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avaldusid trombootilise trombotsütopeenilise purpurina või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest teatati ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib ilmneda mõni nädal kuni mitu aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Haiguse varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad trombotsütopeenia, hüpertensiooni taas-avaldumine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud häired (nt segasusseisund, preees) ja neerufunktsiooni kahjustus. TMA-le viitavad laboratoorsed leiud on muuhulgas trombotsüütide arvu vähenemine, hemolüüsi tõttu laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse tõus seerumis ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmentatsioon) vere äigepreparaadis. Seetõttu soovitatakse TMA kliiniliste sümptomite avaldumisel lisaks veel kontrollida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ning neerufunktsiooni. Kui TMA diagnoos leiab kinnitust, tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda vereplasmavahetust) ja soovitatav on Betaferon-ravi kohe lõpetada.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Ilmneda võivad tõsised ülitundlikkusreaktsioonid (harvad, kuid rasked ägedad reaktsioonid nagu bronhospasm, anafülaksia ja urtikaaria). Kui reaktsioonid on tõsised, tuleb Betaferon-ravi lõpetada ning alustada koheselt vastava raviga.

Betaferon'i kasutataval patsientidel on esinenud süstekoha nekroosi (vt lõik 4.8).

See võib olla ulatuslik ja haarata nii lihasfatsiat kui ka rasvkude põhjustades seega armkoe moodustumist. Sel puhul on vajalik haavakorrastus ja harvemini nahasiirdamine. Paranemine võib kesta kuni 6 kuud.

Kui patsiendil on nahavigastusi, mis võivad olla seotud paistetuse või süstekohast vedeliku dreenažiga, peab patsiendil soovitama enne Betaferon'i süstetega jätkamist oma arstiga nõu pidada.

Kui patsiendil esineb mitmeid nahavigastusi, tuleb kuni nende paranemiseni ravi Betaferon'iga peatada. Üksikute nahavigastustega patsiendid võivad jätkata Betaferon-ravi, kui nekroos ei ole liiga ulatuslik, kuna mõnedel patsientidel on süstekoha nekroosid Betaferon'iga ravi jätkamisel paranenud.

Vähendamaks süstekohal nekroosi tekkimise riski, on patsientidel soovitatav:

- rakendada aseptilist süstimistehnikat;
- süstida iga annus erinevasse kohta.

Manustamiskoha reaktsioonide esinemissagedust võib vähendada autoinjektori kasutamisega. Uuringus *sclerosis multiplex*'ile viitava üksiku demüelinisatsiooniepisoodiga patsientidel kasutati enamusel patsientidest autoinjektorit. Süstekoha reaktsioone, samuti süstekoha nekroosi täheldati selles uuringus harvem kui teistes uuringutes.

Kui patsient süstib end ise, tuleb regulaarselt kontrollida tema süstetehnikat, eriti kui esineb süstekoha reaktsioone.

Immunogenees

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, on ka siin võimalus immunogeneesiks. Kontrollitud kliinilistes uuringutes koguti iga 3 kuu tagant seerumi proove, et jälgida antikehade teket Betaferon'ile.

Erinevates ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i ja sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis 23...41% patsientidest seerumi beeta-1b interferooni neutraliseeriv aktiivsus, mida kinnitasid vähemalt kaks järjestikust positiivset tiitrit; 43...55% neist patsientidest muutusid edasise jälgimise vältel stabiilseteks antikeha-negatiivseteks (kahe järjestikuse negatiivse tiitri põhjal).

Neutraliseeriva aktiivsuse teke on nendes uuringutes seotud kliinilise efektiivsuse langemisega ainult ägenemise aktiivsuse osas. Mõnede analüüside kohaselt võib see toime olla tugevam kõrge neutraliseeriva aktiivsuse tiitriga patsientidel.

Üksiku *sclerosis multiplex*'ile viitava demüelinisatsiooniepisoodiga patsientide uuringus esines iga 6 kuu tagant määratud neutraliseeriv aktiivsus vähemalt ühel korral 32%-l (89) Betaferon'iga viivitamatult ravitud patsientidest; nendest 60% (53) kaotas neutraliseeriva aktiivsuse viimase kättesaadava hinnangu kohaselt viieaastase perioodi jooksul. Selle perioodi jooksul oli neutraliseeriva aktiivsuse teke seotud uuesti aktiveerunud lesioonide ja T2-lesiooni koguse märkimisväärse tõusuga MRI kujutisel. Siiski ei tundunud see olevat seotud kliinilise tõhususe vähenemisega (kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex*'i (CDMS) tekke, kinnitatud progressioonini EDSS-skaalal kuluva aja ja ägenemiste arvu osas).

Neutraliseeriva aktiivsuse tekkega ei ole uusi kõrvaltoimeid seostatud.

In vitro on tõestatud, et Betaferon rist-reageerib loodusliku beeta-interferooniga. Siiski ei ole seda *in vivo* uuritud ning selle kliiniline tähtsus on ebaselge.

Andmed patsientide kohta, kellel on tekkinud neutraliseeriv aktiivsus ja kes on Betaferon-ravi lõpetanud, on vähesed ja ei ole lõplikud.

Otsus ravi jätkamise või katkestamise osas peaks põhinema pigem patsiendi haiguse staatuse kõikidel aspektidel, kui ainult neutraliseeriva aktiivsuse staatusel.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Ülepäevase 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) Betaferon'i manustamise toime ravimite metabolismile pole teada. Betaferon'i saavad patsiendid talusid hästi retsidiivide raviks 28 päeva jooksul kortikosteroidide või AKTH-d.

Seoses puuduliku kliinilise kogemusega ei soovitata Betaferon'i kasutamist koos muude immunomodulaatoritega kui kortikosteroidid või AKTH.

Interferoonid võivad vähendada maksa tsütokroom P450-sõltuvate ensüümide aktiivsust inimestel ja loomadel. Ettevaatlik tuleb olla manustades samaaegselt Betaferon'iga väikse terapeutilise laiussega ravimeid, mille metabolism (kliirens) sõltub oluliselt tsütokroomist P450 (nt antiepileptikumid). Ettevaatusabinõusid tuleb rakendada iga vereloome süsteemi mõjutava ravimi kooskasutamise puhul.

Koostoimete uuringuid epilepsiaavastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Betaferon'i kasutamisest raseduse ajal on andmeid piiratud. Olemasolevad andmed viitavad võimalikule spontaanse aborti tõusnud riskile. Ravi alustamine on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid kontratseptiivseid vahendeid. Kui Betaferon'i kasutav naine rasestub või planeerib rasestuda, tuleb teda informeerida võimalikest ohtudest ja kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 5.3). Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist tihti esinenud haiguse ägenemist, tuleb raseduse korral kaaluda Betaferon-ravi katkestamisele järgnevat tõsise ägenemise riski võimaliku suurenenud spontaanse aborti riski suhtes.

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1b interferoon eritub rinnapiima. Võimalike raskete kõrvaltoimete ärahoidmiseks tuleb katkestada kas rinnaga toitmine või Betaferon-ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Betaferon'i kasutamisega seotud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed võivad teatud patsientidel mõjutada ülalmainitud võimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi alguses esineb kõrvaltoimeid sageli, kuid üldjuhul väheneb nende esinemine edasise ravi käigus. Kõige sagedamini on täheldatud gripilaadseid sümptomeid (palavik, külmavärinad, artralgia, üldine halb enesetunne, higistamine, peavalu, müalgia), mis tekivad peamiselt ravimi farmakoloogiliste toimete tõttu, ja süstekoha reaktsioone. Süstekoha reaktsioonid ilmnevad pärast Betaferon'i manustamist sageli. Punetust, paistetust, värvimuutuseid, põletikku, valu, ülitundlikkust, nekroosi ja mittespetsiifilisi reaktsioone seostati 250 mikrogrammi (8,0 miljoni RÜ) Betaferon'i manustamisega.

Üldiselt soovitatakse Betaferon'i suhtes talutavuse suurendamiseks ravi alustamisel annust tiitrida (vt lõik 4.2). Gripitaolisi sümptomeid võib vähendada ka mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamisega. Süstekoha reaktsioonide esinemissagedust võib vähendada autoinjektori kasutamisega.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud kliiniliste uuringute käigus (*tabel 1, kõrvaltoimed ja laboratoorsed kõrvalekalded*) ning turuletulekujärgses perioodis (*tabel 2, kõrvaltoimete teadaolev*

esinemissagedus põhineb kliiniliste uuringute koondandmetel (väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$). Kogemus Betaferon'iga on *sclerosis multiplex*'i põdevate haigete korral piiratud, mistõttu väga harva esinemissagedusega kõrvaltoimeid ei ole võib-olla veel täheldatud.

Tabel 1. Kõrvaltoimed ja laboratoorsed kõrvalekalded esinemissagedusega $\geq 10\%$ ja vastav protsentuaalne esinemissagedus platseebo-grupis; kõrvaltoimed, mille esinemine on märkimisväärselt seotud raviga $< 10\%$; põhinevad kliinilistest uuringutest saadud teatistel

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime ja laboratoorsed kõrvalekalded	Üksik <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile viitav episood (BENEFIT-uuring #)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Euroopa uuring)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Põhja-Ameerika uuring)	Ägenemiste ja remissioonidega kulgev <i>Sclerosis multiplex</i>
	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=124 (n=123)
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Infektsioon	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abstsess	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Lümfotsüütide alanenud arv ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{x ^ o}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Neutrofiilide alanenud absoluutarv ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{x ^ * o}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Valgete vereliblede alanenud arv ($< 3000/\text{mm}^3$) ^{x ^ * o}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lümfadenopaatia	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Alanenud veresuhkur ($< 55 \text{ mg/dl}$) ^x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Pühhiaatrilised häired				
Depressioon	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Ärevus	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Närvisüsteemi häired				
Peavalu [^]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Peapööritus	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Unetus	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migreen	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Paresteesia	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Silma kahjustused				
Konjunktiviit	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Nägemishäire [^]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Kõrva ja labürindi kahjustused				
Kõrvavalu	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Südame häired				
Südamepekslemine [*]	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Vaskulaarsed häired				
Vasodilatatsioon	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime ja laboratoorsed kõrvalekalded	Üksik <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile viitav episood (BENEFIT-uuring #)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Euroopa uuring)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Põhja-Ameerika uuring)	Ägenemiste ja remissioonidega kulgev <i>Sclerosis multiplex</i>
	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=124 (n=123)
Hüpertensioon °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusiit	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Suurenenud kõha	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Düspnoe *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Seedetrakti häired				
Diarröa	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Kõhukinnisus	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Iiveldus	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Oksendamine ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Kõhuvalu °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Maksa ja sapiteede häired				
Alaniini aminotransferaas (SGPT) tõusnud > 5 korda algtasemest) x ^ * °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Aspartaadi aminotransferaas (SGOT) tõusnud > 5 korda algtasemest) x ^ * °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Nahakahjustused	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Lööve ^ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
Hüpertoonia °	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Müalgia * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Müasteenia	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Seljavalu	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Jäsemevalu	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Neerude ja kuseteede häired				
Kusepeetus	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Valk uriinis (> 1+) x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Sage urineerimine	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Kusepidamatus	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Kusepakitsus	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
Düsmenorröa	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime ja laboratoorsed kõrvalekalded	Üksik <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile viitav episood (BENEFIT-uuring #)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Euroopa uuring)	Sekundaarselt progresseeruv <i>Sclerosis multiplex</i> (Põhja-Ameerika uuring)	Ägenemiste ja remissioonidega kulgev <i>Sclerosis multiplex</i>
	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogrammi (Platseebo) n=124 (n=123)
Menstruatsioonihäired *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorraagia	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotentsus	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Süstekoha reaktsioon (erinevat laadi) ^ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Süstekoha nekroos * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Gripitaolised sümptomid & ^ * °	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Palavik ^ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Valu	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Valu rindkeres °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Perifeerne ödeem	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asteenia *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Külmavärinad ^ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Higistamine *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Halb enesetunne *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<p>x Laboratoorsed kõrvalekalded</p> <p>^ Oluliselt seotud Betaferon-raviga esimese <i>sclerosis multiplex</i>'ile viitava demüelinisatsiooniepisoodiga patsientidel, p < 0,05</p> <p>* Oluliselt seotud Betaferon-raviga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva <i>sclerosis multiplex</i>'i patsientidel, p < 0,05</p> <p>° Oluliselt seotud Betaferon-raviga sekundaarselt progresseeruva <i>sclerosis multiplex</i>'i patsientidel, p < 0,05</p> <p>§ Süstekoha reaktsioonid (erinevat liiki) hõlmavad kõiki kõrvaltoimeid, mis esinevad süstekohal, st järgnevad terminid: verejooks süstekohal, süstekoha ülitundlikkus, süstekoha põletik, süstekoha paksenemine, süstekoha nekroos, valu süstekohal, süstekoha reaktsioon, süstekoha turse ja süstekoha atroofia.</p> <p>& "Gripitaoliste sümptomite kompleks" tähendab gripisündroomi ja/või vähemalt kahe kõrvaltoime koosinemist, mis hõlmavad palavikku, külmavärinaid, müalgia, halba enesetunnet ja higistamist.</p> <p># BENEFIT-jätku-uuringu jooksul ei täheldatud muutusi Betaferon'i riskiprofiilis.</p>				

