

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) rekombinantnog interferona beta-1b*.

Betaferon sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) rekombinantnog interferona beta-1b po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

* proizvedeno genetičkim inženjstvom iz soja *Escherichia coli*.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Sterilni bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Betaferon je indiciran za liječenje

- bolesnika s pojedinačnim procesom demijelinizacije i aktivnim upalnim procesom ako je on dovoljno težak da opravda liječenje intravenskim kortikosteroidima, ako su alternativne dijagnoze isključene te ako je utvrđeno da bolesnik ima veliki rizik od razvoja klinički jasne multiple skleroze (vidjeti dio 5.1).
- bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji su doživjeli dva ili više relapsa unutar posljednje dvije godine.
- bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom s aktivnom bolešću što se dokazuje relapsima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje s lijekom Betaferon treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju bolesti.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Betaferon je 250 mikrograma (8,0 milijuna IU), sadržanih u 1 ml rekonstituirane otopine (vidjeti dio 6.6), koja se supkutano injicira svaki drugi dan.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena službena klinička ispitivanja ili farmakokinetičke studije na djeci ili adolescentima. Međutim, ograničeni objavljeni podaci ukazuju na to da je sigurnosni profil u adolescenata u dobi između 12 i 16 godina koji primaju Betaferon 8,0 milijuna IU supkutano svaki drugi dan sličan onom u odraslih. Nema informacija o primjeni lijeka Betaferon u djece ispod 12 godina starosti. Stoga se Betaferon ne smije upotrebljavati u toj populaciji.

Općenito se preporučuje titracija doze na početku liječenja.

Bolesnici trebaju početi s 62,5 mikrograma (0,25 ml) supkutano svaki drugi dan te polako povećavati dozu do doze od 250 mikrograma (1,0 ml) svaki drugi dan (vidjeti tablicu A). Razdoblje titracije može se prilagoditi u slučaju pojave značajnih nuspojava. Da bi se postigla odgovarajuća djelotvornost, treba postići dozu od 250 mikrograma (1,0 ml) svaki drugi dan.

Dostupno je pakiranje za titraciju doze koje se sastoji od četiri trostruka pakiranja za razdoblje titracije i početno liječenje bolesnika lijekom Betaferon. To pakiranje udovoljava bolesnikovim potrebama za prvih 12 injekcija. Trostruka pakiranja istaknuta su različitim bojama (vidjeti dio 6.5).

Tablica A: Raspored za titraciju doze*

Dan liječenja	doza	volumen
1, 3, 5	62,5 mikrograma	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrograma	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrograma	0,75 ml
19, 21, 23 i dalje	250 mikrograma	1,0 ml

* Razdoblje titracije može se prilagoditi u slučaju pojave značajnih nuspojava.

Optimalna doza još uvijek nije potpuno utvrđena.

U ovom trenutku nije poznato koliko dugo se bolesnik treba liječiti. Postoje podaci dobiveni praćenjem bolesnika u kontroliranim kliničkim uvjetima za bolesnike s relapsno-remitirajućom MS do pet godina te za bolesnike sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom do tri godine. Za relapsno remitirajuću multiplu sklerozu djelotvornost terapije dokazana je za prve dvije godine. Dostupni podaci za dodatne tri godine u skladu su s održanom djelotvornošću liječenja lijekom Betaferon tijekom čitavog vremenskog razdoblja.

U bolesnika s pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu, progresija do klinički jasne multiple skleroze bila je znatno odgođena tijekom razdoblja od pet godina.

Liječenje se ne preporučuje u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji su doživjeli manje od dva relapsa u prethodne dvije godine ili u bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom koji nisu imali aktivnu bolest u prethodne dvije godine.

Ako bolesnik ne reagira na liječenje, primjerice ako dođe do postojane progresije na Proširenoj ocjenskoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS), tijekom 6 mjeseci ili je potrebno liječenje s najmanje tri ciklusa ACTH ili kortikosteroida tijekom razdoblja od godine dana usprkos terapiji lijekom Betaferon, liječenje lijekom Betaferon treba prekinuti.

Način primjene

Za supkutanu injekciju.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Bolesnici s anamnezom preosjetljivosti na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ljudski albumin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s trenutnom teškom depresijom i/ili suicidalnim idejama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Bolesnici s dekompenziranom bolesti jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Poremećaji imunološkog sustava

Primjena citokina u bolesnika s postojećom monoklonalnom gamopatijom povezuje se s razvojem sindroma povećane propustljivosti sistemskih kapilara uz simptome nalik šoku i sa smrtnim ishodom.

Poremećaji probavnog sustava

U rijetkim slučajevima primijećen je pankreatitis prilikom primjene lijeka Betaferon, često povezan s hipertrigliceridemijom.

Poremećaji živčanog sustava

Betaferon treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajima, posebice u onih s prethodnim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje javljaju s povećanom učestalošću u populaciji s multiplom sklerozom te su povezane s primjenom interferona. Bolesnike koji se liječe lijekom Betaferon treba savjetovati da odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne ideje svom liječniku. Bolesnike koji pokazuju znakove depresije treba pomno nadzirati tijekom terapije lijekom Betaferon te liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Betaferon (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.8).

Betaferon treba primjenjivati oprezno u bolesnika s anamnezom epileptičkih napadaja te u onih koji su na terapiji antiepilepticima, posebice ako njihova epilepsija nije odgovarajuće kontrolirana s antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ovaj lijek sadrži ljudski albumin te stoga nosi mogući rizik od prijenosa virusnih bolesti. Rizik od prijenosa Creutzfeld-Jacobove bolesti (CJD) ne može se isključiti.

Laboratorijski testovi

Preporučuje se redovito testiranje funkcije štitnjače u bolesnika s anamnezom poremećaja u radu štitnjače ili kako je klinički indicirano.

Uz laboratorijske testove koji su uobičajeno potrebni za praćenje bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti broj trombocita te provesti biokemijske pretrage krvi uključujući testove jetrene funkcije (primjerice, AST (SGOT), ALT (SGPT) i gama-GT) prije početka terapije te u redovnim razmacima nakon uvođenja terapije lijekom Betaferon, a nakon toga periodički u odsustvu kliničkih simptoma.

Bolesnici s anemijom, trombocitopenijom i leukopenijom (pojedinačno ili u kombinaciji) mogu zahtijevati intenzivnije praćenje kompletne krvne slike, s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita. Bolesnike koji su razvili neutropeniju treba pomno nadzirati zbog razvoja vrućice ili infekcije. Zabilježena su izvješća o trombocitopeniji s izraženim smanjenjem broja trombocita.

Poremećaji jetre i žuči

Asimptomatska povišenja serumskih transaminaza, koja su u većini slučajeva blaga i prolazna, vrlo se često događaju u bolesnika koji se liječe lijekom Betaferon tijekom kliničkih ispitivanja. Što se tiče drugih interferona beta, postoje rijetka izvješća o teškim oštećenjima jetre uključujući slučajeve zatajenja jetre u bolesnika koji se liječe lijekom Betaferon. Najozbiljniji događaji su se često javljali u bolesnika koji su bili izloženi drugim lijekovima ili tvarima za koje se zna da su povezane s hepatotoksičnošću ili u prisustvu komorbidnih medicinskih stanja (primjerice metastazirajuće maligne bolesti, teška infekcija i sepsa, zlouporaba alkohola).

Bolesnike treba motriti radi uočavanja znakova oštećenja jetre. Pojava povišenja serumskih transaminaza zahtijeva pomno praćenje i pretrage. Ako se razine znatno povise ili ako su povezane s kliničkim simptomima poput žutice, treba razmotriti ukidanje terapije lijekom Betaferon. U nedostatku kliničkog dokaza oštećenja jetre te nakon normalizacije jetrenih enzima, može se razmotriti ponovno uvođenje lijeka u terapiju uz odgovarajući nadzor jetrenih funkcija.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Potrebna je oprez i pomno praćenje prilikom primjene interferona beta u bolesnika s teškim zatajenjem

bubrega.

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim nefropatijama u podlozi, uključujući kolabirajuću fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza (FSGS), bolest minimalnih promjena (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Događaji su zabilježeni u različitim stadijima tijekom liječenja i mogu se javiti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se periodičko praćenje ranih znakova ili simptoma, primjerice edema, proteinurije i oštećene funkcije bubrega, posebno kod bolesnika s višim rizikom od bubrežne bolesti. Potrebno je hitno liječenje nefrotskog sindroma te treba razmotriti prekid terapije lijekom Betaferon.

Srčani poremećaji

Betaferon također treba upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji već imaju srčane poremećaje. Bolesnike s postojećim značajnim srčanim poremećajima kao što su kongestivno zatajenje srca, bolest srčanih arterija ili aritmija treba nadzirati radi pogoršanja stanja njihova srca, posebice tijekom početka terapije lijekom Betaferon.

Iako Betaferon nema poznate izravne toksične učinke na srce, simptomi sindroma nalik gripi povezani s interferonom beta mogu se pokazati stresnim za bolesnike s postojećom značajnom bolešću srca. Tijekom postmarketinškog razdoblja zabilježena su vrlo rijetka izvješća o pogoršanju srčanog stanja u bolesnika s postojećom značajnom bolesti srca koje je prolazno povezano s početkom terapije lijekom Betaferon.

Zabilježeni su rijetki slučajevi kardiomiopatije. Ako se to dogodi te se sumnja na povezanost s lijekom Betaferon, potrebno je prekinuti liječenje.

Trombotička mikroangiopatija (TMA) i hemolitička anemija (HA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajev. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Dodatno, tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su i slučajevi HA koji nisu povezani s TMA, uključujući imunološku HA. Prijavljeni su slučajevi opasni po život i smrtni slučajevi. Slučajevi TMA i/ili HA zabilježeni su u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Ako se dijagnosticira TMA i/ili HA te se sumnja na povezanost s lijekom Betaferon, potrebno je bez odgađanja započeti liječenje (u slučaju TMA treba razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti s liječenjem lijekom Betaferon.

Reakcije preosjetljivosti

Mogu se javiti ozbiljne reakcije preosjetljivosti (rijetke, ali teške akutne reakcije kao što su bronhospazam, anafilaksija i urtikarija). Ako su reakcije teške, liječenje lijekom Betaferon treba prekinuti i primijeniti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući infekciju na mjestu injiciranja i nekrozu na mjestu injiciranja zabilježene su u bolesnika koji primjenjuju Betaferon (vidjeti dio 4.8). Nekroza na mjestu injiciranja može biti opsežna i uključivati mišićnu fasciju kao i masno tkivo te zbog toga nastaju ožiljci. Povremeno je potreban debridman te rjeđe i presađivanje kože, a cijeljenje može potrajati i do 6 mjeseci.

Ako kod bolesnika dođe do pucanja kože koje može biti povezano s oticanjem ili drenažom tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba obavijestiti da se posavjetuje s njegovim/njezinim liječnikom prije

nastavka uzimanja injekcija lijeka Betaferon.

Ako bolesnik ima višestruke lezije potrebno je prekinuti terapiju lijekom Betaferon dok lezije ne zacijele. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti terapiju lijekom Betaferon pod uvjetom da nekroza nije preopsežna jer kod nekih bolesnika dolazi do cijeljenja nekroze na mjestu injiciranja dok uzimaju Betaferon.

Za smanjenje rizika od infekcije na mjestu injiciranja i nekroze na mjestu injiciranja bolesnike treba savjetovati da:

- koriste aseptičke načine injiciranja
- mijenjaju mjesto injiciranja sa svakom dozom.

Incidencija reakcija na mjestu injiciranja može se smanjiti uporabom autoinjektora. U pivotalnim ispitivanjima bolesnika s pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu autoinjektor je korišten u većine bolesnika. Reakcije na mjestu injiciranja, kao i nekroze na mjestu injiciranja primjećuju se rjeđe u ovom ispitivanju nego u drugim pivotalnim ispitivanjima.

Postupak samoprimjene lijeka od strane bolesnika treba redovito provjeravati, posebno ako su se javile reakcije na mjestu injiciranja.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina postoji mogućnost pojave imunogenosti. Uzorci seruma u kontroliranim kliničkim ispitivanjima prikupljeni su svaka tri mjeseca u svrhu praćenja razvoja protutijela na Betaferon.