Teatud reaktsiooni ja selle sünonüümide ning sellega seotud haigusseisundite kirjeldamiseks kasutatakse kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Tabel 2. Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed (teadaolev esinemissagedus põhineb kliiniliste uuringute koondandmetel N = 1093)

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10) ¹	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) ¹	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) ¹	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ¹	Esinemis-sagedus teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia	trombotsüto-peenia	trombootiline mikroangio-paatia sh trombootiline trombotsüto-peeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom ³	
Immuunsüsteemi häired				anafülaktilised reaktsioonid	eelnevalt diagnoositud monoklonaalse gammopaatiaga kaasnev kapillaaride lekke sündroom ²
Endokriinsüsteemi häired		hüpotüreooos		hüpertüreooos, kilpnäärme häired	
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu tõus, kehakaalu langus	triglütseriidide taseme tõus veres	anoreksia ²	
Psühhiaatrilised häired		segasus-seisund	enesetapukatse (vt ka lõik 4.4), emotsionaalne labiilsus		
Närvisüsteemi häired			krambid		
Südame häired		tahhükardia		kardiomüo-paatia ²	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				bronhospasm ²	pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ⁴
Seedetrakti häired				pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired		tõusnud bilirubiini tase	gamma-glutamüül-transferaasi taseme tõus, hepatiit	maksa-kahjustus (sh hepatiit), maksa-puudulikkus ²	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		urtikaaria, sügelus, alopeetsia	nahavärvuse muutus		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia				ravimist põhjustatud <i>lupus erythematosus</i>

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$) ¹	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ¹	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ¹	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ¹	Esinemissagedus teadmata
Neerude ja kuseteede häired			Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos (vt lõik 4.4) ^{2,3}		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		menorraagia			
¹ esinemissagedus põhineb kliiniliste uuringute koondandmetel (väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$). ² Ainult turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed ³ Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4) ⁴ Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”					

Teatud reaktsiooni ja selle sünonüümide ning sellega seotud haigusseisundite kirjeldamiseks kasutatakse kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel on teatatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Beeta-1b interferooni on manustatud täiskasvanud vähihaigetele intravenoosselt annuses 5500 mikrogrammi (maksimaalselt 176 milj RÜ) kolmel korral nädalas, ilma et oleks tekkinud elulisi funktsioone mõjustavaid kõrvaltoimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütokiinid, interferoonid
ATC-kood: L03AB08

Toimemehhanism

Interferoonid kuuluvad tsütokiinide – looduslike proteiinide perekonda. Interferoonide molekulkaal on vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Eristatakse kolme interferoonide klassi: alfa-, beeta- ja gammainterferoon, mille omadused kattuvad osaliselt, kuid kõigil on erinev bioloogiline aktiivsus. Beeta-1b interferooni aktiivsus on liigiti erinev ning seetõttu saab kõige tõepärasema info selle kohta uuringutes inimrakkudel *in vitro* või inimesel *in vivo*.

Beeta-1b interferoon omab nii viirusvastast kui ka immunoregulaatorset toimet. Beeta-1b interferooni toimemehhanismid *sclerosis multiplex*'i ravi korral pole veel täielikult selgunud. On teada, et beeta-1b interferooni bioloogilist vastust modifitseerivaid omadusi vahendavad spetsiaalsed retseptorid, mida

on leitud inimese rakkude pinnalt. Beeta-1b interferooni sidumine nendele retseptoritele käivitab mitmete geeniproductide ekspressiooni, mida loetakse beeta-1b interferooni bioloogilise aktiivsuse mediaatoriteks. Mitmeid selliseid aineid on leitud Betaferon'iga ravitud patsientide seerumis ja vere rakufraktsioonides. Beeta-1b interferoon alandab gammainterferooni retseptorite sidumisvõimet ja põhjustab nende internalisatsiooni ja degradatsiooni. Beeta-1b interferoon suurendab ka perifeerse vere mononukleaarsete rakkude supressiooniaktiivsust.

Eraldi uuringuid Betaferon'i toime kohta südame-veresoonkonnale, hingamissüsteemile ja endokriinorganite funktsioonile pole teostatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

RR-MS

Kontrollitud kliiniline uuring Betaferon'iga viidi läbi ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, kes olid võimelised kõndima ilma kõrvalise abita (EDSS algtase 0 kuni 5,5). Patsientidel, kellele manustati Betaferon'i, ilmnes kliiniliste ägenemiste raskuse ning esinemissageduse (30%) langus ning samuti ka haigusest tulenevate hospitaliseerimiste arvu langus. Lisaks pikenes ägenemiste vaheline intervall. Puuduvad andmed Betaferon'i mõjust ägenemiste kestusele või sümptomitele ägenemiste vahelisel perioodil ning märkimisväärset mõju pole täheldatud haiguse progressioonile ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i puhul.

SP-MS

Viidi läbi kaks kontrollitud kliinilist uuringut Betaferon'iga, kokku 1657 sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsiendil (EDSS algtase 3 kuni 6,5, st patsiendid olid võimelised kõndima). Uuring ei hõlmanud nõrgalt väljendunud haigusega patsiente ega neid, kes ei olnud võimelised kõndima ilma abita. Kaks uuringut näitasid vastuolulisi tulemusi esmase tulemusnäitaja (aeg progressioonini) osas, mis väljendab invaliidistumise arengu edasilükkumist.

Üks kahest uuringust näitas statistiliselt märkimisväärset invaliidisuse arengu edasilükkumist (riskisuhe = 0,69, 95% usaldusvahemik (0,55, 0,86), $p = 0,0010$, mis vastab 31% riski vähenemisele Betaferon'i tõttu) ning ratastooli jäämise aja edasilükkumist (riskisuhe = 0,61, 95% usaldusvahemik (0,44, 0,85), $p = 0,0036$, mis vastab 39% riski vähenemisele Betaferon'i tõttu). Selline mõju jätkus kogu 33-kuulise jälgimisperioodi ulatuses. Ravi efektiivsust täheldati patsientidel kõigi uuringualuste invaliidisusastmete korral, sõltumata ägenemiste aktiivsusest.

Teises Betaferon'i uuringus sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral invaliidisuse arengu edasilükkumist ei täheldatud. On tõendatud, et patsientidel, kes olid kaasatud sellesse uuringusse, oli kokkuvõttes haigus vähem väljendunud võrreldes patsientidega, kes osalesid esimeses sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'i kliinilises uuringus.

Retrospektiivne meta-analüüs, mis hõlmas mõlema uuringu andmeid, kinnitas kokkuvõttes statistiliselt olulise ($p = 0,0076$; 8,0 milj RÜ Betaferon vs platseebo-grupp) raviefekti saavutamist.

Retrospektiivne analüüs alagruppides näitas, et Betaferon-ravi efekt invaliidisuse arengule esineb kõige tõenäolisemalt aktiivse haigusega patsientidel enne ravi alustamist (riskisuhe = 0,72, 95% usaldusvahemik (0,59, 0,88), $p = 0,0011$, mis vastab 28% riski vähenemisele Betaferon'i tõttu patsientidel, kel esinevad ägenemised või väljendunud EDSS progressioon, 8,0 milj RÜ Betaferon vs platseebo-grupp). Nende alagruppide retrospektiivsete analüüside põhjal võis järeldada, et haiguse ägenemised, nagu ka väljendunud EDSS progressioon (EDSS > 1 punkt või > 0,5 kuni EDSS \geq 6 eelneva 2 aasta jooksul) on abiks aktiivse haigusega patsientide kindlakstegemisel.

Mõlemas uuringus täheldati sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, kellele manustati Betaferon'i, kliiniliste ägenemiste esinemissageduse langust (30%). Puuduvad andmed Betaferon'i mõjust ägenemiste kestusele.

Üksik sclerosis multiplex'ile viitav demüelinisatsiooniepisood

Üks kontrollitud kliiniline uuring Betaferon'iga viidi läbi üksiku kliinilise episoodiga ja *sclerosis multiplex*'ile viitava MRI-leiuga patsientidel (vähemalt kaks kliiniliselt tumma kollet T2-kaalutud

MRI kujutisel). Uuringusse hõlmati patsiendid, kellel haiguse alguses esines üks või mitu kollet (st patsiendid, kellel kesknärvisüsteemis esineb vastavalt üks või vähemalt kaks kliiniliselt kinnitatud kollet). Välistada tuli igasugune muu haigus peale *sclerosis multiplex*'i, mis seletaks paremini patsiendil esinevaid nähte ja sümptomeid. See uuring koosnes kahest faasist – platseeboga kontrollitud faasist, millele järgnes eelplaneeritud jälgimisfaas. Platseeboga kontrollitud faas kestis kas kaks aastat või kuni ajani, kui patsiendil arenes kliiniliselt kinnitatud *sclerosis multiplex* (CDMS). Pärast platseebokontrollitud faasi jätkasid patsiendid eelplaneeritud jälgimisfaasis Betaferon'iga, mille käigus võrreldi Betaferon-ravi kiiret alustamist hilisema alustamisega. Omavahel võrreldi patsiente, kes esmalt randomiseeriti Betaferon-gruppi („kiire ravi grupp“) ja platseebogruppi („hilisema algusega ravigrupp“). Patsiendid ja uurijad ei teadnud, millises ravigrupis keegi on.

Tabel 3. BENEFIT-uuringu ja BENEFIT-jätku-uuringu esmase efektiivsuse tulemused

	2. aasta tulemused Platseebokontrollitud faas		3. aasta tulemused Avatud jätku-uuring		5. aasta tulemused Avatud jätku-uuring	
	Betaferon 250 mcg n=292	Platseebo n=176	Kiire Betaferon 250 mcg n=292	Hilisema algusega Betaferon 250 mcg n=176	Kiire Betaferon 250 mcg n=292	Hilisema algusega Betaferon 250 mcg n=176
Uuringufaasi lõpetanud patsientide arv	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Esmase efektiivsuse muutujad						
Aeg CDMS-ini						
Kaplan-Meieri hinnang	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Riski vähenemine	47% <i>versus</i> platseebo		41% <i>versus</i> hilisema algusega Betaferon		37% <i>versus</i> hilisema algusega Betaferon	
Riskisuhe koos 95% usaldusvahemikuga	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
Mantel-Coxi test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	Betaferon pikendas CDMS-ini kuluvat aega 363 päeva võrra, alaes 255 päevast platseeborühmas kuni 618 päevani Betaferon'i rühmas (põhineb 25. protsentiilil)					

Aeg McDonald MS-ini						
Kaplan-Meier hinnang	69%	85%	Esmane lõpp-punkt puudub		Esmane lõpp-punkt puudub	
Riski vähenemine	43% <i>versus</i> platseebo					
Riskisuhe koos 95% usaldusvahemikuga	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
Mantel-Coxi test	p < 0,00001					
Aeg kinnitatud EDSS-i progressioonini						
Kaplan-Meier hinnang	Esmane lõpp-punkt puudub		16%	24%	25%	29%
Riski vähenemine			40% <i>versus</i> hilisema algusega Betaferon		24% <i>versus</i> hilisema algusega Betaferon	
Riskisuhe koos 95% usaldusvahemikuga			HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
Mantel-Coxi test			p = 0,022		P = 0,177	

Platseeboga kontrollitud faasis aeglustas Betaferon haiguse progresseerumist esimesest kliinilisest episoodist CDMS-iks statistiliselt ja kliiniliselt olulisel viisil (tabel 3). Ravitoime tugevust näitas ka haiguse sclerosis multiplex'iks progresseerumise aeglustumine vastavalt McDonaldi kriteeriumitele (tabel 3).

Alarühmade analüüs vastavalt algtaseme näitajatele näitas ravi tõhusust CDMS-iks progresseerumisel kõikides hinnatud alarühmades. Haiguse CDMS-iks progresseerumise suur risk oli kahe aasta jooksul suurem ühe koldega vähemalt 9 T2-lesiooniga patsientidel või Gd-ga võimendatult aju MRI-l esialgselt. Mitme koldega patsientidel ei sõltunud CDMS-i risk esialgsetest MRI leidudest, viidates suurele CDMS-i riskile, sest haiguse levik on kliiniliste analüüside põhjal kindlaks tehtud. Praegu ei ole head suure riskiga patsiendi definitsiooni, kuigi konservatiivsem lähenemine lubab siia hulka arvata vähemalt 9 T2 hüperintensiivset lesiooni esialgsel pildistusel ja vähemalt ühe uue T2 lesiooni või ühe uue Gd võimendatud lesiooni järeluuringu, mis on tehtud vähemalt 1 kuu pärast esialgset uuringut. Igal juhul tuleb ravi alustamist kaaluda vaid suure riskiga patsientidel. Betaferon-ravi võeti hästi vastu, mida näitas ka uuringu lõpetajate suur määr (93% Betaferon'i saavas rühmas). Suurendamiseks Betaferon'i talutavust, tiitriti annust ja manustati ravi alguses mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid. Lisaks kasutasid enamus patsientidest kogu uuringu jooksul autoinjektorit.

Avatud jätku-uuringu faasis ilmnis ravi efektiivsus CDMS-ile isegi 3 ja 5 aastat hiljem (tabel 3), ehkki enamikku platseeborühmast pärit patsiente raviti Betaferon'iga vähemalt alates 2. aastast. EDSS-i progressioon (EDSS-i kinnitatud suurenemine vähemalt ühes punktis võrreldes esialgse näiduga) oli aeglasem kiires ravirühmas (tabel 3, märkimisväärne toime kolme aasta pärast, märkimisväärse toime puudumine viie aasta möödudes). Kummagi ravirühma enamikul patsientidest ei progresseerunud invaliidsus 5-aastase perioodi jooksul. Kindlat tõendit kasuteguri kohta sellele tulemusparameetritele "kiire" ravi rühmas ei ilmnunud. Elukvaliteedis (mõõdetuna FAMS'iga (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) - *Sclerosis multiplex*'i funktsionaalne hindamine: Ravivastuse indeks) ei täheldatud kasu, mida võiks omistada kiirele Betaferon-ravile.

RR-MS, SP-MS ja üksik sclerosis multiplex'ile viitav demüelinisatsiooniepisood

Magnetresonantstomograafilised uuringud (MRI) näitasid, et Betaferon vähendas haiguse aktiivsust (äge põletik kesknärvisüsteemis ning püsivad koekahjustused) kõigis *sclerosis multiplex*'i uuringutes.

Suhe *sclerosis multiplex*'i haiguse aktiivsuse (mõõdetuna MRIs) ning haiguse kliinilise pildi vahel ei ole lõplikult selge.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Patsientidel ja vabatahtlikel uuriti Betaferon'i seerumitaset mitte täiesti spetsiifilise meetodi abil. 500 mikrogrammi (16,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni subkutaanselt manustamisel saavutati maksimaalne seerumitaset ca 40 RÜ/ml 1...8 tunni pärast. Erinevate uuringute alusel hinnati põhikliirensi tasemeks vähemalt 30 ml/min⁻¹/kg⁻¹ ja dispositsioonifaaside poolestusajaks seerumist 5 tundi.

Ülepäevane Betaferon'i süste ei põhjustanud seerumitaseme tõusu ning tundub, et farmakokineetika ei muutu ravi jooksul.

Subkutaanselt manustatud Betaferon'i absoluutne biosaadavus oli ligikaudu 50%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringuid pole teostatud. Kuna närilised ei reageeri inimese beeta-1b interferoonile, siis riskide hindamisel lähtuti korduvannustega uuringutest, mis viidi läbi reesusahvidega. Täheldati transitoorset hüpertermiat, märgatavat lümfotsüütide hulga tõusu ning trombotsüütide ja segmenttuumsete neutrofiilide hulga langust.

Pikaajalisi uuringuid ei ole läbi viidud. Reproduktiivsus-uuringud reesusahvidel näitasid loote surma põhjustanud emapoolset toksilisust ja nurisünnituste arvu suurenemist. Ellujäänud loomadel ei tuvastatud malformatsioone. Toimet fertiilsusele pole uuritud. Toimet ahvide inna-ajale pole täheldatud. Kogemused teiste interferoonidega viitavad võimele kahjustada mees- või naisorganismi fertiilsust.

Ühekordselt teostatud genotoksilisuse testis (Amesi test) ei täheldatud mutageenset toimet. Kartsinogeensuse uuringuid pole teostatud. *In vitro* raku transformatsiooni test ei näidanud tumorigeenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Viaal (süstelahuse pulbriga):
humaanalbumiin,
mannitool.

Lahusti (5,4 mg/ml (0,54% w/v) naatriumkloriidi lahus):
naatriumkloriid,
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud lahustiga, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (süstelahuse pulbriga):

3 ml läbipaistev viaal (I tüüpi klaas) butüülkummist punnkorgi (tüüp I) ja alumiiniumkattega.

Lahusti (5,4 mg/ml (0,54% w/v) naatriumkloriidi lahus):

2,25 ml süstel (I tüüpi klaas) 1,2 ml lahustiga.

Pakendi suurused:

- pakend 5 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi, või
- pakend 15 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- pakend 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- pakend 12 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 2 kuu pakend 2 x 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 3 kuu pakend 3 x 15 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 3 kuu pakend 3 x 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- tiitrimispakend annuse tiitrimiseks, mis sisaldab 4 erinevate värvide ja numbritega tähistatud kolmest pakendist:
 - kollane, numbriga 1 (1., 3. ja 5. ravipäevaks; süstlale märgitud 0,25 ml)
 - punane, numbriga 2 (7., 9. ja 11. ravipäevaks; süstlale märgitud 0,5 ml)
 - roheline, numbriga 3 (13., 15. ja 17. ravipäevaks; süstlale märgitud 0,75 ml)
 - sinine, numbriga 4 (19., 21. ja 23. ravipäevaks; süstlale märgitud 0,25; 0,5; 0,75 ja 1 ml).Igas kolmeses pakendis on 3 viali pulbriga, 3 süstlit lahustiga, 3 viali adapterit eelkinnitatud nõelaga ja 6 alkoholiga immutatud lappi naha ja viali puhastamiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahuse valmistamine

Lüofiliseeritud beeta-1b interferooni süstelahuse valmistamiseks ühendage kaasasoleva nõela abil viali adapter viaaliga. Ühendage lahustiga süstel viali adapteriga ja süstige 1,2 ml lahustit (5,4 mg/ml (0,54% w/v) naatriumkloriidi lahus) Betaferon'i viali. Lahustage pulber täielikult ilma raputamata.

Pärast lahustamist tõmmake 250 mikrogrammi Betaferon'i manustamiseks viaalilt süstlasse 1,0 ml lahust. Annuse tiitrimiseks ravi algul tõmmake süstlasse kogus, mis on ette nähtud lõigus 4.2.

Enne süstimist eemaldage viali adapteriga viaal süstlist.

Betaferon'i võib manustada ka sobiva autoinjektoriga.

Kontrollimine enne kasutamist

Enne süstimist kontrollige lahust. Kasutamiskvaliteet süstelahus on värvitu kuni nõrgalt kollaka värvusega, nõrgalt opalestseeruv kuni opalestseeruv.

Kui näete lahuses tahkeid osakesi või värvi muutust, siis visake lahus ära.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. november 1995
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. jaanuar 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI KARP (K.A *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend 15 üksikpakendiga, millest igäühes on:

Mitmikpakend 5 üksikpakendiga, millest igäühes on:

Mitmikpakend 14 üksikpakendiga, millest igäühes on:

Mitmikpakend 12 üksikpakendiga, millest igäühes on:

- I. **1 viaal süstelahuse pulbriga**, mis sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni*.
- II. **1 süstel 1,2 ml lahustiga süstelahuse valmistamiseks**, milleks on 5,4 mg/ml naatriumkloriidi lahus.
- III. **1 viaali adapter nõelaga + 2 alkoholiga immutatud lappi.**

*Betaferon sisaldab arvestatud ületäitumust 20%.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaansiks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMEKUULISE PAKENDI KARP (K.A *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 kuu pakk 45 (3 x 15) üksikpakendiga, millest igäihes on:

3 kuu pakk 42 (3 x 14) üksikpakendiga, millest igäihes on:

2 kuu pakk 28 (2 x 14) üksikpakendiga, millest igäihes on:

- I. **1 viaal süstelahuse pulbriga**, mis sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni*.
- II. **1 süstel 1,2 ml lahustiga süstelahuse valmistamiseks**, milleks on 5,4 mg/ml naatriumkloriidi lahus.
- III. **1 viaali adapter nõelaga + 2 alkoholiga immutatud lappi.**

*Betaferon sisaldab arvestatud ületäitumust 20%.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaansiks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI KARP, MITMEKUULISE PAKENDI OSANA (ILMA *BLUE BOX*'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pakend sisaldab 15 üksikpakendit ning on osa 3 kuu pakendist, mis sisaldab 45 (3 x 15) üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

Pakend sisaldab 14 üksikpakendit ning on osa 3 kuu pakendist, mis sisaldab 42 (3 x 14) üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

Pakend sisaldab 14 üksikpakendit ning on osa 2 kuu pakendist, mis sisaldab 28 (2 x 14) üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

Üks üksikpakend sisaldab:

- I. **1 viaal süstelahuse pulbriga** sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni*.
- II. **1 süstel 1,2 ml lahustiga süstelahuse valmistamiseks**, milleks on 5,4 mg/ml naatriumkloriidi lahus.
- III. **1 viaali adapter nõelaga + 2 alkoholiga immutatud lappi.**

*Betaferon sisaldab arvestatud ületäitumust 20%.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanseks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP, MITMIKPAKENDI VÕI MITMEKUULISE PAKENDI OSANA (ILMA *BLUE-BOX*'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

15 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

5 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

15 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa 3 kuu pakendis, mis sisaldab kokku 3 x 15 üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

14 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

14 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa 3 kuu pakendis, mis sisaldab kokku 3 x 14 üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

12 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

14 üksikpakendit sisaldava mitmikpakendi osa 2 kuu pakendis, mis sisaldab kokku 2 x 14 üksikpakendit. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

1 viaal pulbriga: 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) viaali kohta. Pärast lahustamist 250 mikrogrammi/ml (8,0 miljonit RÜ/ml) beeta-1b interferooni.