U različitim kontroliranim kliničkim ispitivanjima relapsno-remitirajuće multiple skleroze i sekundarno progresivne multiple skleroze između 23 % i 41 % bolesnika razvilo je neutralizirajuću aktivnost u serumu na interferon beta-1b koja je potvrđena s barem dva uzastopna pozitivna titra; od tih bolesnika, između 43 % i 55 % povratilo je stabilan negativni status protutijela (na temelju dva uzastopna negativna titra) tijekom naknadnog razdoblja promatranja u spomenutom ispitivanju.

Razvoj neutralizirajuće aktivnosti u tim ispitivanjima povezan je sa smanjenjem kliničke djelotvornosti samo s obzirom na aktivnost relapsa. Neke analize sugeriraju da taj učinak može biti veći u bolesnika s višim razinama titra neutralizirajuće aktivnosti.

U ispitivanju bolesnika s pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu, neutralizirajuća aktivnost mjerena svakih 6 mjeseci zabilježena je barem jedanput u 32 % (89) bolesnika koji su odmah bili liječeni lijekom Betaferon; od toga njih 60 % (53) povratilo je negativan status na temelju posljednje dostupne procjene unutar petogodišnjeg razdoblja. Unutar tog razdoblja, razvoj neutralizirajuće aktivnosti bio je povezan sa značajnim porastom u novo aktiviranim lezijama te volumenu T2 lezija na snimkama dobivenim magnetskom rezonancijom. Međutim, čini se da to nije povezano sa smanjenjem kliničke djelotvornosti (s obzirom na vrijeme do klinički jasne multiple skleroze (engl. *clinically definite multiple sclerosis*, CDMS), vrijeme do potvrđene progresije na EDSS ljestvici te stopu relapsa).

Novi štetni događaji nisu povezani s razvojem neutralizirajuće aktivnosti.

U *in vitro* uvjetima dokazano je da Betaferon križno reagira s prirodnim interferonom beta. Međutim, to nije ispitano u *in vivo* uvjetima te klinička važnost takve interakcije nije sigurna.

Postoje oskudni i neuvjerljivi podaci za bolesnike koji su razvili neutralizirajuću aktivnost te su dovršili terapiju lijekom Betaferon.

Odluka o nastavku ili prekidu liječenja bolesnika treba se više temeljiti na svim aspektima statusa bolesti nego na samom statusu neutralizirajuće aktivnosti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Učinak primjene 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) lijeka Betaferon svakog drugog dana na metabolizam lijeka u bolesnika s multiplom sklerozom nije poznat. Bolesnici koji primaju Betaferon dobro podnose liječenje relapsa kortikosteroidima ili s ACTH za razdoblja do 28 dana.

Zbog pomanjkanja kliničkog iskustva u bolesnika s multiplom sklerozom primjena Betaferona zajedno s imunomodulatorima, osim kortikosteroida ili ACTH, se ne preporučuje.

Zabilježeno je da interferoni smanjuju aktivnost enzima ovisnih o jetrenom citokromu P450 u ljudi i životinja. Treba biti oprezan prilikom primjene lijeka Betaferon u kombinaciji s lijekovima koji imaju uski terapijski indeks te su uvelike ovisni o sustavu jetrenog citokroma P450 zbog klirensa, primjerice antiepileptici. Dodatan oprez potreban je prilikom istovremene primjene lijekova koji imaju učinak na krvotvorni sustav.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s antiepilepticima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoća) iz registara interferona beta, nacionalnih registara i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje da nema povećanog rizika od većih urođenih anomalija nakon izlaganja prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije sa sigurnošću poznato, jer su podaci prikupljeni kada je primjena interferona beta bila kontraindicirana tijekom trudnoće, a liječenje vjerojatno prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka o životinjama (vidjeti dio 5.3), moguć je povećan rizik od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja kod trudnica izloženih interferonu beta ne može se pravilno procijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci zasad ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, primjena lijeka Betaferon se može razmotriti tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene dostupne informacije o prenošenju interferona beta-1b u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, upućuju na zaključak da su razine interferona beta-1b izlučene u majčinom mlijeku zanemarive. Ne predviđaju se štetni učinci na dojeno novorođenče/dojenče.

Betaferon se može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave u središnjem živčanom sustavu koje su povezane s primjenom lijeka Betaferon mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u podložnih bolesnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na početku liječenja nuspojave su česte, ali se općenito smiruju s daljnjim liječenjem. Najčešće zabilježene nuspojave su kompleks simptoma nalik gripi (vrućica, zimica, artralgiya, opća slabost, znojenje, glavobolja ili mialgija), koji su uglavnom uzrokovani farmakološkim učincima lijeka i reakcijama na mjestu injiciranja. Reakcije na mjestu injiciranja često se događaju nakon primjene lijeka Betaferon. Crvenilo, oticanje, promjena boje, upala, bol, preosjetljivost, infekcija, nekroza i nespecifične reakcije značajno su povezane s liječenjem lijekom Betaferon 250 mikrograma (8,0 milijuna IU).

Najozbiljnije prijavljene nuspojave uključuju trombotičku mikroangiopatiju (TMA) i hemolitičku anemiju (HA).

Općenito, preporučuje se titracija doze na početku liječenja kako bi se povećala podnošljivost na Betaferon (vidjeti dio 4.2). Simptomi nalik gripi mogu se također smanjiti primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Incidencija reakcija na mjestu injiciranja može se smanjiti primjenom autoinjektora.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis štetnih događaja temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja i praćenju nakon stavljanja lijeka Betaferon u promet (*vrlo često* ($\geq 1/10$), *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$)).

Najprikladniji MedDRA pojam koristi se za opisivanje određene reakcije i njezinih sinonima i srodnih stanja.

Tablica 1. Nuspojave temeljene na podacima iz kliničkih ispitivanja i identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka Betaferon u promet (učestalost – gdje je poznata – izračunata na temelju objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 10\ 000$ i $< 1/1000$) ¹	Učestalost nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Smanjen broj limfocita ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e , smanjen broj leukocita ($< 3000/\text{mm}^3$) ^e , smanjen apsolutni broj neutrofila ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e	limfadenopatija, anemija	trombocitopenija	trombotička mikroangiopatija ^d , uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitičko-uremijski sindrom ^b	hemolitička anemija ^{a,d}
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktičke reakcije	sindrom povećane propustljivosti kapilara u postojećoj monoklonskoj gamapatiji ^a
Endokrini poremećaji		hipotiroidizam		hipertiroidizam, poremećaji štitnjače	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje težine, smanjenje težine	povišeni trigliceridi u krvi	anoreksija ^a	
Psihijatrijski poremećaji		stanje konfuzije	pokušaj samoubojstva (vidjeti također dio 4.4), emocionalna labilnost		depresija, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, nesanic		konvulzije		omaglica

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 10 000 i < 1/1000) ¹	Učestalost nepoznata
Srčani poremećaji		tahikardija		kardiomiopatija ^a	palpitacije
Krvožilni poremećaji		hipertenzija			vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		bronhospazam ^a	plućna arterijska hipertenzija ^c
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu			pankreatitis	mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji jetre i žuči	povišena razina alanin aminotransferaze (ALT > 5 puta viši od početne vrijednosti) ^e	povišena razina alanin aminotransferaze (ALT > 5 puta viši od početne vrijednosti) ^e , povišeni bilirubin u krvi	povišena razina gama-glutamil transferaze, hepatitis	oštećenje jetre, zatajenje jetre ^a	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, poremećaj kože	urtikarija, pruritus, alopecija	diskoloracija kože		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija, hipertoničnost, artralgijska				lupus eritematosus uzrokovan lijekom
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	urinarna urgencija		nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (vidjeti dio 4.4) ^{a,b}		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		menoragija, impotencija, metroragija			poremećaj menstruacije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu injiciranja (različite vrste ^f), simptomi slični gripi (kompleks ^g), bol, vrućica, zimica, periferni edem, astenija	nekroza na mjestu injiciranja, bol u prsištu, malaksalost			znojenje

^a

nuspojave temeljene samo na podacima nakon stavljanja lijeka u promet

^b

značajka skupine lijekova koji sadrže interferon beta (vidjeti dio 4.4).

^c

značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

^d

zabilježeni su slučajevi opasni po život i/ili smrtni slučajevi

^e

odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga

^f

“Reakcija na mjestu injiciranja (različite vrste)” obuhvaća sve štetne događaje koji se javljaju na mjestu injiciranja (osim nekroze na mjestu injiciranja), npr. sljedeće pojmove: atrofija na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, preosjetljivost na mjestu injiciranja, infekcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, izraslina na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja

^g

„Kompleks simptoma nalik gripi“ označava sindrom gripe i/ili kombinaciju najmanje dva od sljedećih štetnih događaja: vrućice, zimice, mialgije, malaksalosti, znojenja.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Interferon beta-1b primjenjivao se u odraslih bolesnika s rakom bez ozbiljnih štetnih događaja koji ugrožavaju vitalne funkcije pri pojedinačnim dozama visokim i do 5500 mikrograma (176 milijuna IU) intravenski, tri puta tjedno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citokini, interferoni,
ATK oznaka: L03 AB 08

Mehanizam djelovanja

Interferoni pripadaju obitelji citokina, proteina koji se u organizmu javljaju prirodno. Interferoni imaju molekularnu masu u rasponu od 15 000 do 21 000 daltona. Identificirane su tri glavne klase interferona: alfa, beta i gama. Interferon alfa, interferon beta i interferon gama posjeduju preklapajuća, ali i zasebna biološka djelovanja. Djelovanja interferona beta-1b ovisna su o vrstama te stoga najvažnije farmakološke informacije o interferonu beta-1b potječu iz ispitivanja na kulturama ljudskih stanica ili ljudskim stanicama u *in vivo* ispitivanjima.

Dokazano je da interferon beta-1b posjeduje i antivirusna i imunoregulatorna djelovanja. Mehanizmi djelovanja interferona beta-1b u multiploj sklerozi nisu potpuno razjašnjeni. Ipak, poznato je da su biološka svojstva interferona beta-1b koja modificiraju reakciju rezultat njegovih interakcija sa specifičnim staničnim receptorima koji se nalaze na površini ljudskih stanica. Vezanje interferona beta-1b na te receptore potiče ekspresiju brojnih produkata gena za koje se smatra da su posrednici u biološkim djelovanjima interferona beta-1b. Neki od tih produkata izmjereni su u serumu i staničnim frakcijama krvi bolesnika koji se liječe interferonom beta-1b. Interferon beta-1b smanjuje afinitet vezanja te povećava internalizaciju i razgradnju gama receptora za interferon. Interferon beta-1b također povećava supresorsku aktivnost mononuklearnih stanica iz periferne krvi.

Nisu provedena zasebna ispitivanja utjecaja lijeka Betaferon na srce i krvožilni sustav, dišni sustav te funkciju endokrinih organa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

RR-MS

Provedeno je jedno kontrolirano kliničko ispitivanje s lijekom Betaferon u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koji hodaju samostalno (početne vrijednosti na EDSS ljestvici od 0 do 5,5). Bolesnici koji primaju Betaferon pokazali su smanjenje učestalosti (30%) te težine kliničkih relapsa, kao i broja hospitalizacija koje su uzrokovane bolešću. Nadalje, zabilježeno je i produljenje razdoblja bez relapsa. Nema dokaza učinka lijeka Betaferona na trajanje relapsa ili na simptome

između relapsa te nije primijećen značajan učinak na progresiju bolesti u relapsno-remitirajućoj multiploj sklerozi.

SP-MS

Provedena su dva kontrolirana klinička ispitivanja s lijekom Betaferon koja uključuju ukupno 1657 bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (početne vrijednosti EDSS od 3 do 6,5, tj. bolesnici su mogli hodati). Bolesnici s blagom bolešću te oni koji ne mogu hodati nisu bili uključeni u ispitivanja. Dva ispitivanja pokazuju nedosljedne rezultate primarnog ishoda, vremena do potvrđene progresije, koje predstavlja odgodu u napretku invalidnosti:

Jedno od dva ispitivanja pokazalo je statistički značajnu odgodu u vremenu do napretka invalidnosti (omjer hazarda = 0,69, interval pouzdanosti 95% (0,55; 0,86), $p = 0,0010$, odgovara smanjenju rizika od 31% zbog primjene lijeka Betaferon) te vremena koje je potrebno da bolesnik postane vezan za invalidska kolica (omjer hazarda = 0,61; interval pouzdanosti 95% (0,44; 0,85), $p = 0,0036$, odgovara smanjenju rizika od 39% zbog primjene lijeka Betaferon) u bolesnika koji su liječeni lijekom Betaferon. Taj se učinak nastavlja tijekom razdoblja promatranja do 33 mjeseca. Učinak liječenja javio se u bolesnika na svim razinama ispitivane invalidnosti i neovisno o aktivnosti relapsa.

U drugom ispitivanju lijeka Betaferon u sekundarnoj progresivnoj multiploj sklerozi nije zabilježena odgoda u vremenu do napretka invalidnosti. Postoje dokazi da su bolesnici koji su uključeni u to ispitivanje ukupno gledano imali manje aktivnu bolest nego u prvom ispitivanju sekundarne progresivne multiple skleroze.

U retrospektivnim meta-analizama koje uključuju podatke iz oba ispitivanja, utvrđen je ukupni učinak liječenja za koje se smatra da je statistički značajan ($p = 0,0076$; 8,0 milijuna IU lijeka Betaferon naspram svih bolesnika koji su primali placebo).

Retrospektivne analize u podskupinama pokazale su da je učinak liječenja na napredak invalidnosti najvjerojatniji u bolesnika s aktivnom bolešću prije početka liječenja (omjer hazarda 0,72, interval pouzdanosti 95% (0,59; 0,88), $p = 0,0011$, odgovara 28%-tnoj redukciji rizika zbog primjene lijeka Betaferon u bolesnika s relapsima ili izraženom progresijom na EDSS ljestvici, 8,0 milijuna IU lijeka Betaferon naspram svih bolesnika koji su primali placebo). Iz ovih retrospektivnih analiza podskupina vidljiv je dokaz koji ukazuje da relapsi, baš kao i izražena progresija na EDSS ljestvici (EDSS > 1 bod ili > 0,5 za EDSS ≥ 6 u prethodne dvije godine), mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s aktivnom bolešću.

U oba ispitivanja bolesnici sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom koji primaju Betaferon pokazali su redukciju u učestalosti kliničkih relapsa (30%). Nema dokaza da Betaferon utječe na duljinu trajanja relapsa.

Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na MS

U bolesnika s jednim kliničkim poremećajem i MR značajkama koje upućuju na razvoj multiple skleroze (najmanje 2 klinički tihe lezije u T2 mjerenoj slici magnetske rezonancije) provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje s lijekom Betaferon. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s monožarišnim ili višezarišnim nastupom bolesti (tj. bolesnici s kliničkim dokazom pojedinačne ili najmanje dvije lezije na središnjem živčanom sustavu). Bilo koja bolest osim multiple skleroze koja bi mogla bolje objasniti znakove i simptome bolesnika morala je biti isključena. To se ispitivanje sastojalo od dvije faze pri čemu je placebom kontroliranu fazu slijedila prethodno planirana faza praćenja. Placebom kontrolirana faza trajala je dvije godine ili sve dok bolesnik nije razvio klinički definitivnu multiplu sklerozu (CDMS), što god da je od toga dvoje bilo prvo. Nakon placebom kontrolirane faze bolesnici ulaze u prethodno planiranu fazu praćenja s lijekom Betaferon da bi se procijenili učinci trenutačnog naspram odgođenog početka liječenja lijekom Betaferon, uspoređujući bolesnike koji su početno randomizirani na Betaferon („skupina s trenutnim liječenjem“) ili na placebo („skupina s odgođenim liječenjem“). Bolesnici i ispitivači nisu znali koja je terapija bolesnicima u početku bila dodijeljena.

Tablica 2: Primarni rezultati za djelotvornost u ispitivanju BENEFIT i ispitivanju praćenja BENEFIT Follow up

	Rezultati iz druge godine		Rezultati iz treće godine		Rezultati iz pete godine	
	Placebom kontrolirana faza		Praćenje u fazi otvorenog liječenja		Praćenje u fazi otvorenog liječenja	
	Betaferon 250 µg n = 292	Placebo n = 176	Trenutač- na primjena lijeka Betaferon 250 µg n = 292	Odgodena primjena lijeka Betaferon 250 µg n = 176	Trenutač- na primjena lijeka Betaferon 250 µg n = 292	Odgodena primjena lijeka Betaferon 250 µg n = 176
Broj bolesnika koji su dovršili fazu ispitivanja	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Varijable primarne djelotvornosti						
Vrijeme do pojave klinički jasne multiple skleroze						
Kaplan-Meierove procjene	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Redukcija rizika	47% naspram placeba		41% naspram odgođene primjene lijeka Betaferon		37% naspram odgođene primjene lijeka Betaferon	
Omjer hazarda s intervalom pouzdanosti od 95%	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
Log-rang test	p < 0,0001 Betaferon je produljio vrijeme do pojave kliničke jasne multiple skleroze za 363 dana, od 255 dana u placebo skupini do 618 dana u skupini koja prima Betaferon (na temelju 25. percentila)		p = 0,0011		p = 0,0027	

Vrijeme do pojave multiple skleroze prema McDonaldovim kriterijima						
Kaplan-Meierove procjene	69%	85%	Bez primarnog ishoda		Bez primarnog ishoda	
Redukcija rizika	43% naspram placeba					
Omjer hazarda s intervalom pouzdanosti od 95%	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
Log-rang test	p < 0,00001					
Vrijeme do potvrđene progresije na EDSS ljestvici						
Kaplan-Meierove procjene	Bez primarnog ishoda		16%	24%	25%	29%
Redukcija rizika			40% naspram odgođene primjene lijeka Betaferon		24% naspram odgođene primjene lijeka Betaferon	
Omjer hazrda s intervalom pouzdanosti od 95%			HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
Log-rang test			p = 0,022		p = 0,177	

U placebom kontroliranoj fazi Betaferon je odgodio napredak od prvog kliničkog događaja do CDMS na statistički značajan i klinički značajan način. Robustnost učinka liječenja pokazana je i odgodom u napretku bolesti do multiple skleroze prema McDonaldovim kriterijima (Tablica 2).

Analize podskupina prema početnim čimbenicima pokazale su da postoji dokaz djelotvornosti za progresiju stanja do CDMS u svim procijenjenim podskupinama. Rizik od progresije do CDMS unutar dvije godine bio je veći u monožarišnih bolesnika s najmanje 9 T2 lezija ili gadolinijem izraženih povećanja na početnoj MRI snimci mozga. U multižarišnih bolesnika rizik od nastanka CDMS-a nije ovisio o početnim MRI nalazima što ukazuje na visoki rizik od CDMS-a jer se širenje bolesti temeljilo na kliničkim nalazima. Zasad ne postoji dobro utvrđena definicija bolesnika s visokim rizikom iako konzervativniji pristup nalaže prihvaćanje najmanje devet T2 hiperintenznih lezija na početnom skenu te najmanje jednu novu T2 leziju ili jednu novu gadolinijem pojačanu leziju na kontrolnom skenu snimljenu najmanje mjesec dana nakon početnog skena. U svakom slučaju, liječenje treba uzeti u obzir samo za bolesnike koji su klasificirani kao visokorizični.

Terapija s lijekom Betaferon bila je dobro prihvaćena na što upućuje visoki stupanj dovršetka ispitivanja (93% u skupini koja je primala Betaferon). Da bi se povećala podnošljivost lijeka Betaferon primjenjivala se titracija doze i nesteroidni protuupalni lijekovi na samom početku terapije. Pored toga, tijekom ispitivanja većina bolesnika koristila je autoinjektor.

Tijekom praćenja u fazi otvorenog liječenja, učinak liječenja na CDMS još uvijek je bio očit nakon 3 i 5 godina (Tablica 2), iako je većina bolesnika iz placebo skupine liječena s lijekom Betaferon najmanje od druge godine nadalje. Napredak na EDSS ljestvici (potvrđeno povećanje na EDSS ljestvici od najmanje jednog boda u usporedbi s početnim nalazima) bio je manji u skupini koja je primala Betaferon bez odgode (Tablica 2, značajan učinak nakon 3 godine, bez značajnog učinka nakon 5 godina). Većina bolesnika u obje skupine za liječenje nije imala napredak invalidnosti tijekom

razdoblja od 5 godina. Robustni dokaz koristi tog parametra ishoda ne može se iskazati za "trenutačno" liječenje. Nije zamijećena korist koja se može pripisati trenutnom liječenju lijekom Betaferon što se tiče kvalitete života (mjerena uz pomoć FAMS – Funkcionalne procjene multiple skleroze: Indeks ishoda liječenja).

RR-MS, SP-MS i pojedinačni klinički poremećaj koji ukazuje na multiplu sklerozu

Betaferon je bio učinkovit u svim ispitivanjima multiple skleroze u svrhu smanjenja aktivnosti bolesti (akutna upala u središnjem živčanom sustavu te trajne promjene na tkivima) mjerenoj magnetskom rezonancijom (MRI). Odnos aktivnosti bolesti multiple skleroze mjerene MRI snimanjem i kliničkog ishoda trenutno nije potpuno razjašnjen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske razine lijeka Betaferon praćene su u pacijenata i dobrovoljaca putem ne potpuno specifičnog biološkog određivanja. Maksimalne razine u serumu od otprilike 40 IU/ml nađene su 1-8 sati nakon supkutane injekcije od 500 mikrograma (16,0 milijuna IU) interferona beta-1b. Različita ispitivanja su pokazala da srednja brzina klirensa i poluvijekovi dispozicijskih faza u serumu iznose najviše $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, odnosno 5 sati.

Injekcije lijeka Betaferon koje se daju svaki drugi dan ne povećavaju razinu u serumu, a farmakokinetika se ne mijenja tijekom terapije.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog interferona beta-1b bila je približno 50%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja akutne toksičnosti. S obzirom da glodavci ne reagiraju na ljudski interferon beta, ispitivanja ponovljenih doza provedena su na rezus-majmunima. Primijećena je prolazna hipertermija, kao i značajan porast u broju limfocita i značajno smanjenje broja trombocita i segmentiranih neutrofila.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja. Ispitivanja reprodukcije s rezus-majmunima otkrila su maternalnu toksičnost te povećani stupanj abortusa koji rezultira prenatalnom smrću. Na preživjelim životinjama nisu primijećene malformacije.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti. Nije primijećen utjecaj na rasplodni ciklus u rezus-majmuna. Iskustva s drugim interferonima ukazuju na moguće oštećenje plodnosti kod muškaraca i žena.

Tijekom jednokratnog ispitivanja genotoksičnosti (Amesov test) nije primijećen mutageni učinak. Nisu provedene studije karcinogenosti. Test stanične transformacije *in vitro* ne ukazuje na tumorogeni potencijal lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica (s praškom za otopinu za injekcije):
ljudski albumin
manitol

Otapalo (otopina natrijevog klorida 5,4 mg/ml (0,54% m/V)):
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s priloženim otapalom navedenim u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Preporučuje se trenutna primjena nakon rekonstitucije otopine. Ipak, dokazana je stabilnost prilikom primjene tijekom 3 sata pri temperaturi 2-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (s praškom za otopinu za injekciju):

bezbojna bočica od 3 ml (staklo tip I) s čepom od butilne gume (tip I) te aluminijskom kapicom i

Otapalo (otopina natrijevog klorida od 5,4 mg/ml (0,54% m/V)):

napunjena štrcaljka od 2,25 ml (staklo tip I) s 1,2 ml otapala.

Veličine pakiranja

- pakiranje s 5 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje s 15 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje s 14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje s 12 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 2 mjeseca s 2x14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 3 mjeseca s 3x14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 3 mjeseca s 3x15 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- Titracijsko pakiranje za titraciju doze s 4 različito obojana i numerirana trostruka pakiranja:
 - žuto s brojem „1“ (dani liječenja 1, 3 i 5; oznaka na štrcaljki 0,25 ml)
 - crveno s brojem „2“ (dani liječenja 7, 9 i 11; oznaka na štrcaljki 0,50 ml)
 - zeleno s brojem „3“ (dani liječenja 13, 15 i 17; oznaka na štrcaljki 0,75 ml)
 - plavo s brojem „4“ (dani liječenja 19, 21 i 23; oznake na štrcaljki 0,25, 0,50, 0,75 i 1 ml)

Svako trostruko pakiranje sadrži 3 bočice s praškom, 3 napunjene štrcaljke s otapalom, 3 nastavka za bočicu s pričvršćenom iglom i 6 alkoholom natopljenih tupfera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Za rekonstituciju liofiliziranog interferona beta-1b za injekciju spojite nastavak bočice s pričvršćenom iglom na bočicu. Spojite napunjenu štrcaljku s otapalom na nastavak bočice i injicirajte 1,2 ml otapala (otopina natrijevog klorida od 5,4 mg/ml (0,54% m/V)) u bočicu s lijekom Betaferon. Otopite prašak u potpunosti bez protresanja.