1 süstel 1,2 ml lahustiga: 5,4 mg/ml naatriumkloriidi lahus.

1 viaali adapter nõelaga + 2 alkoholiga immutatud lappi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaansiks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TIITRIMISPAKEND 4 x 1 KOLMESE PAKENDIGA (3 VIAALI/ 3 SÜSTLIT) ESIMESEKS 12 SÜSTIKS/RAVIPÄEVAKS (K.A BLUE BOX)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tiitrimispakend

koosneb 4 kolmest pakendist, millest igäühes on:

- I. **3 viaali süstelahuse pulbriga**, iga viaal sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ/ml) beeta-1b interferooni*.
- II. **3 süstlit lahustiga süstelahuse valmistamiseks**: igäühes 1,2 ml naatriumkloriidi 5,4 mg/ml lahust.
- III. **3 viaali adapterit nõeltega + 6 alkoholiga immutatud lappi**.

* Betaferon sisaldab arvestatud ületäitumust 20%.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaansiks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/003/008

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Kollast kolmest pakendit nr 1 kasutada 1., 3. ja 5. ravipäeval.
Punast kolmest pakendit nr 2 kasutada 7., 9. ja 11. ravipäeval.
Rohelist kolmest pakendit nr 3 kasutada 13., 15. ja 17. ravipäeval.
Sinist kolmest pakendit nr 4 kasutada 19., 21. ja 23. ravipäeval.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOLMESE PAKENDI KARP (3 VIAALI/ 3 SÜSTLIT) TIITRIMISPAKENDI OSANA (ILMA BLUE-BOX'ita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti
beeta-1b interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab pärast lahustamist 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

3. ABIAINED

Abiained: humaanalbumiin, mannitool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kolmene pakend nr 1
Annustamise 1. etapp (0,25 ml) 1., 3. ja 5. ravipäevaks.

Kolmene pakend nr 2
Annustamise 2. etapp (0,5 ml) 7., 9. ja 11. ravipäevaks.

Kolmene pakend nr 3
Annustamise 3. etapp (0,75 ml) 13., 15. ja 17. ravipäevaks.

Kolmene pakend nr 4
Annustamise 4. etapp (1,0 ml) 19., 21. ja 23. ravipäevaks.

Tiitrimispakendi osa. Üksikpakendeid eraldi ei müüda.

3 viaali pulbriga: 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) viaali kohta. Pärast lahustamist
250 mikrogrammi/ml (8,0 miljonit RÜ/ml) beeta-1b interferooni.
3 süstlit 1,2 ml lahustiga: 5,4 mg/ml naatriumkloriidi lahus.
3 viaali adapterit nõeltega + 6 alkoholiga immutatud lappi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanseks süsteks pärast lahustamist 1,2 ml lahustis.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada vahetult pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/003/008

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND (tekst kaane siseküljel)

Lp patsient

Kolmene pakend nr 1 aitab teil valmistada esimeseks 3 süstiks (1., 3. ja 5. päeval).
Kasutage viaalis oleva Betaferon'i pulbri lahustamiseks ära **kogu** süstlas sisalduv lahusti.
Seejärel tõmmake lahus süstlasse **süstlal oleva tähistuseni**:
0,25 ml esimeseks kolmeks süstiks (1., 3. ja 5. ravipäeval).
Viaal koos ülejäänud lahusega visake ära.

Lp patsient

Kolmene pakend nr 2 aitab teil valmistada järgmiseks 3 süstiks (7., 9. ja 11. päeval).

Kasutage viaalis oleva Betaferon'i pulbri lahustamiseks ära **kogu** süstlas sisalduv lahusti. Seejärel tõmmake lahus süstlasse **süstlal oleva tähistuseni**:
0,5 ml süstideks 7., 9. ja 11. ravipäeval.
Viaal koos ülejäänud lahusega visake ära.

Lp patsient

Kolmene pakend nr 3 aitab teil valmistuda järgmiseks 3 süstiks (13., 15. ja 17. päeval). Kasutage viaalis oleva Betaferon'i pulbri lahustamiseks ära **kogu** süstlas sisalduv lahusti. Seejärel tõmmake lahus süstlasse **süstlal oleva tähistuseni**:
0,75 ml süstideks 13., 15. ja 17. ravipäeval.
Viaal koos ülejäänud lahusega visake ära.

Lp patsient

Kolmene pakend nr 4 aitab teil valmistuda järgmiseks 3 süstiks (19., 21. ja 23. päeval). Kasutage viaalis oleva Betaferon'i pulbri lahustamiseks ära **kogu** süstlas sisalduv lahusti. Seejärel tõmmake lahus süstlasse **süstlal oleva tähistuseni**:
1,0 ml süstideks 19., 21. ja 23. ravipäeval.
Viaal koos ülejäänud lahusega visake ära.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Betaferon

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT (LAHUSTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Lahusti Betaferon'i süstelahuse valmistamiseks
1,2 ml naatriumkloriidi lahus kontsentratsiooniga 5,4 mg/ml

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (BETAFERON)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber
interferonum beta 1b
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

Preparaati on soovitatav kasutada koheselt pärast lahustamist. Kasutusele võetuna on kõlblikkusaeg 3 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 µg (8 mln RÜ) ml kohta pärast lahustamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Betaferon 250 mikrogrammi/ml, süstelahuse pulber ja lahusti beeta-1b interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Betaferon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Betaferon'i kasutamist
3. Kuidas Betaferon'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Betaferon'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Lisa – Juhend iseseisvaks süstimiseks

1. Mis ravim on Betaferon ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Betaferon

Betaferon on ravim, mida teatakse interferoonina ja kasutatakse hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*) raviks. Interferoonid on organismi poolt toodetud valgud, mis aitavad organismil võidelda immuunsüsteemivastaste rünnakute, nt viirusinfektsioonide vastu.

Kuidas Betaferon toimib

Sclerosis multiplex (SM) on pikaajaline seisund, mis kahjustab kesknärvisüsteemi (KNS), eriti aju ja seljaaju talitlust. *Sclerosis multiplex*'i korral hävitab põletik KNS-i närvide ümber oleva kaitsekesta (nimetatakse *müeliiniks*), mis takistab närvide õiget talitlemist. Seda nimetatakse *demüelinisatsiooniks*. *Sclerosis multiplex*'i täpne põhjus on teadmata. Arvatakse, et kesknärvisüsteemi kahjustavas protsessis mängib tähtsat osa keha immuunsüsteemi ebanormaalne vastus.

Sclerosis multiplex'i ägenemisel (*relapsi korral*) võib tekkida **KNS-i kahjustus**. See võib põhjustada ajutist puuet, nt käimisraskusi. Sümptomid võivad kaduda täielikult või osaliselt. On näidatud, et beeta-1b interferoon muudab immuunvastust ja aitab vähendada haiguse aktiivsust.

Kuidas Betaferon aitab võidelda teie haiguse vastu

Üksik kliiniline episood, mis osutab *sclerosis multiplex*'i väljakujunemise suurele riskile

On tõendatud, et Betaferon aeglustab kindla *sclerosis multiplex*'i väljakujunemist.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex*

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga inimestel esinevad ägenemised ehk relapsid, mille ajal sümptomid muutuvad märgatavalt halvemaks. On näidatud, et Betaferon vähendab ägenemiste arvu ja muudab neid kergemaks. Ravim vähendab haiguse tõttu haiglas viibimise kordi ja pikendab relapsivaba aega.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Mõnikord täheldavad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevad inimesed, et nende haiguse sümptomid suurenevad ja haigus areneb *sclerosis multiplex*'i teiseks vormiks, mida nimetatakse sekundaarselt progresseeruvaks *sclerosis multiplex*'iks. Selle haiguse korral tunnevad inimesed tervise kiiremat halvenemist sõltumata sellest, kas neil esineb relapse või mitte. Betaferon saab vähendada ägenemiste arvu ja tõsidust ning aeglustada puude süvenemist.

Milleks Betaferon'i kasutatakse

Betaferon on näidustatud kasutamiseks patsientidel:

- ▶ **kellel esimest korda esinesid sümptomid, mis osutavad *sclerosis multiplex*'i kõrgele tekkeriskile.** Enne ravi alustamist välistab teie arst igasugused muud põhjused, mis võiksid selgitada nende sümptomite tekkimist;
- ▶ **kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i ning kellel on viimase kahe aasta jooksul esinenud vähemalt kaks ägenemist;**
- ▶ **kes põevad sekundaarselt süvenevat *sclerosis multiplex*'i koos relapsidena ilmneva aktiivse haigusega.**

2. Mida on vaja teada enne Betaferon'i kasutamist

Ärge kasutage Betaferon'i:

- **kui olete rase.** Te ei tohi alustada Betaferon-ravi (vt "Rasedus");
- **kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni, inimese albumiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik);**
- **kui teil on raske depressioon ja/või enesetapumõtted** (vt "Hoiatused ja ettevaatusabinõud" ja lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed");
- **kui teil on tõsine maksahaigus** (vt "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", "Muud ravimid ja Betaferon" ja lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").
 - ▶ **Teatage oma arstile,** kui teil esineb ükskõik milline ülalnimetatud seisunditest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Betaferon'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil esineb monoklonaalne gammopaatia.** See on immuunsüsteemi häire, mille korral veres leidub ebanormalseid valke. Teil võivad tekkida haiguslikud seisundid väikestes veresoontes (*kapillaarides*), kui kasutate selliseid ravimeid nagu Betaferon (*süsteemne kapillaaride lekke sündroom*). See võib tuua kaasa šoki (*kollapsi*) või olla isegi surmav;
- **kui teil on olnud või on depressioon või on teil eelnevalt esinenud enesetapumõtteid.** Arst jälgib teid ravi ajal hoolikalt. Kui teie depressioon ja/või enesetapumõtted on tõsised, ei määrata teile Betaferon'i (vt ka "Ärge kasutage Betaferon'i");
- **kui teil on kunagi varem esinenud krambihogusid või kui te võtate epilepsiaravimeid (antiepileptikumid),** jälgib arst hoolikalt teie ravi (vt ka "Muud ravimid ja Betaferon" ja lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed");
- **kui teil on tõsiseid probleeme neerudega,** võib arst ravi ajal jälgida teie neerufunktsiooni.

Teie arst peab ajal, **mil kasutate Betaferon'i** teadma ka järgmist:

- **kui teil esinevad sümptomid nagu kogu keha sügelemine, näo- ja/või keeleturse või äkiline õhupuudus.** Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (*ülitundlikkuse*) sümptomiteks, mis võib muutuda eluohtlikuks;
- **kui te tunnete märkimisväärselt rohkem kurbust või lootusetust, kui enne Betaferon-ravi alustamist, või kui teil esinevad enesetapumõtted.** Kui teil tekib depressioon Betaferon-ravi ajal, võite te vajada eriravi ja arst jälgib teid hoolikalt ning võib kaaluda ravi lõpetamist. Kui te põete tõsist depressiooni ja/või teil on enesetapumõtted, ei ravita teid Betaferon'iga (vt ka "Ärge kasutage Betaferon'i");
- **kui te märkate ebaharilikke verevalumeid, ülemäärase veritsust pärast vigastust või kui teile tundub, et haigestute palju nakkushaigustesse.** Need võivad olla vererakkude arvu või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemise sümptomiteks veres. Võite vajada arstipoolset täiendavat jälgimist;
- **kui teil esineb isukaotus, väsimus, halb enesetunne (iiveldus), korduv oksendamine, eriti, kui täheldate laiaulatuslikku sügelemist, naha või silmavalgete kollasust või verevalumite kergesti tekkimist.** Need sümptomid võivad viidata maksaprobleemidele. Kliiniliste uuringute ajal täheldati Betaferon-ravi saavatel patsientidel muutusi maksafunktsioonide näitajates. Nagu teistegi beeta-interferoonide korral teatati Betaferon'i saavatel patsientidel tõsisest maksakahjustustest, sealhulgas maksapuudulikkuse juhtudest harva. Kõige tõsisematest juhtudest teatati patsientidel, kes võtsid teisi ravimeid või põdesid haigusi, mis võivad maksa kahjustada (nt alkoholi kuritarvitamine, tõsine nakkushaigus);
- **kui te täheldate selliseid sümptomeid nagu ebaregulaarne südame töö, tursed, nt pahkluu ja sääre piirkonnas, või õhupuudus.** Need võivad osutada südamelihase haigusele (*kardiomiopaatia*), millest on Betaferon'i kasutavatel patsientidel harva teatatud;
- **kui te täheldate selga kiirgavat valu kõhus ja/või tunnete ennast halvasti või teil on palavik.** Need võivad osutada kõhunäärme põletikule (*pankreatiit*), mida on esinenud Betaferon'i kasutamisel. See seostub sageli teatud vereravimite (*triglütseriidid*) sisalduse suurenemisega.
 - ▶ **Lõpetage Betaferon'i kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline nendest sümptomitest.**

Muud asjaolud, mida arvestada Betaferon'i kasutamisel

- **Te peate tegema vereanalüüsi, et teha kindlaks vererakkude arv, vere keemiline koostis ja maksaensüümide sisaldus.** Neid analüüse tehakse **enne, kui hakkate Betaferon'i kasutama, regulaarselt pärast Betaferon-ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal** isegi siis, kui teil ei ole konkreetseid sümptomeid. Need vereanalüüsid tehakse lisaks testidele, mida tehakse tavapäraselt hulgiskleroosi jälgimiseks.
- **Kui te põete südamehaigust, võivad gripilaadsed sümptomid, mis ravi alguses sageli tekivad, osutada teile koormavaks.** Betaferon'i tuleb kasutada ettevaatusega ja arst jälgib teid teie südame seisundi halvenemise suhtes, eriti Betaferon-ravi alustamise ajal. Betaferon ise ei kahjusta otseselt südant.
- **Teil kontrollitakse kilpnäärme funktsiooni** regulaarselt või siis, kui arst peab seda muudel põhjustel vajalikuks.
- **Betaferon sisaldab inimese albumiini ja seega on ravim potentsiaalne viirushaiguste ülekande allikas.** Välistada ei saa riski Creutzfeldti-Jakobi tõve (CJD) ülekandeks.

- **Betaferon-ravi ajal võib teie organism toota aineid, mida nimetatakse *neutraliseerivateks antikehadeks***, mis võivad Betaferon'iga reageerida (*neutraliseeriv aktiivsus*). Veel ei ole teada, kas need neutraliseerivad antikehad vähendavad ravi efektiivsust. Neutraliseerivad antikehad ei teki kõikidel patsientidel. Käesoleval ajal ei ole võimalik ennustada, millised patsiendid sellesse rühma kuuluvad.
- **Betaferon-ravi ajal võib esineda neeruprobleeme, mis põhjustavad neerufunktsiooni langust sh armistumist (*glomeruloskleroos*)**. Arst võib teie neerufunktsiooni uurimiseks teha analüüse.
- **Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed**, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala kuni mitme aasta jooksul pärast Betaferon-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide arvu määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Süstekoha reaktsioonid

Betaferon-ravi ajal tekivad teil tõenäoliselt reaktsioonid süstekohal. Sümptomite hulka kuuluvad punetus, paistetus, nahavärvuse muutus, põletik, valu ja ülitundlikkus. Harvem on teada antud süstekoha ümbruses oleva naha- ja koekahjustusest (*nekroos*). Süstekoha reaktsioonid muutuvad aja jooksul tavaliselt harvemaks.

Süstekoha naha- ja koekahjustus võib põhjustada armkoe moodustumist. Kui see on tõsine, tuleb arstil eemaldada kehavõõrad ained ja surnud kude (*haavakorrastus*); harvematel juhtudel on vajalik naha siirdamine, millest paranemine võib kesta kuni 6 kuud.

Süstekoha reaktsiooni tekkeriski vähendamiseks peate:

- rakendama steriilset (*aseptilist*) süstimistehnikat;
- muutma süstekohta iga süstimise ajal (vt lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" II osa käesoleva infolehe teises osas).

Süstekoha reaktsioone võib esineda harvem, kui kasutate autoinjektorit. Teie arst või meditsiiniõde saab teile selle kohta täpsemat teavet anda.

Kui te täheldate nahakahjustusi, millega võivad kaasneda paistetus või vedeliku immitsemine süstekohast:

- ▶ lõpetage Betaferon'i süstimine ja pöörduge oma arsti poole;
- ▶ kui teil on ainult üks haavandiline süstekoht (*lesioon*) ja koekahjustus (*nekroos*) ei ole väga ulatuslik, võite jätkata Betaferon'i kasutamist;
- ▶ kui teil on rohkem kui üks haavandiline süstekoht (*hulgilesioonid*), peate peatama Betaferon'i kasutamise, kuni teie nahk on paranenud.

Teie arst kontrollib perioodiliselt teie süstimisviisi, eriti juhul, kui teil on esinenud süstekoha reaktsioone.

Lapsed ja noorukid

Formaalseid kliinilisi uuringuid laste ja noorukitega läbi viidud ei ole.

Saadaval on aga mõningad andmed 12...16-aastaste laste ja noorukite kohta. Need andmed viitavad sellele, et ohutusprofiil 8,0 miljoni RÜ Betaferon'i ülepäeviti naha alla süstimisel on selles vanuserühmas sarnane täiskasvanutega. Puudub teave Betaferon'i kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel, seetõttu ei tohi Betaferon'i selles vanuserühmas kasutada.

Muud ravimid ja Betaferon

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Ametlikke koostoimete uuringuid selle kohta, kas Betaferon mõjutab teisi ravimeid või kas teised ravimid mõjutavad Betaferon'i, läbi viidud ei ole.

Betaferon'i ei soovitata kasutada koos ravimitega, mis muudavad immuunvastust, välja arvatud põletikuvastaste ravimitega, mida nimetatakse *kortikosteroidideks* või *adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH)*.

Ettevaatus on vajalik Betaferon'i kasutamisel koos:

- **ravimitega, mis vajavad** organismist eemaldamiseks **teatavat maksaensüümsüsteemi** (tuntakse *tsütokroom P450 süsteemina*), nt epilepsiaraviks kasutatavad ravimid (nt fenütoiin);
- **ravimitega, mis mõjutavad vererakkude loomet.**

Betaferon koos toidu ja joogiga

Betaferon'i süstitakse naha alla, mistõttu ükskõik millise toidu ja joogi tarbimine ei peaks Betaferon'ile mingit toimet avaldama.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui on olemas rasedumisvõimalus, kasutage Betaferon-ravi ajal sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid.

- ▶ **Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase**, teavitage sellest oma arsti. Raseduse korral ei tohi Betaferon-ravi alustada (vt ka "Ärge kasutage Betaferon'i").
- ▶ **Juhul kui te soovite raseduda, siis rääkige sellest kõigepealt oma arstiga.**
- ▶ **Kui te Betaferon'i kasutamise ajal rasedute**, lõpetage ravi ning pöörduge viivitamatult oma arsti poole. Arst teeb koos teiega otsuse Betaferon-ravi jätkamise või lõpetamise osas.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1b interferoon eritub rinnapiima. Siiski on teoreetiliselt võimalik, et rinnapiima saavatel imikutel võib esineda Betaferon'i kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid.

- ▶ **Konsulterige esmalt oma arstiga**, et otsustada, kas lõpetada imetamine või Betaferon'i kasutamine.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Betaferon võib põhjustada kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemis (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed"). Kui te olete eriti vastuvõtlik, võib see mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

Betaferon sisaldab mannitooli, inimese albumiini ja naatriumi

Betaferon'i abiainetete hulka kuuluvad:

- väikesed kogused mannitooli (looduslik suhkur) ja inimese albumiini (valk);
- naatrium: ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kui te teate, et olete allergiline (*ülitundlik*) mis tahes koostisosa suhtes või teil tekib ülitundlikkus, siis te ei tohi Betaferon'i kasutada.

3. Kuidas Betaferon'i kasutada

Betaferon-ravi tuleb alustada hulgiskleroosi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Soovitatav annus

Üle päeva (igal teisel päeval) tuleb naha alla (*subkutaanselt*) süstida 1,0 ml Betaferon'i valmis süstelahust (vt lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" II osa käesoleva infolehe teises osas). See võrdub 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooniga.

Ravi alustamisel Betaferon'iga talutakse ravi paremini, kui annust järk-järgult suurendada, st alustades väikese 0,25 ml annusega ja seejärel suurendades annust iga 3 süsti järel, alguses annuseni 0,5 ml; siis annuseni 0,75 ml ja lõpuks Betaferon'i täisannuseni (1,0 ml).

Teie arst võib koos teiega otsustada annuse suurendamise intervalli muuta, sõltuvalt teie ravi alguses esineda võivatest kõrvaltoimetest. Annuse suurendamise hõlbustamiseks esimese 12 süsti jooksul võidakse teile anda spetsiaalne **tiitrimispakend**, mis sisaldab nelja erinevat värvi pakendit erimärgistusega süstaldega ning üksikasjalike juhistega tiitrimispakendi tutvustavat infolehte.

Süstelahuse valmistamine

Enne süstimist tuleb Betaferon'i pulbriga viaali sisust ja süstlis paiknevast 1,2 ml lahustist **valmistada Betaferon'i süstelahus**. Seda teeb kas teie raviarst või meditsiiniõde või teete teie ise, kui olete seda hoolikalt harjutanud. Üksikasjalikke juhiseid Betaferon'i süstelahuse valmistamiseks vt lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" I osast.

Üksikasjaline õpetus Betaferon'i nahaaluseks enesesüstimiseks on esitatud lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" I osa punktis E.

Süstekohta tuleb regulaarselt vahetada. Vt lõik 2 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud" ning järgige instruksioone, mis on antud lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" II osas "Süstekohtade vahetus" ja III osas "Betaferon-ravi ülesmärkimine".

Ravi kestus

Hetkel ei ole teada, kui kaua ravi Betaferon'iga peaks kestma. **Raviarst määrab teie ravi kestuse koos teiega**.

Kui te kasutate Betaferon'i rohkem kui ette nähtud

Betaferon'i manustamine annuses, mis ületab mitmekordselt hulgiskleroosi raviks soovitatava annuse, ei ole esile kutsunud eluohtlikke seisundeid.

- ▶ **Pöörduge oma arsti poole**, kui süstisite Betaferon'i liiga suures annuses või liiga sageli.

Kui te unustate Betaferon'i kasutada

Kui olete unustanud ennast õigeaegselt süstida, siis tehke seda niipea, kui see teile meenub ja seejärel tehke järgmine süst 48 tunni pärast.

Ärge süstige kahekordset annust, kui üksikannus jäi eelmisel korral süstimata.

Kui te lõpetate Betaferon'i kasutamise

Konsulteerige oma arstiga, kui lõpetate ravi või soovite seda teha. Teadaolevalt ei põhjusta Betaferon'i manustamise lõpetamine ägedaid võõrutusnähte.

- ▶ Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Betaferon võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

▶ Pöörduge viivitamatult arsti poole ja lõpetage Betaferon'i kasutamine:

- kui teil tekivad sümptomid nagu **kogu keha sügelemine, näo- ja/või keeleturse või äkiline õhupuudus**;
- kui te tunnete **märkimisväärselt rohkem kurbust või lootusetust, kui enne Betaferon-ravi alustamist, või kui teil esinevad enesetapumõtted**;
- kui te märkate **ebaharilikke verevalumeid, ülemääraset veritsust pärast vigastust või kui teile tundub, et haigestute palju nakkushaigustesse**;
- kui teil esineb **isukaotus, väsimus, halb enesetunne, korduv oksendamine, eriti kui täheldate laiaulatuslikku sügelemist, naha või silmavalgete kollasust või verevalumite kergesti tekkimist**;
- kui te täheldate selliseid sümptomeid nagu **ebaregulaarne südametöö, tursed, nt pahklude ja sääрте piirkonnas, või õhupuudus**;
- kui te täheldate **selga kiirgavat valu kõhus ja/või tunnete ennast halvasti või teil on palavik**.