Nakon rekonstitucije otopine, uvucite 1,0 ml iz bočice u štrcaljku za primjenu 250 mikrograma lijeka Betaferon. Za titraciju doze na početku liječenja uvucite odgovarajući volumen kako je to prikazano u dijelu 4.2.

Uklonite bočicu s nastavkom za bočicu iz napunjene štrcaljke prije samog injiciranja. Betaferon se također može primjenjivati s prikladnim autoinjektorom.

Provjera prije uporabe

Prije uporabe vizualno pregledajte rekonstituirani lijek. Rekonstituirana otopina je bezbojna do svijetložute boje te je blago opalescentna do opalescentna.

Zbrinite lijek prije uporabe ako sadrži čestice ili promijeni boju.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. studenoga 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Beč
Austrija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje s 15 pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

Višestruko pakiranje s 5 pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

Višestruko pakiranje s 14 pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

Višestruko pakiranje s 12 pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

- I. 1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju** koja sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU).
Nakon pripreme otopine 1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b*.
- II. 1 napunjenu štrcaljku s 1,2 ml otapala za pripremu otopine** koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 5,4 mg/ml.
- III. 1 nastavak za bočicu s iglom + 2 tupfera natopljena alkoholom**

*Betaferon je formuliran s proračunatim suviškom od 20%.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S VIŠEMJESEČNIM PAKIRANJEM (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tromjesečno pakiranje s 45 (3x15) pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

Tromjesečno pakiranje s 42 (3x14) pojedinačna pakiranja, svako sadrži:

Dvomjesečno pakiranje s 28 (2x14) pojedinačnih pakiranja, svako sadrži:

- I. 1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju** koja sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU). Nakon pripreme otopine 1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b*.
- II. 1 napunjenu štrcaljku s 1,2 ml otapala za pripremu otopine** koji sadrži otopinu natrijevog klorida od 5,4 mg/ml.
- III. 1 nastavak za bočicu s iglom + 2 tupfera natopljena alkoholom**

*Betaferon je formuliran s proračunatim suviškom od 20%.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.
Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/003/007

EU/1/95/003/010

EU/1/95/003/012

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S VIŠE PAKIRANJA KAO SREDNJE PAKIRANJE VIŠEMJESEČNOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje se sastoji od 15 pojedinačnih pakiranja te je dio tromjesečnog pakiranja koje sadrži 45 pojedinačnih pakiranja (3x15). Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.
Pakiranje se sastoji od 14 pojedinačnih pakiranja te je dio tromjesečnog pakiranja koje sadrži 42 pojedinačna pakiranja (3x14). Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.
Pakiranje se sastoji od 14 pojedinačnih pakiranja te je dio dvomjesečnog pakiranja koje sadrži 28 pojedinačnih pakiranja (2x14). Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.
Svako pojedinačno pakiranje sadrži:

- I. 1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju koja sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU). Nakon pripreme otopine 1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b*.
- II. 1 napunjenu štrcaljku s 1,2 ml otapala za pripremu otopine koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 5,4 mg/ml.
- III. 1 nastavak za bočicu s iglom + 2 tupfera natopljena alkoholom

*Betaferon je formuliran s proračunatim suviškom od 20 %.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.
Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA POJEDINAČNOG PAKIRANJA KAO SREDNJEG PAKIRANJA
VIŠESTRUKOG ILI VIŠEMJESEČNOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 15 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 5 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio pakiranja s 15 pojedinačnih pakiranja u tromjesečnom pakiranju od 3x15 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 14 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio pakiranja s 14 pojedinačnih pakiranja u tromjesečnom pakiranju od 3x14 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 12 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

Dio pakiranja s 14 pojedinačnih pakiranja u dvomjesečnom pakiranju od 2x14 pojedinačnih pakiranja. Pojedinačno pakiranje ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom: 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) po bočici. Nakon pripreme otopine 250 mikrograma/ml (8,0 milijuna IU/ml) interferona beta-1b.

1 napunjena štrcaljka s 1,2 ml otapala: otopina natrijevog klorida 5,4 mg/ml,

1 nastavak za bočicu s iglom + 2 tupfera natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.

Za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Preporučuje se odmah upotrijebiti nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TITRACIJSKO PAKIRANJE S 4x1 TROSTRUKIM PAKIRANJEM (3 BOČICE/3 NAPUNJENE ŠTRCALJKE)), ZA PRVIH 12 INJEKCIJA/DANA LIJEČENJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Titracijsko pakiranje
sastoji se od 4 trostruka pakiranja, svako sadrži:

I. 3 bočice s praškom za otopinu za injekciju, svaka sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU).
Nakon pripreme otopine 1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b*.

II. 3 napunjene štrcaljke s otapalom za pripremu otopine, svaka sadrži 1,2 ml otopine
natrijevog klorida od 5,4 mg/ml.

III. 3 nastavka za bočicu s iglom + 6 tupfera natopljenih alkoholom

*Betaferon je formuliran s proračunatim suviškom od 20 %.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.
Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/003/008

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

Upotrijebite žuto trostruko pakiranje br. 1 za dane liječenja 1, 3 i 5
Upotrijebite crveno trostruko pakiranje br. 2 za dane liječenja 7, 9 i 11
Upotrijebite zeleno trostruko pakiranje br. 3 za dane liječenja 13, 15 i 17
Upotrijebite plavo trostruko pakiranje br. 4 za dane liječenja 19, 21 i 23

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA TROSTRUKOG PAKIRANJA (3 BOČICE/3 NAPUNJENE ŠTRCALJKE)
KAO SREDNJE PAKIRANJE TITRACIJSKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG
OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju
interferon beta-1b

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ljudski albumin, manitol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Trostruko pakiranje 1
Prvi korak doziranja (0,25 ml) za dane liječenja 1,3 i 5

Trostruko pakiranje 2
Drugi korak doziranja (0,5 ml) za dane liječenja 7, 9 i 11

Trostruko pakiranje 3
Treći korak doziranja (0,75 ml) za dane liječenja 13, 15 i 17

Trostruko pakiranje 4
Četvrti korak doziranja (1,0 ml) za dane liječenja 19, 21 i 23

Dio titracijskog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

3 bočice s praškom: 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) po bočici. Nakon pripreme otopine
250 mikrograma/ml (8,0 milijuna IU/ml) interferona beta-1b.
3 napunjene štrcaljke s 1,2 ml otapala: otopina natrijevog klorida 5,4 mg/ml,
3 nastavka za bočicu s iglom + 6 tupfera natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu injekciju nakon pripreme otopine s 1,2 ml otapala.
Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Preporučuje se odmah upotrijebiti nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/003/008

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU (tekst za unutrašnjost poklopca)
--

Poštovani bolesniče,

Trostruko pakiranje br. 1 osmišljeno je da Vam pomogne u pripremi prve tri injekcije (dani 1, 3 i 5). Upotrijebite **svo** otapalo u štrcaljki da biste otopili prašak lijeka Betaferon u bočici.

Potom uvucite otopinu **sve do oznake na štrcaljki:**

0,25 ml za prve tri injekcije (na dane liječenja 1, 3 i 5).

Odbacite bočicu s preostalom otopinom.

Poštovani bolesniče,

Trostruko pakiranje br. 2 osmišljeno je da Vam pomogne u pripremi sljedeće tri injekcije (dani 7, 9 i 11). Upotrijebite **svo** otapalo u štrcaljki da biste otopili prašak lijeka Betaferon u bočici.

Potom uvucite otopinu **sve do oznake na štrcaljki:**

0,5 ml za injekcije na dane liječenja 7, 9 i 11.

Odbacite bočicu s preostalom otopinom.

Poštovani bolesniče,

Trostruko pakiranje br. 3 osmišljeno je da Vam pomogne u pripremi sljedeće tri injekcije (dani 13, 15 i 17). Upotrijebite **svo** otapalo u štrcaljki da biste otopili prašak lijeka Betaferon u bočici.

Potom uvucite otopinu **sve do oznake na štrcaljki:**

0,75 ml za injekcije na dane liječenja 13, 15 i 17.

Odbacite bočicu s preostalom otopinom.

Poštovani bolesniče,

Trostruko pakiranje br. 4 osmišljeno je da Vam pomogne u pripremi sljedeće tri injekcije (dani 19, 21 i 23). Upotrijebite **svo** otapalo u štrcaljki da biste otopili prašak lijeka Betaferon u bočici.

Potom uvucite otopinu **sve do oznake na štrcaljki:**

1,0 ml za injekcije na dane liječenja 19, 21 i 23.

Odbacite bočicu s preostalom otopinom.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Betaferon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE
PAKIRANJE**

NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI (OTAPALO)

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za pripremu otopine lijeka Betaferon
1,2 ml otopine natrijevog klorida od 5,4 mg/ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI (BETAFERON)

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak za otopinu za injekciju
interferon beta-1b
supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Preporučuje se odmah upotrijebiti nakon pripreme otopine. Dokazana stabilnost otopine u primjeni je 3 sata na 2-8 °C.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

250 µg (8 milijuna IU) po ml nakon pripreme otopine

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Betaferon 250 mikrograma/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju interferon beta-1b

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Betaferon i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Betaferon
 3. Kako primjenjivati Betaferon
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Betaferon
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Dodatak - postupak samoinjiciranja

1. Što je Betaferon i za što se koristi

Što je Betaferon

Betaferon je vrsta lijeka poznata kao interferon koji se koristi za liječenje multiple skleroze. Interferoni su proteini koje proizvodi tijelo te koji pomažu u borbi protiv napada na imunološki sustav kao što su virusne infekcije.

Kako Betaferon djeluje

Multipla skleroza (MS) je dugotrajno stanje koje pogađa središnji živčani sustav (CNS), posebice rad mozga i kralježnične moždine. Kod multiple skleroze upala uništava zaštitnu ovojnicu (zvanu *mijelin*) oko živaca središnjeg živčanog sustava te sprječava njihov normalan rad. To se naziva demijelinizacija.

Nije poznat točan uzrok multiple skleroze. Smatra se da abnormalni odgovor imunološkog sustava organizma ima važnu ulogu u procesu oštećenja središnjeg živčanog sustava.

Oštećenje središnjeg živčanog sustava može se dogoditi tijekom napada multiple skleroze (*relaps*). Može uzrokovati privremenu nesposobnost kao što su poteškoće u hodaњу. Simptomi mogu nestati potpuno ili djelomično.

Pokazalo se da interferon beta-1b mijenja reakciju imunološkog sustava te pomaže smanjiti aktivnost bolesti.

Kako Vam Betaferon pomaže pobijediti bolest

Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na visoki rizik od razvoja multiple skleroze: Pokazalo se da Betaferon odgađa napredak pojave klinički jasne multiple skleroze.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza: Osobe s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom imaju povremene napade ili relapse tijekom kojih se simptomi vidno pogoršavaju. Pokazalo se da Betaferon smanjuje broj napadaja te ih čini manje jakim. Smanjuje broj hospitalizacija uzrokovanih

bolešću te produljuje vrijeme bez relapsa.

Sekundarno progresivna multipla skleroza: U nekim slučajevima osobe s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom primjećuju da su im se simptomi pojačali te da njihova bolest prelazi u drugi oblik, tzv. sekundarno progresivnu multiplu sklerozu. S tim oblikom bolesti osobe imaju znatno više oštećenja bez obzira imaju li relapse ili ne. Betaferon može smanjiti broj i jačinu napadaja te usporiti napredak invalidnosti.