▶ Teatage viivitamatult oma arstile:

- kui teil tekib mõni (või kõik) järgmistest sümptomitest: **vahutav uriin, väsimus, turse (eriti pahklude piirkonnas ja silmalaugudel) ja kehakaalu tõus**, sest need võivad viidata võimalikele neeruprobleemidele.

Ravi alguses on kõrvaltoimed sagedased, kuid tavaliselt need edasise ravi käigus vähenevad.

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on:

- ▶ **gripitaolised sümptomid**, nt palavik, külmavärinad, liigesevalu, halb enesetunne, higistamine, peavalu või lihasvalu. Neid sümptomeid saab vähendada, võttes paratsetamooli või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, nt ibuprofeeni;
- ▶ **süstekoha reaktsioonid**. Sümptomiteks võib olla punetus, paistetus, naha värvimuutus, põletik, valu, ülitundlikkus, koekahjustus (*nekroos*). Vt enamat teavet ja seda, mida teha süstekoha reaktsiooni tekkimisel lõigust 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“. Neid reaktsioone võib vähendada autoinjektori kasutamisega. Küsige lisateavet oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Kõrvaltoimete vähendamiseks ravi alguses peab teie arst alustama Betaferon'i väikese annuse manustamisega ja suurendama seda järk-järgult (vt lõik 3 „Kuidas Betaferon'i kasutada“).

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb Betaferon'i kliiniliste uuringute andmetel (tabel 1) ja ravimi turustamise jooksul teatatud kõrvaltoimete loetel (tabel 2).

Tabel 1: Väga sagedased kõrvaltoimed, mis on esinenud Betaferon'i kliinilistes uuringutes (vähemalt 10% juhtudest) ning on sagedasemad kui platseebogrupis. Loetelu sisaldab ka kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus on alla 10%, kuid mis olid raviga märkimisväärselt seotud.

- **infektsioon**, abstsess;
- valgete **vereliblede** arvu vähenemine, **lümfisõlmede** suurenemine (*lümfadenopaatia*);
- **veresuhkru** taseme langus (*hüpoglükeemia*);
- **depressioon, ärevus**;
- **peavalu, peapööritus**, unetus, migreen, **tuim või surisev tunne** (*paresteesia*);
- **silmapõletik** (*konjunktiviit*), **nägemishäire**;
- **kõrvavalu**;
- ebaregulaarne, kiire pulss või **südamepekslemine** (*palpitatsioon*);
- punetus ja/või näoõhetus **veresoonte** laienemise tõttu (*vasodilatatsioon*), **vererõhu** tõus (*hüpertensioon*);
- **nohu**, köha, hääle kähisemine ülemiste **hingamisteede** infektsiooni tõttu, nina kõrvalurgete põletik, tugevnenud köha, **õhupuudus** (*düspnoe*);
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, **kõhuvalu**;
- **maksaensüümide** taseme suurenemine veres (kajastub vereanalüüsis);
- **nahakahjustused**, lööve;
- **lihasjäikus** (*hüpertoonia*), lihasvalu (*müalgia*), lihasnõrkus (*müasteenia*), **seljavalu, jäsemevalu** (sõrmedes ja varvastes);
- urineerimisraskus (*uriiniretentsioon*), valgu esinemine **uriinis** (kajastub uriinianalüüsis), sage urineerimine, võimetus hoida urineerimist tagasi (*uriinipidamatus*), kusepakitsus;
- valulik menstruatsioon (*düsmenorröa*), **menstruatsioonihäire**, rohke emakaverejooks (*metrorraagia*), eriti menstruaalveritsuste vahepeal, **impotentsus**;
- reaktsioon **süstekohas** (sh punetus, turse, nahavärvi muutus, põletik, valu, allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*), nahavigastus ja koekahjustus (*nekroos*) süstekohal (vt lõik 2 “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”));
- **gripitaolised sümptomid**, palavik, valu, valu rindkeres, **vedeliku kogunemine** kättesse, jalgadesse või näkku (*perifeerne ödeem*), **jõuetus** (*asteenia*), külmavärinad, higistamine, halb enesetunne.

Lisaks tuvastati turuletuleku järgselt järgmisi kõrvaltoimeid.

Tabel 2. Turustatud ravimi kohta teada antud kõrvaltoimed (spontaansetest teatistest, teadaolev esinemissagedus põhineb kliinilistel uuringutel)

► **Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st):**

- liigeste valulikkus (*artralgia*).

► **Sage (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):**

- punaste vereliblede arv veres võib väheneda (*aneemia*);
- kilpnäärme talitlushäire (toodetakse liiga vähe hormooni) (*hüpotüreoidism*);
- kehakaalu tõus või langus;
- segasusseisund;
- ebanormaalselt kiire südamerütm (*tahhükardia*);
- maksas toodetava punakaskollase pigmendi (*bilirubiin*) sisaldus võib suurene da (kajastub vereanalüüsid es);
- turses ja tavaliselt sügelevad laigud nahal või limaskestadel (*urtikaaria*);
- sügelus (*pruuritus*);
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*);
- menstruaatsioonihäired (*menorraagia*).

► **Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st):**

- vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arv võib väheneda (*trombotsütopeenia*);
- teatud tüüpi vereraskvade (triglütseriidid) sisaldus võib suurene da (kajastub vereanalüüsid es), vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- enesetapukatse;
- meeleolu muutused;
- krambid;
- maksas toodetava teatava maksaensüümi (*gamma-glutamüültransferaas e GGT*) sisaldus võib suurene da (kajastub vereanalüüsid es);
- maksapõletik (*hepatiit*);
- naha värvimuutus.

► **Harv (võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000-st):**

- tõsised allergilised (*anafülaktilised*) reaktsioonid;
- kilpnäärme talitlushäire, mille korral toodetakse liiga palju hormooni (*hüpertüreoidism*);
- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*), vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (*trombootiline trombotsütopeeniline purpur* või *hemolüütilis-ureemiline sündroom*). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.

Ainult turuletuleku järgselt tuvastatud kõrvaltoimed:

- neeruprobleemid sh neerukoe armistumine (*glomeruloskleroos*), mis võib põhjustada neerufunktsiooni langust, aeg-ajalt esinev kõrvaltoime;
- tõsine isukaotus, mis põhjustab kehakaalu langust (*anoreksia*), harv kõrvaltoime;
- südamelihase haigus (*kardiomiopaatia*), harv kõrvaltoime;
- äkiline õhupuudus (*bronhospasm*), harv kõrvaltoime;
- maks ei tööta korralikult (*maksakahjustus* (sh *hepatiit*), *maksapuudulikkus*), harv kõrvaltoime;
- Betaferon'iga sarnaste ravimite kasutamisel võivad tekkida probleemid väikeste veresoontega (*süsteemne kapillaaride lekke sündroom*), esinemissagedus teadmata;

- lööve, näonaha punetus, liigesvalu, palavik, nõrkus ja muud ravimist põhjustatud nähud (ravimist põhjustatud *lupus erythematosus*), esinemissagedus teadmata;
- haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu (*pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon*), esinemissagedus teadmata. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati ravi erinevatel ajahetkedel, sh mitu aastat pärast Betaferon'i ravi alustamist.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Betaferon'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Pärast lahuse valmistamist peate selle koheselt ära kasutama. Kui te siiski ei saa seda teha, säilib lahus kasutuskõlblikuna 3 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C (külmkapis).

Ärge kasutage Betaferon'i, kui täheldate selles tahkeid osakesi või värvuse muutumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Betaferon sisaldab

Toimeaine on beeta-1b interferoon, 250 mikrogrammi 1 ml kohta valmis süstelahuses.

Teised koostisosad on

- pulbris: mannitool ja inimese albumiin;
- lahustis (5,4 mg/ml (0,54% w/v) naatriumkloriidi lahus): naatriumkloriid, süstevesi.

Betaferon'i pulber on 3 ml mahuga viaalis, mis sisaldab 300 mikrogrammi (9,6 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni viaali kohta. Pärast lahustamist sisaldab iga milliliiter 250 mikrogrammi (8,0 miljonit RÜ) beeta-1b interferooni.

Betaferon'i lahusti on 2,25 ml mahuga süstlis ja sisaldab 1,2 ml naatriumkloriidi lahust kontsentratsiooniga 5,4 mg/ml (0,54% w/v).

Kuidas Betaferon välja näeb ja pakendi sisu

Betaferon on steriilne valge kuni valkjast süstelahuse pulber.

Betaferon on saadaval järgmise suurusega pakendites:

- mitmikpakendid 5 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi, või
- mitmikpakendid 12 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- mitmikpakendid 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- mitmikpakendid 15 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 2 kuu pakendid 2 x 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 3 kuu pakendid 3 x 15 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- 3 kuu pakendid 3 x 14 üksikpakendiga, millest igaüks sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstlit lahustiga, 1 viaali adapterit nõelaga, 2 alkoholiga immutatud lappi või
- tiitrimispakend esimeseks 12 süstiks, mis koosneb 4 kolmesest pakendist, igas 3 viaali pulbriga, 3 süstlit lahustiga, 3 viaali adapterit nõelaga ja 6 alkoholiga immutatud lappi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja
Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 1 299 93 13

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)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 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 21 528 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

Bayer plc
Tel: +44 (0)118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud:**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Lisa: JUHEND ISESEISVAKS SÜSTIMISEKS.

Arst on määranud teile Betaferon'i *sclerosis multiplex*'i raviks. Teil on Betaferon'i ravi algul kõige parem taluda, kui alustate väikesest annusest ja suurendate annust järk-järgult tavapärase täisannuseni (vt käesoleva infolehe esimese osa lõiku 3 „Kuidas Betaferon'i kasutada“). Annuse suurendamise hõlbustamiseks 12 esimese süsti jooksul võidakse teile anda spetsiaalne tiitrimispakend, mis sisaldab nelja erinevat värvi kolmest pakendit erimärgistusega süstaldega ja üksikasjalike juhistega tiitrimispakendi tutvustavat infolehte. Selle tiitrimispakendi süstalde märgistus vastab annustele (0,25 ml; 0,5 ml; 0,75 ml või 1,0 ml).

Järgnev juhend ja pildid selgitavad, kuidas Betaferon'i süstelahust valmistada ja seda endale süstida. Palun lugege juhend hoolikalt läbi ja järgige seda punkthaaval. Teie arst või meditsiiniõde aitab teil enesesüstimist õppida. Ärge püüdke ennast ise süstida enne, kui teil on süstelahuse valmistamine ja iseendale süsti tegemine täiesti selge.

I OSA: ETAPIVIISILISED JUHISED

Juhised sisaldavad järgmisi põhilisi osi:

- A) Üldised soovitused**
- B) Süstimiseks valmistumine**
- C) Süstelahuse valmistamine, etapikaupa**
- D) Süstla täitmine**
- E) Süstimine**
- F) Kiire ülevaade protseduurist**

A) Üldised soovitused

► Head alustamist!

Mõne nädala jooksul muutub ravi teie igapäevaelu loomulikuks osaks. Alustamisel võib teil kasu olla järgmistest nõuannetest:

- Pange Betaferon ja teised süstimiseks vajalikud vahendid käepärasesse kohta, mis on laste eest varjatud ja kättesaamatu ning kust neid on kerge leida.
- Üksikasjalikku teavet säilitamistingimuste kohta vaadake käesoleva infolehe esimese osa lõigust 5 “Kuidas Betaferon'i säilitada”.
- Püüdke süstida ühel ja samal kellaaajal. Nii on süstimist kergem meeles pidada ja planeerida aeg, mil teid ei segata.
- Tehke süstelahus valmis alles siis, kui olete valmis seda süstima. Pärast Betaferon'i lahuse valmistamist peate te selle kohe ära süstima (kui Betaferon'i ei kasutata kohe, vaadake käesoleva infolehe esimese osa lõiku 5 “Kuidas Betaferon'i säilitada”).