Za što se koristi Betaferon

Betaferon se upotrebljava u bolesnika

- ▶ **koji su iskusili simptome po prvi put što ukazuje na visoki rizik od razvoja multiple skleroze.** Vaš će liječnik prije početka liječenja isključiti sve druge razloge koji bi mogli objasniti te simptome.
- ▶ **koji imaju relapsno remitirajuću multiplu sklerozu s najmanje dva relapsa unutar posljednje dvije godine.**
- ▶ **koji imaju sekundarno progresivnu multiplu sklerozu s aktivnom bolešću koja se očituje relapsima.**

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Betaferon

Nemojte primjenjivati Betaferon

- **ako ste alergični (preosjetljivi)** na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ljudski albumin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
 - **ako trenutačno patite od teške depresije i/ili mislite o samoubojstvu** (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“ i dio 4. „Moguće nuspojave“.)
 - **ako imate tešku bolest jetre** (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“, „Drugi lijekovi i Betaferon“ i dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ▶ **Obavijestite svog liječnika** ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Betaferon:

- **Ako imate monoklonsku gamopatiju.** To je poremećaj imunološkog sustava kod kojeg se u krvi nalaze abnormalni proteini. Problemi s Vašim malim krvnim žilama (*kapilarama*) mogu nastati prilikom uporabe lijekova kao što je Betaferon (*sindrom povećane propusnosti sistemskih kapilara*). To stanje može uzrokovati šok (*kolaps*) te čak biti smrtonosno.
- **Ako ste imali depresiju ili ste depresivni ili ste imali prethodne misli o samoubojstvu.** Vaš će Vas liječnik pomno nadzirati tijekom liječenja. Ako su Vaša depresija i/ili misli o samoubojstvu ozbiljni, liječnik Vam neće propisati Betaferon (pogledajte također „Nemojte primjenjivati Betaferon“).
- **Ako ste ikada imali epileptičke napadaje ili ako uzimate lijekove za liječenje epilepsije (antiepileptike),** Vaš će liječnik pomno nadzirati Vaše liječenje (pogledajte također „Drugi lijekovi i Betaferon“ i dio 4. „Moguće nuspojave“).
- **Ako imate teške probleme s bubrezima,** Vaš liječnik može nadzirati funkciju Vaših bubrega tijekom liječenja.

Vaš liječnik također mora znati sljedeće **dok uzimate Betaferon**:

- **Ako ste osjetili simptome poput svrbeža po cijelom tijelu, oticanja lica i/ili jezika ili iznenadni nedostatak zraka.** To mogu biti simptomi ozbiljne alergijske reakcije (*preosjetljivost*), koja može postati opasna po život.
 - **Ako se osjećate znatno tužnije ili beznadnije nego prije liječenja lijekom Betaferon ili ako Vam se javljaju misli o samoubojstvu.** Ako ste postali deprimirani za vrijeme liječenja lijekom Betaferon možda ćete trebati posebno liječenje, a Vaš će Vas liječnik nadzirati te možda razmotriti prekid liječenja. Ako su Vaša depresija i/ili misli o samoubojstvu ozbiljni, liječnik Vam neće propisati Betaferon (pogledajte također „Nemojte primjenjivati Betaferon“).
 - **Ako primijetite neuobičajene modrice, prekomjerno krvarenje nakon ozljede ili ako Vam se čini da ste postali podložniji zarazama.** To mogu biti simptomi pada broja krvnih stanica ili trombocita u Vašoj krvi (stanice koje pomažu da se krv zgruša). Možda će Vas liječnik dodatno pratiti.
 - **Ako ste izgubili apetit, osjećate se umorno, imate mučninu, opetovano povraćate, posebice ako imate osip po cijelom tijelu, žutu boju kože ili bjeloočnica ili Vam se lako stvaraju modrice.** Ti simptomi mogu ukazivati na probleme s jetrom. Promjene u vrijednostima jetrene funkcije javljaju se u pacijenata koji su liječeni lijekom Betaferon tijekom kliničkih ispitivanja. Što se tiče drugih interferona beta, postoje rijetka izvješća o teškim oštećenjima jetre uključujući slučajeve zatajenja jetre u bolesnika koji uzimaju Betaferon. Najozbiljnija izvješća zabilježena su u bolesnika koji uzimaju druge lijekove ili koji su imali bolesti koje mogu utjecati na jetru (primjerice, zlouporaba alkohola, teška infekcija).
 - **Ako ste iskusili simptome kao što su nepravilni srčani otkucaji, oticanje gležnjeva ili nogu ili nedostatak zraka.** To može ukazivati na bolest srčanog mišića (*kardiomiopatija*) koja se rijetko bilježi u bolesnika koji primjenjuju Betaferon.
 - **Ako ste osjetili bol u trbuhu koja se širi prema leđima i/ili osjećate mučninu ili imate povišenu tjelesnu temperaturu.** To može ukazivati na upalu gušterače (*pankreatitis*), koja je zabilježena s primjenom lijeka Betaferon. To je često povezano s porastom određenih masnoća u krvi (*triglicerida*).
- **Prestanite uzimati Betaferon i odmah obavijestite svog liječnika** ako Vam se dogodi išta od gore navedenog.

Ostale stvari koje morate razmotriti prilikom primjene lijeka Betaferon

- **Morat ćete se podvrgnuti krvnim testovima** da bi se odredio broj Vaših krvnih stanica, učiniti biokemijske pretrage krvi i jetrenih enzima. Krvni testovi obavljaju se **prije početka uzimanja lijeka Betaferon, redovno nakon početka liječenja lijekom Betaferon te povremeno dok ste na terapiji lijekom Betaferon**, čak i ako nemate posebnih simptoma. Ti krvni testovi provodit će se pored ostalih testova koji se inače provode za praćenje multiple skleroze.
- **Ako imate bolest srca, simptomi nalik gripi koji se često javljaju na početku liječenja mogu biti vrlo stresni za Vas.** Betaferon se mora koristiti oprezno, a Vaš će Vas liječnik pratiti zbog mogućeg pogoršanja rada srca, posebice tijekom početka liječenja. Betaferon sam po sebi ne utječe izravno na srce.
- **Bit ćete podvrgnuti provjeri funkcije štitne žlijezde**, redovito ili kad god to liječnik smatra potrebnim iz drugih razloga.
- **Betaferon sadrži ljudski albumin te stoga nosi mogući rizik od prijenosa virusnih bolesti.** Rizik od prijenosa Creutzfeld-Jacobove bolesti (CJD) ne može se isključiti.

- **Tijekom liječenja lijekom Betaferon Vaše tijelo može proizvesti tvari zvane *neutralizirajuća protutijela***, a koja mogu reagirati s lijekom Betaferon (*neutralizirajuća aktivnost*). Još uvijek nije jasno smanjuju li ta neutralizirajuća protutijela djelotvornost liječenja. Neutralizirajuća protutijela ne nastaju u svih bolesnika. Trenutačno nije moguće predvidjeti koji bolesnici pripadaju skupini kod koje se javljaju neutralizirajuća tijela.
- **Tijekom liječenja lijekom Betaferon, mogu se javiti problemi s bubrežima koji mogu smanjiti funkciju bubrega, uključujući stvaranje ožiljaka (*glomeruloskleroza*)**. Vaš liječnik može napraviti testove kako bi provjerio funkciju Vaših bubrega.
- **Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama**. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene lijeka Betaferon. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.
- **Tijekom liječenja mogu se pojaviti bljedilo, žuta boja kože ili mokraća tamne boje, moguće popraćeni neuobičajenom omaglicom, umorom ili nedostatkom zraka**. To mogu biti simptomi raspadanja crvenih krvnih stanica. To se može dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene lijeka Betaferon. Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage. Obavijestite liječnika o drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lijekom Betaferon.

Reakcije na mjestu injiciranja

Tijekom liječenja lijekom Betaferon vjerojatno ćete osjetiti reakcije na mjestu davanja injekcije. Simptomi uključuju crvenilo, oticanje, promjenu boje kože, upalu, bol i preosjetljivost. Infekcija oko mjesta injiciranja te propadanje kože i oštećenje tkiva (*nekroza*) ne bilježe se često. Reakcije na mjestu injiciranja s vremenom postaju manje česte.

Propadanje kože i tkiva na mjestu injiciranja mogu rezultirati stvaranjem ožiljaka. Ako je reakcija jaka, liječnik će možda morati ukloniti strano tijelo i mrtvo tkivo (*obrada rane, tzv. debridman*) te je manje često potrebno presađivanje kože, a cijeljenje može trajati do 6 mjeseci.

Da bi se smanjio rizik od nastanka reakcije na mjestu injiciranja, poput infekcije ili nekroze, morate:

- koristiti sterilnu (*aseptičnu*) tehniku injiciranja,
- mijenjati mjesta injiciranja sa svakom injekcijom (pogledajte Dodatak „Postupak samoinjiciranja“, Dio II u drugom dijelu ove upute).

Reakcije na mjestu injiciranja rjeđe se događaju ako upotrebljavate autoinjektor i izmjenjujete mjesta injiciranja. Vaš liječnik ili medicinska sestra reći će Vam više o toj mogućnosti.

Ako dođe do puknuća kože koje može biti povezano s oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja:

- ▶ **Prekinite injiciranje lijeka Betaferon i porazgovarajte sa svojim liječnikom.**
- ▶ **Ako imate samo jedno bolno mjesto injiciranja (*leziju*) i područje oštećenog tkiva (*nekroza*) nije preveliko, možete nastaviti uzimati Betaferon.**
- ▶ **Ako imate više od jednog bolnog mjesta injiciranja (*višestruke lezije*), morate prestati s primjenom lijeka Betaferon dok Vaša koža ne zacijeli.**

Vaš će liječnik redovito provjeravati način na koji si dajete injekciju, posebice ako ste iskusili reakcije na mjestu injiciranja.

Djeca i adolescenti

Nema provedenih službenih kliničkih ispitivanja u djece i adolescenata.

Međutim, dostupno je nešto podataka za djecu i adolescente u dobi od 12 do 16 godina. Ti podaci pokazuju da je sigurnosni profil u toj dobnoj skupini jednak onome u odraslih kod primjene lijeka Betaferon 8,0 milijuna IU supkutano (potkožno) svakog drugog dana. Nema informacija o primjeni lijeka Betaferon u djece mlađe od 12 godina. Stoga se Betaferon ne smije primjenjivati u toj populaciji.

Drugi lijekovi i Betaferon

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija da bi se otkrilo utječe li Betaferon na druge lijekove ili drugi lijekovi utječu na Betaferon.

Primjena lijeka Betaferon s drugim lijekovima koji mijenjaju odgovor imunološkog sustava se ne preporučuje, osim protuupalnih lijekova zvanih *kortikosteroidi* ili *adrenokortikotropni hormon (ACTH)*.

Betaferon treba upotrebljavati s oprezom s:

- **lijekovima koji trebaju određene sustave jetrenih enzima** (poznatih kao *sustav citokroma P450*) za uklanjanje iz organizma, kao što su primjerice lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije (poput fenitoina).
- **lijekovima koji utječu na stvaranje krvnih stanica.**

Betaferon s hranom i pićem

Betaferon se injicira supkutano (potkožno) tako da se smatra da konzumacija bilo koje hrane ili pića nema učinka na Betaferon.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Ne očekuju se štetni učinci za dojeno novorođenče/dojenče. Betaferon se može primjenjivati za vrijeme dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Betaferon može uzrokovati nuspojave u središnjem živčanom sustavu (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“). Ako ste posebno osjetljivi, to može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Betaferon sadrži manitol, ljudski albumin i natrij

Pomoćne tvari lijeka Betaferon uključuju

- male količine manitola, prirodnog šećera i ljudskog albumina, proteina.
- natrij - ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

Ako znate da ste alergični (*preosjetljivi*) na bilo koju pomoćnu tvar lijeka ili ako postanete alergični, ne smijete upotrebljavati Betaferon.

3. Kako primjenjivati Betaferon

Liječenje lijekom Betaferon treba početi pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Svaki drugi dan (jednom u dva dana) 1,0 ml pripremljene otopine lijeka Betaferon (pogledajte Dodatak „Postupak samoinjiciranja“ u drugom dijelu ove upute) injicirati pod kožu (*supkutano*). Jedan ml sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b.

Kad započnete liječenje lijekom Betaferon, on se najbolje podnosi postupnim povećavanjem doze, primjerice počinjući s 0,25 ml lijeka i potom povećavajući dozu nakon svake treće injekcije prvo do 0,5 ml, a zatim do 0,75 ml i potom konačno do pune doze (1,0 ml) lijeka Betaferon.

Vaš liječnik može odlučiti zajedno s Vama o promjeni vremenskog intervala za povećanje doze, ovisno o nuspojavama koje ste možda iskusili od početka liječenja. Da biste jednostavno povećali dozu tijekom prvih 12 injekcija, možda ćete dobiti posebno **titracijsko pakiranje**, koje sadrži četiri različito obojana pakiranja s posebno označenim štrcaljkama i s detaljnim uputama na zasebnim uvodnim uputama za titracijsko pakiranje.

Priprema injekcije

Prije injiciranja otopinu lijeka Betaferon treba pripremiti iz bočice praška lijeka Betaferon i 1,2 ml tekućine iz napunjene štrcaljke s otapalom. To će učiniti Vaš liječnik ili medicinska sestra ili Vi sami nakon što ste prošli temeljitu obuku. Za detalje o pripremi otopine lijeka Betaferon za injekciju pogledajte Dodatak „Postupak samoinjiciranja“, Dio I.

Detaljne upute za samoinjiciranje lijeka Betaferon pod kožu dostupne su u dijelu IE dodatka „Postupak samoinjiciranja“.

Mjesto injiciranja mora se redovno mijenjati. Pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“ i pridržavajte se uputa u Dijelu II „Rotacija mjesta injiciranja“ i Dijelu III (Bilješke o injiciranju lijeka Betaferon) dodatka „Postupak samoinjiciranja“.

Trajanje liječenja

Zasada nije poznato koliko dugo treba trajati liječenje lijekom Betaferon. **Duljinu liječenja određuje Vaš liječnik skupa s Vama.**

Ako primijenite više lijeka Betaferon nego što ste trebali

Primjena lijeka Betaferon u dozi više puta većoj od preporučene doze za liječenje multiple skleroze nije uzrokovala po život opasne situacije.

- **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako injicirate previše lijeka Betaferon ili ga injicirate prečesto.

Ako ste zaboravili primijeniti Betaferon

Ako ste si zaboravili dati injekciju u odgovarajuće vrijeme učinite to čim se sjetite i potom nastavite sa sljedećom nakon 48 sati.

Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu pojedinačnu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Betaferon

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako prekinete ili želite prekinuti liječenje. Nije poznato da prekid terapije lijekom Betaferon uzrokuje akutne simptome ustezanja.

- U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Betaferon može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Ako neka od nuspojava postane ozbiljna ili primijetite nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, obavijestite o tome svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

- **Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite primjenjivati Betaferon:**
 - ako osjetite simptome kao što su **svrbež po cijelom tijelu, oticanje lica i/ili jezika ili iznenadni nedostatak zraka.**
 - ako se osjećate **primjetno tužnije ili beznadnije nego prije liječenja lijekom Betaferon ili ako Vam se javljaju misli o samoubojstvu.**
 - ako primijetite **neuobičajene modrice, prekomjerno krvarenje nakon ozljede ili Vam se čini da ste podložniji infekcijama.**
 - ako ste **izgubili apetit, osjećate se umorno, imate mučninu, opetovano povraćate, a osobito ako imate svrbež po cijelom tijelu, žutu boju kože ili bjeloočnica ili Vam lako nastaju modrice.**
 - ako osjetite simptome kao što su **nepravilan rad srca, oticanje gležnjeva ili nogu ili nedostatak zraka.**
 - ako osjetite **bol u trbuhu koja se širi u leđa i/ili imate mučninu ili vrućicu.**
- **Odmah obavijestite svog liječnika:**
 - ako imate neke od ovih simptoma: **pjenušavi urin, umor, oticanje, posebice gležnjeva i očnih kapaka te povećanje tjelesne težine**, obzirom da oni mogu biti znakovi mogućih problema s bubrezima.

Na početku liječenja nuspojave su češće, ali obično nestaju s daljnjim liječenjem. Najčešće primijećene nuspojave su:

- **Simptomi nalik gripi** kao što su vrućica, zimica, bolni zglobovi, malaksalost, znojenje, glavobolja ili bolovi u mišićima. Ti se simptomi mogu smanjiti uzimanjem paracetamola ili nesteroidnih protuupalnih lijekova kao što je ibuprofen.
- **Reakcije na mjestu injiciranja.** Simptomi mogu biti crvenilo, oticanje, promjena boje, upala, infekcija, bol, preosjetljivost, oštećenje tkiva (*nekroza*). Pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2 za više informacija o tome što učiniti u slučaju reakcije na mjestu injiciranja. Te se reakcije mogu smanjiti primjenom autoinjektora i izmjenjivanjem mjesta injiciranja. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri da biste saznali više o toj mogućnosti.

Da biste smanjili nuspojave na početku liječenja, liječnik Vas mora staviti na nisku dozu lijeka

Betaferon koju će postupno povećavati (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati Betaferon“).

Sljedeći popis nuspojava temelji se na izvješćima iz kliničkih ispitivanja s lijekom Betaferon i iz nuspojava koje su prijavljene za Betaferon nakon njegova stavljanja na tržište.

► **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika):**

- smanjenje broja **bijelih krvnih stanica (leukocita)**
- **glavobolja**
- poremećaj spavanja (nesanica)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- može doći do porasta specifičnog jetrenog enzima (alanin aminotransferaza ili ALT) (utvrđuje se krvnim pretragama)
- osip
- poremećaj **kože**
- bol u mišićima (*mialgija*)
- ukočenost **mišića** (*hipertonija*)
- bolnost zglobova (*artralgija*)
- neodgovoriv poriv za mokrenjem (*urinarna urgencija*)
- reakcija **na mjestu injiciranja** (uključujući crvenilo, oticanje, promjenu boje kože, upalu, bol, infekciju, alergijske reakcije (preosjetljivost))
- simptomi **nalik gripi**, bol, vrućica, zimica, nakupljanje tekućine u ruci ili nozi (periferni edem), nedostatak/gubitak snage (*astenija*)

► **Često (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika):**

- povećanje **limfnih čvorova** (*limfadenopatija*)
- broj crvenih krvnih stanica može pasti (*anemija*)
- neispravan rad štitne žlijezde (proizvodi premalo hormona) (*hipotireoza*)
- povećanje ili smanjenje tjelesne težine
- smetenost
- abnormalno ubrzani srčani otkucaji (*tahikardija*)
- povišeni **krvni tlak** (*hipertenzija*)
- može doći do porasta specifičnog jetrenog enzima (aspartat aminotransferaza ili AST) (utvrđuje se krvnim pretragama)
- **nedostatak zraka** (*dispneja*)
- crvenkasto-žuti pigment (*bilirubin*) kojeg proizvodi Vaša jetra može rasti (to se utvrđuje krvnim pretragama)
- otečeni i obično dijelovi kože ili sluznice koji svrbe (*urtikarija*)
- svrbež (*pruritus*)
- gubitak kose (*alopecija*)
- menstrualni poremećaji (*menoragija*)
- teško krvarenje iz maternice (*metroragija*), osobito u razdoblju između mjesečnica
- **impotencija**
- propadanje kože i oštećenje tkiva (*nekroza*) na mjestu injiciranja (vidjeti dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“)
- bol u prsnom košu
- malaksalost

► **Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika):**

- pad broja trombocita (stanice koje pomažu da se krv zgruša) (*trombocitopenija*)
- može se povećati određeni tip masnoća (*triglicerida*) u krvi (utvrđuje se krvnim pretragama), pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“
- pokušaj samoubojstva
- promjene raspoloženja
- konvulzije

- može doći do porasta specifičnog jetrenog enzima (*gama glutamiltransferaza*) kojeg proizvodi Vaša jetra (to se utvrđuje krvnim pretragama)
- upala jetre (*hepatitis*)
- promjena boje kože
- problemi s bubrežima, uključujući stvaranje ožiljaka (*glomeruloskleroza*) koji mogu smanjiti funkciju Vaših bubrega

► **Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika):**

- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitičko-uremijski sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam na pretragama može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- ozbiljne alergijske reakcije (*anafilaktičke reakcije*)
- neispravan rad štitne žlijezde (*poremećaji štitne žlijezde*), proizvodi se previše hormona (*hipertireoza*)
- jaki gubitak apetita koji dovodi do gubitka težine (*anoreksija*)
- bolest srčanog mišića (*kardiomiopatija*)
- iznenadni nedostatak zraka (*bronhospazam*)
- upala gušterače (*pankreatitis*), pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“
- jetra ne radi kako treba (oštećenje jetre koje uključuje hepatitis, zatajenje jetre)

► **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):**

- razgradnja crvenih krvnih stanica (*hemolitička anemija*)
- problemi s malim krvnim žilama mogu nastati kada se koriste lijekovi kao što je Betaferon (*sistemska sindrom povećane propusnosti kapilara*)
- **depresija, anksioznost**
- omaglica
- nepravilni, brzi otkucaji srca (*palpitacije*)
- crvenilo i/ili naleti crvenila u licu zbog proširenja krvnih žila (*vazodilatacija*)
- jako suženje krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućna arterijska hipertenzija). Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja lijekom Betaferon
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- osip, crvenilo kože lica, bol u zglobovima, vrućica, slabost i ostale nuspojave uzrokovane lijekom (*lupus eritematosus uzrokovan lijekom*)
- **poremećaj menstruacije**
- znojenje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Betaferon

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.

Nakon pripreme otopinu morate odmah upotrijebiti. Međutim, ako ne možete odmah upotrijebiti otopinu, ona će biti pogodna za primjenu tijekom 3 sata ako ju čuvate na temperaturi od 2 do 8 °C (u hladnjaku).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina sadrži čestice ili je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Betaferon sadrži

Djelatna tvar je interferon beta-1b, 250 mikrograma po mililitru nakon pripreme otopine za primjenu.

Drugi sastojci su

- u prašku: manitol i ljudski albumin,
- u otapalu (otopina natrijevog klorida od 5,4 mg/ml (0,54 % m/V)): natrijev klorid, voda za injekcije.

Betaferon prašak dostupan je u bočici od 3 ml koja sadrži 300 mikrograma (9,6 milijuna IU) interferona beta-1b po bočici. Nakon pripreme otopine jedan mililitar sadrži 250 mikrograma (8,0 milijuna IU) interferona beta-1b.

Otapalo za Betaferon dostupno je u napunjenoj štrcaljki od 2,25 ml i sadrži 1,2 ml otopine natrijevog klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/V).

Kako Betaferon izgleda i sadržaj pakiranja

Betaferon je sterilni, bijeli do bjelkasti prašak za otopinu za injekciju. Betaferon je dostupan u pakiranjima od:

- višestruko pakiranje s 5 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- višestruko pakiranje s 12 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- višestruko pakiranje s 14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- višestruko pakiranje s 15 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 2 mjeseca s 2x14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 3 mjeseca s 3x15 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- pakiranje za 3 mjeseca s 3x14 pojedinačnih pakiranja od kojih svako sadrži 1 bočicu s praškom, 1 napunjenu štrcaljku s otapalom, 1 nastavak za bočicu s iglom, 2 tupfera natopljena alkoholom ili
- titracijsko pakiranje za prvih 12 injekcija sadrži 4 trostruka pakiranja, a svako od njih sadrži 3 bočice s praškom; 3 napunjene štrcaljke s otapalom te 3 nastavka za bočice s iglom i 6 tupfera natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Dodatak: POSTUPAK SAMOINJICIRANJA

Liječnik Vam je propisao Betaferon za liječenje multiple skleroze. Najbolje ćete podnijeti Betaferon u početku terapije ako krenete s malom dozom lijeka koju postupno povećavate do pune standardne doze (pogledajte prvi dio ove upute, dio 3. „Kako primjenjivati Betaferon“). Da biste jednostavno povećali dozu tijekom prvih 12 injekcija, možda ćete dobiti posebno titracijsko pakiranje, koji sadrži četiri različito obojana pakiranja s posebno označenim štrcaljkama i s detaljnim uputama na zasebnim uvodnim uputama za titracijsko pakiranje. Štrcaljke u tom titracijskom pakiranju označene su prema odgovarajućim dozama (0,25, 0,5, 0,75 ili 1,0 ml).

Sljedeće upute i slike pojašnjavaju kako ćete samostalno pripremiti Betaferon za injekciju i kako ga samostalno injicirati. Molimo pažljivo pročitajte upute i pridržavajte ih se korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pomoći će Vam da naučite postupak samoinjiciranja. Ne pokušavajte sami primijeniti lijek dok niste sigurni da ste razumjeli kako pripremiti otopinu injekcije i kako si je sami dati.

DIO I: UPUTE KORAK PO KORAK

Upute uključuju sljedeće glavne korake:

- A) Opći savjet**
- B) Priprema za injiciranje**
- C) Priprema otopine za injekciju, korak po korak**
- D) Uvlačenje otopine u injekciju**
- E) Priprema injekcije**
- F) Brzi pregled procesa**

A) Opći savjet

► Dobro se pripremite za početak!

Otkrit ćete da ovaj postupak unutar nekoliko tjedana liječenja postaje dio Vaše svakodnevnice. U početku će Vam možda pomoći sljedeće:

- Nađite prikladno stalno mjesto za čuvanje injekcija lijeka Betaferon i ostalog potrebnog pribora izvan pogleda i dohvata djece na mjestu gdje ćete ih lako naći.
- Za pojedinosti u vezi s čuvanjem pogledajte dio 5. „Kako čuvati Betaferon“ ove upute o lijeku.
- Pokušajte si davati injekciju svaki put u isto vrijeme dana. Tako ćete lakše zapamtiti vrijeme injiciranja te odvojiti vrijeme kad Vas nitko neće prekidati.
- Pripremite svaku dozu samo kad ste spremni za injekciju. Nakon miješanja lijeka Betaferon trebate odmah primijeniti injekciju (ako se Betaferon ne iskoristi odmah, pogledajte dio 5. „Kako čuvati Betaferon“ u prvom dijelu upute o lijeku).