► Kasulikud nõuanded, mida meeles pidada

- Olge järjekindel – kasutage Betaferon'i nagu on kirjeldatud käesoleva infolehe esimese osa lõigus 3 “Kuidas Betaferon'i kasutada”. Kontrollige annust alati kaks korda.
- Hoidke süstlaid ja süstalde jäätmeanumaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, võimalusel luku taga.
- Ärge kunagi kasutage süstlaid või nõelu mitu korda.
- Kasutage alati siin kirjeldatud steriilseid (*aseptilisi*) võtteid.
- Pange kasutatud süstlad alati selleks ettenähtud jäätmeanumasse.

B) Süstimiseks valmistumine

► Süstekoha valimine

Enne süstelahuse valmistamist otsustage, kuhu te süstite. Te peate Betaferon'i süstima naha ja lihase vahelisse rasvakihti (st subkutaanselt ligikaudu 8 mm...12 mm sügavusele naha alla). Parimad süstekohad on need, kus nahk on lõtv ja pehme ning kaugemal liigestest, närvidest või luudest, nt kõht, käsivars, reis või tuharad.

Tähelepanu! Ärge kasutage ühtegi piirkonda, milles te tunnete olevat tükke, muhke, kõvu sõlmekesi, valu või kus naha värvus on muutunud, nahk on muljutud, kaetud koorikuga või katki. Rääkige oma arstile või meditsiiniõele nendest või ükskõik millistest teistest ebatavalistest leidudest.

Süstekohta tuleb muuta igal süstimisel. Kui te ei ulatu mõnda piirkonda iseseisvalt süstima, võite paluda abi perekonnaliikmelt või sõbralt. Järgige lisa lõpus olevas skeemis kirjeldatud järjekorda (vt II osa, "Süstekohtade vahetus") ja te jõuate tagasi esimesena valitud süstekoha piirkonda pärast 8 süstet (16 päeva pärast). See võimaldab igal süstekohal enne järgmist süstet täielikult taastuda.

Õppimaks, kuidas süstekohta valida, vaadake selle lisa lõpus olevat süstekoha vahetamise skeemi. Samuti on seal toodud näide ravimikasutuse ülesmärkimise kohta (vt lisa III osa). See näitab teile, kuidas süstekohti ja kuupäevi registreerida.

► Pakendi sisu kontrollimine

Betaferon'i pakendist leiate te:

- 1 Betaferon'i viaali (süstelahuse pulbriga);
- 1 süstli lahustiga Betaferon'i jaoks (naatriumkloriidi lahus kontsentratsiooniga 5,4 mg/ml (0,54% w/v));
- 1 viaali adapteri eelkinnitatud nõelaga;
- 2 alkoholiga niisutatud lappi naha ja viaali puhastamiseks.

Teil läheb peale selle vaja jäätmeanumat kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.

Naha desinfitseerimiseks kasutage sobivat desinfitseerimisvahendit.

Kui teil on Betaferon'i tiitrimispakend, leiate sellest 4 erinevat värvi ja nummerdatud kolmest pakendit, igas pakendis:

- 3 Betaferon'i viaali (süstelahuse pulbriga);
- 3 süstlit Betaferon'i pulbri lahustiga (naatriumkloriidi lahus 5,4 mg/ml (0,54% w/v));
- 3 viaali adapterit eelkinnitatud nõelaga;
- 6 alkoholiga immutatud lappi naha ja viaali puhastamiseks.

Teil läheb peale selle vaja jäätmeanumat kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.

Naha desinfitseerimiseks kasutage sobivat desinfitseerimisvahendit.

Alustage **kollasest kolmesest pakendist nr 1**, mis sisaldab 3 süstalt märgistusega 0,25 ml 1., 3. ja 5. ravipäevaks.

Seejärel kasutage **punast kolmest pakendit nr 2**, mis sisaldab 3 süstalt märgistusega 0,5 ml 7., 9. ja 11. ravipäevaks.

Jätkake **rohelist kolmese pakendiga nr 3**, mis sisaldab 3 süstalt märgistusega 0,75 ml 13., 15. ja 17. ravipäevaks.

Kasutage **sinist kolmest pakendit nr 4**, mis sisaldab 3 süstalt märgistustega 0,25; 0,5; 0,75 ja 1,0 ml 19., 21. ja 23. ravipäevaks.

C) Süstelahuse valmistamine, etapikaupa



1 - Enne protseduuri alustamist peske käed hoolikalt vee ja seebiga.



2 – Avage Betaferon'i vial ja asetage see lauale. Avamiseks on kõige parem kasutada oma põialt, mitte küünt, sest see võib murduda.



3 – Puhastage viali ots alkoholiga immutatud lapiga , pühkides sellega vaid ühes suunas. Jätke lapp viali peale.



4 – Avage blisterpakend, milles on viali adapter, kuid jätke adapter veel pakendisse.

Ärge võtke viali adapterit selles etapis blisterpakendist välja.

Ärge puudutage viali adapterit. Seda tuleb hoida steriilsena.



5 – Enne adapteri kinnitamist eemaldage ja visake alkoholiga immutatud lapp ära ning asetage vial tasasele pinnale.

6 – Hoidke blisterpakendit väljaspoolt kinni ja asetage see viali otsa. Suruge seda kindlalt allapoole, kuni tunnete, et see klõpsatab viali peal kohale.



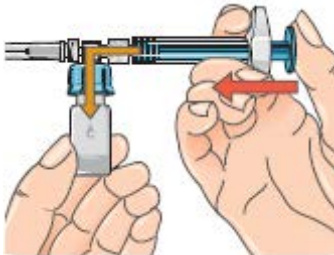
7 – Eemaldage viali adapterilt blisterpakend, hoides kinni selle servadest. Nüüd olete valmis, et kinnitada lahustiga süstel viali adapterile.



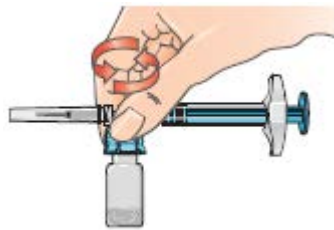
8 – Võtke süstal kätte. Veenduge, et oranž otsakork on kindlalt lahustisüstla peale kinnitatud!
Keerake otsakork pealt ära. Visake otsakork ära.



9 – Sisestage süstla ots viaali adapteri külje peal olevasse avasse, kinnitades süstla ettevaatlikult kellaosuti liikumissuunalise “lükka-keera” liigutusega (vt noolt). See moodustab süstlakomplekti.



10 – Hoidke süstlakomplekti viaali põhjast. Lükake aeglaselt süstla kolb kogu pikkuses sisse, et süstida kogu lahusti viaali. Vabastage kolb, mis võib liikuda tagasi oma algasendisse.
Sama kehtib ka tiitrimispakendi puhul.



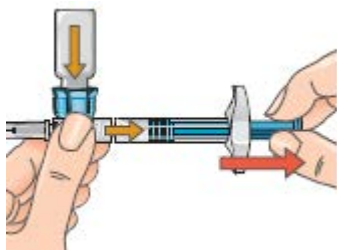
11 – Keerutage süstlakomplektiga ühendatud viaali ettevaatlikult edasi-tagasi Betaferon'i pulbri täieliku lahustumiseni.

Ärge raputage viaali.



12 – Kontrollige lahust hoolikalt. See peab olema selge ja ei tohi sisaldada osakesi. Kui lahus on värvi muutnud või sisaldab osakesi, visake see ära ja alustage uuesti uue pakendiga. Kui tekib vaht, mis võib juhtuda siis, kui viaali loksutatakse või keerutatakse liiga palju, jätke vial seisma, kuni vaht kaob.

D) Süstla täitmine



13 – Juhul kui kolb liikus tagasi oma esialgsesse asendisse, lükake see jälle sisse ja hoidke paigal. Süstimise ettevalmistamiseks pöörake komplekt ümber, nii et viaal on üleval, korgiga pool allpool. Nii voolab vedelik tagasi süstlasse.

Hoidke süstalt horisontaalselt.

Lükake kolb aeglaselt tagasi, et tõmmata kogu lahus viaalist süstlasse.

Tiitrimispakendi puhul tõmmake lahust süstlasse **ainult süstlal oleva märgistuse**ni:

0,25 ml esimese kolme süsti puhul (1., 3. ja 5. ravipäeval) **või**

0,5 ml süstimiseks 7., 9. ja 11. ravipäeval **või**

0,75 ml süstimiseks 13., 15. ja 17. ravipäeval.

Viaal koos ülejäänud lahusega visake ära.

Alates 19. päevast süstite **täisannuse 1,0 ml.**



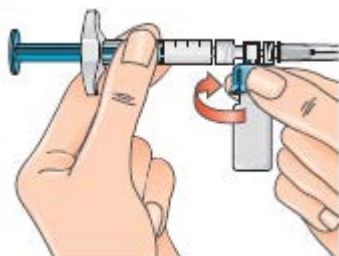
14 – Pärast lahuse süstlasse tõmbamist pöörake süstlakomplekt ümber, nii et nõel on suunatud ülespoole. See võimaldab õhumullidel tõusta lahuse pinnale.

15 – Eemaldage õhumullid kergelt süstlale koputades ja lükake kolb 1 ml märgini või arsti poolt määratud mahuni.

Kui süstite tiitrimispakendiga vähem kui 1 ml, võivad õhumullid puududa, kuid täisannuse süstimisel võib tekkida õhumulle.

Nende eemaldamiseks koputage kergelt süstlale ja lükake kolb süstlal vastava märgistuseni.

Kui liiga palju lahust läheb koos õhumullidega viaali, viige süstlakomplekt uuesti horisontaalasendisse (vt joonis 13) ja tõmmake kolbi pisut tagasi, et tõmmata lahus viaalist uuesti süstlasse.



16 – Hoidke kinni viaalile kinnitatud sinisest viaali adapterist ja eemaldage see süstla küljest, keerates seda ja seejärel tõmmates allapoole süstlalt ära.

Eemaldamisel hoidke kinni ainult sinisest plastikadapterist. Hoidke süstalt horisontaalasendis ja viaali süstla all.



Viaali ja adapteri eemaldamine süstlalt tagab selle, et lahus voolab süstimisel nõelast välja.

17 – Visake viaal ning kasutamata jäänud lahus jäätmeanumasse.

18 – Nüüd olete süstimiseks valmis.

Kui te mingil põhjusel ei saa Betaferon'i kohe süstida, võite panna lahustatud ravimiga süstla kuni 3 tunniks külmkappi. Ärge pange lahust sügavkülma ega viivitage selle süstimisega kauem kui 3 tundi. Kui möödub rohkem kui 3 tundi, visake lahustatud Betaferon'i lahus ära ja valmistage uus süstelahus. Valu vältimiseks on parem süstalt enne süstimist käte vahel soojendada.

E) Süstimine

1 - Valige süstimispiirkond (vaadake käesoleva lisa alguses olevat soovitus ja lisa lõpus olevaid jooniseid) ja märkige see oma ravi ülesmärkimise kaardile.



2 – Kasutage süstekoha naha puhastamiseks alkoholiga immutatud lappi. Laske nahal õhu käes kuivada. Visake lapp ära. Naha desinfitseerimiseks kasutage selleks sobivat desinfitseerimisvahendit.



3 – Eemaldage nõelalt kork seda tõmmates, mitte pöörates.



4 – Pigistage õrnalt desinfitseeritud süstekoha ümber olevat nahka (et seda natuke kõrgemale tõsta).

5 – Hoidke süstalt nagu pliiatsit või viskenoolt ja sisestage nõel nahka 90° nurga all kiire ja kindla liigutusega. Märkus: Betaferon'i võib manustada ka autoinjektoriga.

6 - Süstige ravimit, surudes kolbi aeglaselt ja ühtlaselt. (Suruge kolb kogu ulatuses lõpuni, kuni süstal on tühi).

7 – Visake süstal jäätmeanumasse.

F) Kiire ülevaade protseduurist

- Võtke pakendist välja üheks süstiks vajalikud vahendid.
- Kinnitage viaali adapter viaalile.
- Ühendage süstal viaali adapteriga.
- Suruge süstla kolbi, et kogu lahusti viaali viia.
- Pöörake süstlakomplekt ümber ja tõmmake sisse ettenähtud kogus lahust.
- Eemaldage viaal süstlast – nüüd olete süstimiseks valmis.

MÄRKUS. Süstelahus tuleb süstida kohe pärast valmistamist (kui süstimine lükkub edasi, pange lahus külmkappi ja süstige see 3 tunni jooksul). Mitte lasta külmuda.

II OSA: SÜSTEKOHTADE VAHETUS

Te peate igaks süsteks valima uue koha, et võimaldada süstekohale taastumisaega ja vältida infektsioone. Soovitus piirkondade valimise kohta on antud käesoleva lisa esimeses osas. Kõige parem on otsustada enne süstla ettevalmistamist, millisesse kohta te planeerite süstida. Alloleval joonisel näidatud skeem aitab teil süstekohti õigesti vahetada. Näiteks tehke esimene süst paremasse kõhupoolde, valige järgnevas süsteks vasak kõhupool, kolmas süste tehke paremasse reide jne kuni kõik joonisel märgitud sobivad süstekohad on ära kasutatud. Märkige üles, kuhu ja millal te viimati süstisite. Üheks võimaluseks on süstekohtade märkimine kaasasolevale ravi ülesmärkimise kaardile.

Seda skeemi järgides jõuate te tagasi esimesena valitud piirkonnale (nt kõhu paremale küljele) pärast 8 süstet (16 päeva). Seda nimetatakse kohavahetustsükliks. Meie näidisskeemil on iga piirkond omakorda jaotatud kuueks süstekohaks (mis teeb kokku 48 süstekohta) - iga piirkonna vasakuks ja paremaks, ülemiseks, keskmiseks ja alumiseks osaks. Kui te jõuate pärast ühte kohavahetustsükli tagasi teatud piirkonna juurde, valige esmase süstekoha suhtes selles piirkonnas kõige kaugemal olev koht. Kui piirkond muutub valulikuks, pidage oma arsti või meditsiiniõega nõu teiste süstekohtade valimise osas.

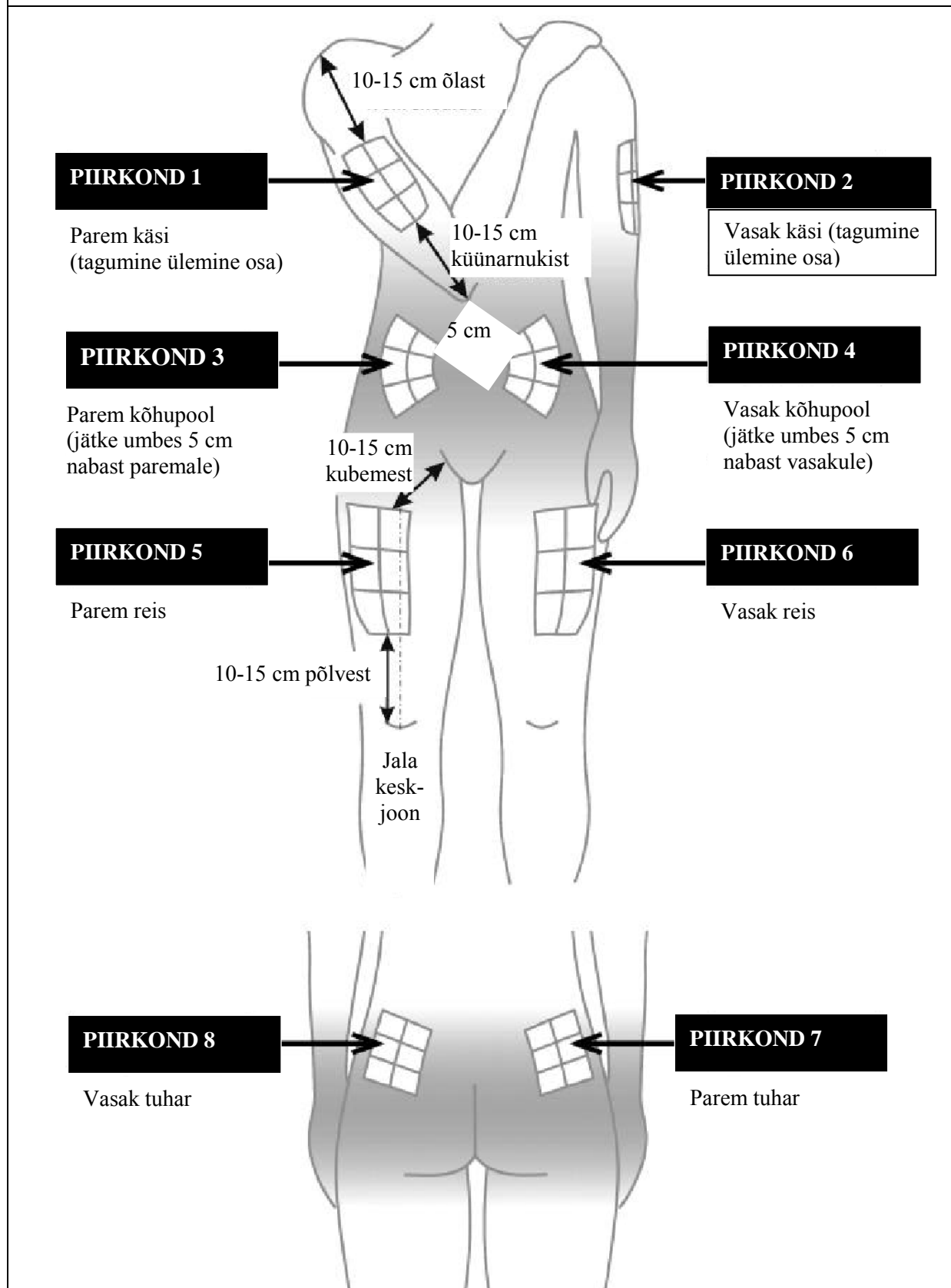
Kohavahetusskeem

Et kergendada süstekohtade õiget vahetamist, soovitame süstimise kuupäeva ja süstekoha üles märkida. Te võite kasutada järgmist kohavahetusskeemi.

Läbige iga kohavahetustsükkel järjekorras. Igas tsükliks on 8 süsti (16 päeva), mis tehakse järjekorras alates piirkonnast 1 kuni piirkonnani 8. Selle järjekorra järgimine võimaldab igal piirkonnal enne järgmist süstet taastuda.

- 1. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna ülemine vasakpoolne sektor.
- 2. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna alumine parempoolne sektor.
- 3. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna keskmine vasakpoolne sektor.
- 4. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna ülemine parempoolne sektor.
- 5. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna alumine vasakpoolne sektor.
- 6. kohavahetustsükkel:** iga piirkonna keskmine parempoolne sektor.

SÜSTEKOHA VAHETUSE SCHEEM



III OSA: BETAFERON-RAVI ÜLESMÄRKIMINE

Juhised süstekohtade ja kuupäevade ülesmärkimiseks

- Valige välja süstekoht esimeseks süstiks.
- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud lapiga ja laske sellel õhu käes kuivada.
- Pärast süsti kandke oma ravi ülesmärkimise kaardi tabelisse kasutatud süstekoht ja kuupäev (vt näidet: „Süstekohtade ja kuupäevade meelespidamise kindlustamine“).

RAVI ÜLESMÄRKIMISE KAARDI NÄIDIS:

Süstekohtade ja kuupäevade meelespidamise kindlustamine

Parem käsivars

04/12	
	20/12

Vasak käsivars

06/12	

Parem kõhupool

08/12	

Vasak kõhupool

10/12	

Parem reis

12/12	

Vasak reis

14/12	

Vasak tuhar

18/12	

Parem tuhar

16/12	

10-15 cm õlast

10-15 cm küünarnukist

5 cm

10-15 cm kubemest

10-15 cm põlvest

Jala keskjoon

Eraldi lisa: TIITRIMISPAKENDI TUTVUSTAV INFOLEHT

Arst on määranud teile Betaferon'i *sclerosis multiplex*'i raviks. Teil on Betaferon'i ravi algul kõige parem taluda, kui alustate väikesest annusest ja suurendate annust järk-järgult tavapärase täisannuseni (vt käesoleva infolehe esimese osa lõiku 3 „Kuidas Betaferon'i kasutada“). Selle tiitrimispakendi süstalde märgistus vastab annustele (0,25 ml; 0,5 ml; 0,75 ml või 1,0 ml).

► Pakendi sisu kontrollimine

Betaferon'i tiitrimispakendist leiata 4 erinevat värvi ja nummerdatud kolmest pakendit, igas pakendis:

- 3 Betaferon'i viaali (süstelahuse pulbriga);
- 3 süstlit Betaferon'i pulbri lahustiga (naatriumkloriidi lahus 5,4 mg/ml (0,54% w/v));
- 3 viaali adapterit eelkinnitatud nõelaga;
- 6 alkoholiga immutatud lappi naha ja viaali puhastamiseks.

Igas kolmeses pakendis on süstlad, mida vajate iga annuse valmistamiseks. Süstlad on selle annuse jaoks spetsiaalselt märgistatud. Järgige üksikasjalikult järgmisi kasutusjuhiseid. Kasutage igal tiitrimisastmel Betaferon'i pulbri lahustamiseks ära kogu lahustikogus, seejärel tõmmake süstlasse nõutav annus.

Kõigepealt kasutage **kollast kolmest pakendit**, mille karbile on paremale ülemisse nurka selgesti märgitud **“1”**.

Seda esimest kolmest pakendit tuleb kasutada 1., 3. ja 5. ravipäeval.

Selles on spetsiaalsed süstlad märgistusega **0,25 ml**. See aitab teil süstida ainult vajaliku annuse.

Kui kollane pakend on otsas, alustage **punase kolmese pakendi** kasutamist, mille karbile on paremale ülemisse nurka selgesti märgitud **“2”**.

Seda teist kolmest pakendit tuleb kasutada 7., 9. ja 11. ravipäeval.

Selles on spetsiaalsed süstlad märgistusega **0,50 ml**. See aitab teil süstida ainult vajaliku annuse.

Kui punane pakend on otsas, alustage **roheline kolmese pakendi** kasutamist, mille karbile on paremale ülemisse nurka selgesti märgitud **“3”**.

Seda kolmandat kolmest pakendit tuleb kasutada 13., 15. ja 17. ravipäeval.

Selles on spetsiaalsed süstlad märgistusega **0,75 ml**. See aitab teil süstida ainult vajaliku annuse.

Ja lõpuks, kui roheline pakend on otsas, alustage **sinise kolmese pakendi** kasutamist, mille karbile on paremale ülemisse nurka selgesti märgitud **“4”**.

Seda esimest kolmest pakendit tuleb kasutada 19., 21. ja 23. ravipäeval.

Selles on süstlad märgistusega **0,25; 0,5; 0,75 ja 1,0 ml**. Kolmese pakendiga “4” saate te süstida täisannuse 1,0 ml.

Kirjeldust Betaferon'i pulbri ettevalmistamise ja kasutamise kohta vt lõik 3 "Kuidas Betaferon'i kasutada" pakendi infolehe esimeses osas ja lisa "Juhend iseseisvaks süstimiseks" pakendi infolehe teises osas.

Teil läheb peale selle vaja jäätmeanumat kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.