► Važne stvari koje morate zapamtiti

- Budite dosljedni – primjenjujte Betaferon kao što je opisano u dijelu 3 „Kako primjenjivati Betaferon“ u prvom dijelu upute o lijeku. Uvijek provjerite dozu koju primjenjujete.
- Držite štrcaljke i otpadni materijal izvan pogleda i dohvata djece; zaključajte ih ukoliko je to moguće.
- Nikada ne upotrebljavajte ponovno igle i štrcaljke.
- Uvijek upotrebljavajte sterilne (*aseptičke*) tehnike injiciranja koje su opisane u nastavku.
- Uvijek odlažite iskorištene štrcaljke u odgovarajuću posudu za otpad.

B) Priprema za injiciranje

► Odabir mjesta injiciranja

Prije pripreve injekcije odlučite se za mjesto injiciranja. Betaferon trebate injicirati u masno tkivo između kože i mišića (tj. supkutano, otprilike 8 do 12 mm pod kožu). Najbolja mjesta za injiciranje su tamo gdje je koža opuštena i mekana te daleko od zglobova, živaca, kostiju, na primjer područje trbuha, rame, natkoljenica ili stražnjica.

Važno: Izbjegavajte dijelove tijela na kojima osjećate izbočine, kvрге, tvrde čvorove, bol ili dijelove tijela koji su izgubili boju, koji su mlohavi, imaju kraste, ili oštećenja kože. Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o ovim ili drugim Vama neuobičajenim stanjima.

Kod svake injekcije rotirajte mjesto injiciranja. Ako je neka područja teško dosegnuti, možda će Vam prilikom injiciranja trebati pomoć člana obitelji ili prijatelja. Ako slijedite redoslijed opisan na kraju Dodatka (pogledajte Dio II, „Rotiranje mjesta injiciranja“), na mjesto prvog injiciranja vratit ćete se nakon 8 injekcija (16 dana). To će svakom mjestu injiciranja dati priliku da se potpuno oporavi prije nove injekcije.

Molimo pogledajte raspored rotacije na kraju upute za samoinjiciranje kako biste naučili kako valja izabrati mjesto injiciranja. Također je uključen i primjer bilježenja podataka o injiciranju (pogledajte u dodatku Dio III). Tako biste trebali dobiti uvid kako možete bilježiti podatke o mjestu i datumu injiciranja.

► Provjera sadržaja pakiranja

U pakiranju lijeka Betaferon naći ćete:

- 1 bočicu lijeka Betaferon (s praškom za otopinu i injekciju),
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom za Betaferon prašak (otopina natrijevog klorida od 5,4 mg/ml (0,54 % m/V)),
- 1 nastavak za bočicu s prethodno pričvršćenom iglom,
- 2 tupfera natopljena alkoholom.

Pored toga, trebate posudu za otpad za iskorištene štrcaljke i igle.

Za dezinfekciju kože upotrijebite odgovarajući dezinficijens.

Ako imate titracijsko pakiranje lijeka Betaferon u njemu ćete naći četiri različito obojana i numerirana pakiranja od kojih svako sadrži:

- 3 bočice lijeka Betaferon (s praškom za otopinu i injekciju):
- 3 napunjene štrcaljke s otapalom za Betaferon prašak (otopina natrijevog klorida (5,4 mg/ml (0,54 % m/V))),
- 3 nastavka za bočicu s prethodno pričvršćenom iglom,
- 6 tupfera natopljenih alkoholom.

Pored toga trebate posudu za otpad za iskorištene štrcaljke i igle. Za dezinfekciju kože upotrijebite odgovarajući dezinficijens.

Počnite sa **žutim trostrukim pakiranjem 1** koje sadrži 3 štrcaljke s oznakom od 0,25 ml, za dane liječenja 1, 3 i 5.

Potom nastavite s **crvenim trostrukim pakiranjem 2** koje sadrži 3 štrcaljke s oznakom od 0,5 ml, za dane liječenja 7, 9 i 11.

Nastavite sa **zelenim trostrukim pakiranjem 3** koje sadrži 3 štrcaljke s oznakom od 0,75 ml, za dane liječenja 13, 15 i 17.

Potom nastavite s **plavim trostrukim pakiranjem 4** koje sadrži 3 štrcaljke s oznakom od 0,25, 0,50, 0,75 i 1,0 ml, za dane liječenja 19, 21 i 23.

C) Priprema otopine za injekciju, korak po korak



1 - Temeljito operite ruke sapunom i vodom prije početka tog procesa.



2 - Otvorite bočicu lijeka Betaferon i stavite ju na stol. Najbolje je upotrijebiti palac umjesto nokta jer se može slomiti.



3 - Obrišite vrh bočice tupferom natopljenim alkoholom pomičući tupfer u samo jednom smjeru. Ostavite tupfer na vrhu bočice.



4 - Otvorite blister-pakiranje koje sadrži nastavak za bočicu, ali ne vadite nastavak van.

Nemojte vaditi nastavak za bočicu iz blister-pakiranja u ovom koraku.

Ne dodirujte nastavak za bočicu. Tako ćete ga održati sterilnim.



5 - Prije pričvršćivanja nastavka uklonite i bacite alkoholni tupfer te položite bočicu na ravnu površinu.

6 - Držite blister-pakiranje na vanjskom dijelu i položite ga na vrh bočice. Čvrsto ga gurnite prema dolje sve dok ne osjetite da je škljocnuo na mjesto na bočici.



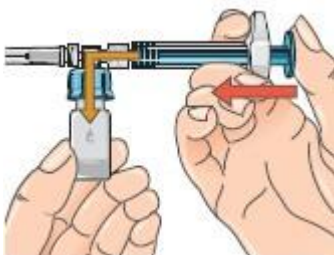
7 - Uklonite blister-pakiranje s nastavka za bočicu pridržavajući rubove blistera. Sad ste spremni pričvrstiti napunjenu štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu.



8 – Uzmite štrcaljku. Provjerite je li zatvarač s narančastim vrhom čvrsto pričvršćen na štrcaljku s otapalom.
Uklonite zatvarač s vrha odvrtnjem. Odbacite kapicu za vrh.



9 – Spojite štrcaljku na otvor sa strane nastavka za bočicu umetanjem kraja štrcaljke i pažljivim zatezanjem u smjeru kazaljke na satu pokretima "gurni i odvrni" (vidi strelicu). To stvara sklop štrcaljke.



10 – Držite sklop štrcaljke na dnu bočice. Lagano pogurajte klip štrcaljke cijelu duljinu da biste prebacili sav volumen otapala u bočicu. Oslobodite klip koji se može vratiti na svoj prvobitni položaj. To je također primjenjivo na titracijsko pakiranje.



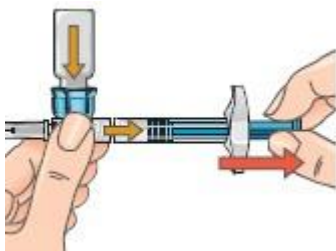
11 – S još uvijek pričvršćenim sklopom štrcaljke okrećite blago bočicu da biste u potpunosti otopili suhi prašak lijeka Betaferon.

Ne tresite bočicu.



12 – Pažljivo pregledajte otopinu. Treba biti bistra i bez čestica. Ako je otopina promijenila boju ili sadrži čestice, odbacite ju i počnite ponovno s novim pojedinačnim pakiranjem. Ako je prisutna pjena – što se može dogoditi ako se bočica tresе ili okreće presnažno – ostavite bočicu sa strane sve dok se pjena ne slegne.

D) Uvlačenje otopine u injekciju



13 – Ako se klip pomaknuo nazad u svoj prvobitni položaj, ponovno ga gurnite i držite na mjestu. Za pripremu svoje injekcije preokrenite sklop tako da je bočica na vrhu, a strana zatvarača pokazuje prema dolje. Na taj način omogućavate protok tekućine prema dolje u štrcaljku.

Držite štrcaljku u vodoravnom položaju.

Polako povucite klip nazad da biste izvukli svu otopinu iz bočice u štrcaljku.

S titracijskim pakiranjem povucite otopinu **samo do oznake na štrcaljki:**

0,25 ml za prve tri injekcije (na dane 1, 3 i 5), **ili**

0,5 ml za injekcije na dane liječenja 7, 9 i 11, **ili**

0,75 ml za injekcije na dane liječenja 13, 15 i 17.

Bacite bočicu s preostalom otopinom.

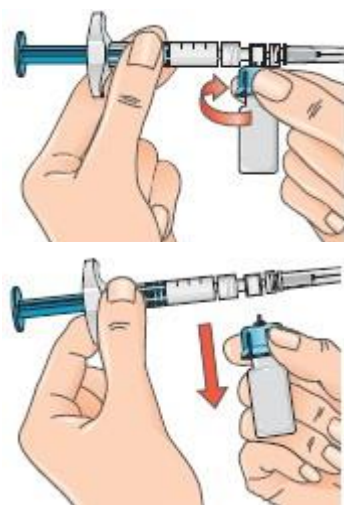
Od dana 19 ubrizgavajte **punu dozu od 1,0 ml.**



14 – Nakon uvlačenja otopine okrenite sklop štrcaljke tako da je igla usmjerena prema gore. To omogućava da se mjehurići zraka podižu na vrh otopine.

15 - Uklonite mjehuriće zraka laganim tapkanjem štrcaljke te guranjem klipa na oznaku za 1 ml ili do volumena kojeg je propisao Vaš liječnik. Ako injicirate manje od 1 ml s titracijskim pakiranjem možda neće biti mjehurića zraka, no tijekom injiciranja pune doze mogu se pojaviti neki mjehurići zraka. Uklonite ih blagim tapkanjem štrcaljke i guranjem klipa do odgovarajuće oznake na štrcaljki.

Ako previše otopine ulazi u bočicu skupa s mjehurićima zraka, položite štrcaljku u vodoravni položaj (pogledajte sliku 13) te povucite klip malo nazad da biste uvukli otopinu nazad u bočicu.



16 – Potom držite nastavak plave bočice s pričvršćenom bočicom i uklonite ga sa štrcaljke okretanjem i potom povlačenjem prema dolje, dalje od štrcaljke.

Prilikom uklanjanja držite samo plavi plastični nastavak. Držite štrcaljku u vodoravnom položaju, a bočicu ispod štrcaljke.

Uklanjanje bočice i nastavka sa štrcaljke osigurava istjecanje otopine iz igle prilikom injiciranja.

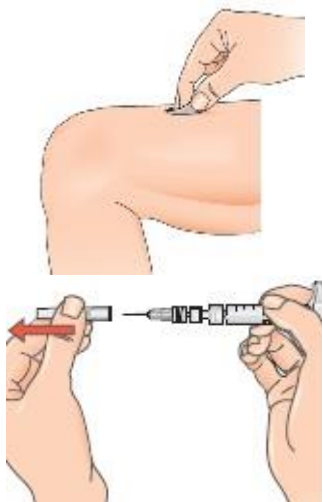
17 – Odložite bočicu i preostali neiskorišteni dio otopine u posudu za otpad

18 – Sad ste spremni za injiciranje.

Ako iz bilo kojeg razloga niste u mogućnosti odmah injicirati Betaferon, možete pripremljenu otopinu u štrcaljki čuvati u hladnjaku do tri sata prije primjene. Ne zamrzavajte otopinu i nemojte čekati dulje od 3 sata na injiciranje. Ako je prošlo više od 3 sata, odbacite pripremljenu otopinu lijeka Betaferon i pripremite novu injekciju. Prije primjene otopinu ugrijte rukama da biste izbjegli bol.

E) Priprema injekcije

1 – Odaberite područje injiciranja (pogledajte savjet na početku dijagrama na kraju ovog Dodatka) te zabilježite mjesto u svojim bilješkama o primjeni injekcije.



2 – Upotrijebite tupfer natopljen alkoholom da biste obrisali kožu na mjestu injiciranja. Neka se koža osuši na zraku. Bacite tupfer. Za dezinfekciju kože upotrijebite odgovarajući dezinficijens.



3 – Uklonite zatvarač s igle povlačenjem umjesto okretanjem.



4 – Lagano uhvatite kožu oko dezinficiranog mjesta injiciranja (da biste ju blago podigli).

5 – Držeći štrcaljku kao olovku ili pikado strelicu gurnite iglu ravno u kožu pod kutom od 90° brzim i čvrstim pokretom. Ne zaboravite: Betaferon se također može primijeniti s autoinjektorom.

6 – Injicirajte lijek polaganim, ravnomjernim guranjem klipa. (Gurnite klip do kraja sve dok se štrcaljka ne isprazni).

7 – Odbacite štrcaljku u posudu za otpad.

F) Brzi pregled procesa

- Izvadite potreban pribor za jednu injekciju
- Pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu
- Spojite štrcaljku na nastavak za bočicu
- Gurnite klip štrcaljke da biste prebacili sav volumen otopala u bočicu
- Preokrenite sklop štrcaljke i uvucite propisanu količinu otopine
- Maknite bočicu sa štrcaljke—sad ste spremni za injiciranje.

NAPOMENA: Injekciju treba primijeniti odmah nakon miješanja (ako odgodite primjenu injekcije, pohranite otopinu u hladnjak te ju injicirajte u roku od 3 sata). Ne zamrzavati.

DIO II: ROTIRANJE MJESTA INJICIRANJA

Morate odabrati novo mjesto za svaku injekciju da biste omogućili da se područje oporavi te pomogli spriječiti infekciju. Savjet o tome koje dijelove tijela odabrati za injiciranje dan je u prvom dijelu ovog Dodatka. Dobro je odabrati mjesto injiciranja prije same pripreve injekcije. Raspored prikazan na donjem dijagramu pomoći će Vam u odgovarajućoj promjeni mjesta injiciranja. Primjerice dajte prvu injekciju na desnu stranu trbuha, a potom odaberite lijevu stranu za drugu injekciju; zatim se pomaknite na desno bedro za treću injekciju i tako sve kroz dijagram dok niste iskoristili sva prikladna područja. Zabilježite gdje ste si i kada dali posljednju injekciju. Jedan je od načina kako to možete raditi na priloženom predlošku za bilješke o injiciranju.

Pridržavanjem ovog rasporeda vraćate se na područje gdje ste dali prvu injekciju (primjerice na desnoj strani trbuha) nakon 8 injekcija (16 dana). To se naziva rotacijski ciklus. Na našem oglednom rasporedu svako je područje podijeljeno u 6 područja injiciranja (što ukupno čini 48 mjesta za injiciranje), lijevi i desni gornji, srednji i donji dio svakog područja. Ako se vraćate na područje nakon jednog ciklusa rotacije odaberite najdalje mjesto injiciranja unutar tog područja. Ako je područje bolno, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o odabiru drugog područja za injiciranje.

Raspored rotiranja:

Kako bismo Vam pomogli da pravilno rotirate mjesta injiciranja, preporučujemo da vodite bilješke o datumu i mjestu injiciranja. Možete koristiti sljedeći raspored rotiranja.

Naizmjenično prođite kroz svaki ciklus. Svaki ciklus sastoji se od 8 injekcija (16 dana) koje se naizmjenično daju od područja 1 do područja 8. Pridržavanjem ovog slijeda svakom ćete području omogućiti oporavak prije davanja druge injekcije.

Rotacijski ciklus 1: Gornji lijevi dio svakog područja

Rotacijski ciklus 2: Donji desni dio svakog područja

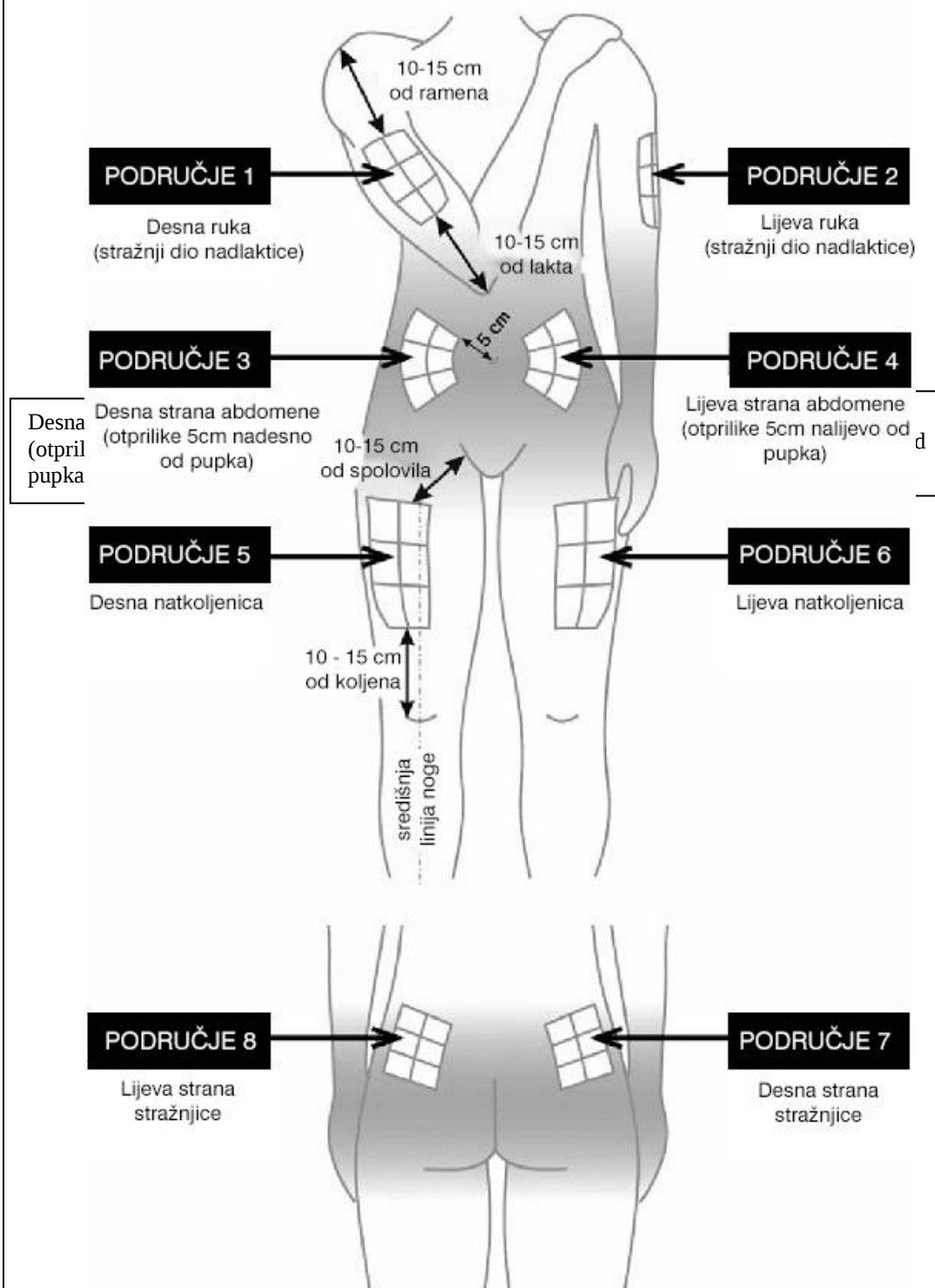
Rotacijski ciklus 3: Srednji lijevi dio svakog područja

Rotacijski ciklus 4: Gornji desni dio svakog područja

Rotacijski ciklus 5: Donji lijevi dio svakog područja

Rotacijski ciklus 6: Srednji desni dio svakog područja

RASPORED ROTIRANJA



DIO III: BILJEŠKE O INJICIRANJU LIJEKA BETAFERON

Upute o praćenju mjesta injiciranja i datuma injiciranja

- Odaberite mjesto injiciranja za svoju prvu injekciju.
- Obrišite mjesto injiciranja s tupferom natopljenim alkoholom i pustite da se osuši.
- Nakon injiciranja unesite mjesto i datum injiciranja u tablicu praćenja injiciranja (pogledajte primjer: „Vođenje bilješki o mjestu i datumu injiciranja“).

PRIMJER VOĐENJA BILJEŠKI O INJICIRANJU

Vođenje bilješki o mjestu i datumu injiciranja

The diagram illustrates various injection sites on a human body with handwritten dates and distance measurements:

- Desna ruka (Right arm):**
 - 10-15 cm od ramena: 04/12
 - 10-15 cm od lakta: 20/12
- Lijeva ruka (Left arm):**
 - 10-15 cm od lakta: 06/12
- Desna strana abdomena (Right side of abdomen):**
 - 5 cm: 08/12
- Lijeva strana abdomena (Left side of abdomen):**
 - 10/12
- Desna natkoljenica (Right thigh):**
 - 10-15 cm od spolovila: 12/12
 - 10-15 cm od koljena: 12/12
- Lijeva natkoljenica (Left thigh):**
 - 14/12
- Lijeva strana stražnjice (Left side of buttock):**
 - 18/12
- Desna strana stražnjice (Right side of buttock):**
 - 16/12

Additional labels on the diagram include "središnja linija noge" (midline of the leg) and "10-15 cm od ramena" (10-15 cm from shoulder).

Odvojeni dodatak: UVODNA UPUTAZA TITRACIJSKO PAKIRANJE

Liječnik Vam je propisao Betaferon za liječenje multiple skleroze. Najbolje ćete podnijeti Betaferon u početku terapije ako krenete s malom dozom lijeka koju postupno povećavate do pune standardne doze (pogledajte prvi dio ove upute, dio 3. „Kako primjenjivati Betaferon“). Štrcaljke u tom titracijskom pakiranju označene su odgovarajućim dozama (0,25, 0,5, 0,75 ili 1,0 ml).

► Provjera sadržaja pakiranja

U titracijskom pakiranju lijeka Betaferon naći ćete 4 različito obojena i numerirana trostruka pakiranja, od kojih svako sadrži:

- 3 bočice lijeka Betaferon (s praškom za otopinu za injekciju);
- 3 napunjene štrcaljke s otapalom za Betaferon prašak (otopina natrijevog klorida od 5,4 mg/ml (0,54 % m/V)),
- 3 nastavka za bočicu s prethodno pričvršćenom iglom,
- 6 tupfera natopljenih alkoholom

Svako trostruko pakiranje sadrži štrcaljke koje su potrebne za pripravu svake doze. Štrcaljke imaju posebnu oznaku za tu dozu. Pridržavajte se detalja u donjim uputama za primjenu. Za svaki korak titracije upotrijebite potpunu količinu otapala za pripremu otopine za injekciju iz praška lijeka Betaferon, a potom uvucite potrebnu dozu u štrcaljku.

Počnite sa **žutim trostrukim pakiranjem** koje je jasno označeno s „1“ na gornjoj desnoj strani kutije. Prvo trostruko pakiranje treba upotrijebiti za dane liječenja 1, 3 i 5. Sadrži posebno označene štrcaljke s oznakom za **0,25 ml**. To će vam pomoći injicirati samo potrebnu dozu.

Nakon dovršetka žutog pakiranja počnite upotrebljavati **crveno trostruko pakiranje** koje je jasno označeno brojem „2“ na gornjoj desnoj strani kutije. Ovo drugo trostruko pakiranje treba upotrijebiti za dane liječenja 7, 9 i 11. Sadrži posebno označene štrcaljke s oznakom za **0,50 ml**. To će vam pomoći injicirati samo potrebnu dozu.

Nakon dovršetka crvenog pakiranja počnite upotrebljavati **zeleno trostruko pakiranje** koje je jasno označeno brojem „3“ na gornjoj desnoj strani kutije. Ovo treće trostruko pakiranje treba upotrijebiti za dane liječenja 13, 15 i 17. Sadrži posebno označene štrcaljke s oznakom za **0,75 ml**. To će vam pomoći injicirati samo potrebnu dozu.

Nakon dovršetka zelenog pakiranja počnite upotrebljavati **plavo trostruko pakiranje** koje je jasno označeno brojem „4“ na gornjoj desnoj strani kutije. Posljednje trostruko pakiranje treba upotrijebiti za dane liječenja 19, 21 i 23. Sadrži štrcaljke s oznakama **0,25, 0,50, 0,75 i 1,0 ml**. S trostrukim pakiranjem „4“ možete injicirati punu dozu od 1,0 ml.

Za opis pripreme i uporabe praška lijeka Betaferon molimo pogledajte dio 3 „Kako primjenjivati Betaferon“ u prvom dijelu upute o lijeku i Dodatak „Postupak samoinjiciranja“ u drugom dijelu upute o lijeku.

Pored toga trebate posudu za otpad za iskorištene štrcaljke i igle.