VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Raðbrigði af interferóni beta-1b* 250 míkrógrömm (8,0 milljón alþjóðlegar einingar) á hvern ml eftir blöndun.

Betaferon inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 milljón a.e.) af raðbrigði af interferóni beta-1b í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

*Framleitt með erfðatæknilegum aðferðum úr stofni af *Escherichia coli*.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Sæfður hvítur til beinhvítur stofn.

4. KLÍNISKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Betaferon er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum sem hafa orðið fyrir mergslíðursviptingu einu sinni með virkri bólgumyndun, ef hún er svo alvarlega að barksteragjöf í æð er réttlætanleg, ef önnur sjúkdómsgreining hefur verið útilokuð og þeir teljast eiga mikla hættu á að fá staðfestanMS sjúkdóm (sjá kafla 5.1).
- sjúklingum með MS sjúkdóm með köstum og bata á milli (relapsing remitting MS) og tveimur eða fleiri köstum síðastliðin tvö ár.
- sjúklingum með síversnandi MS sjúkdóm (secondary progressive MS) með virkum sjúkdómi, sem sést með köstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um meðferð með Betaferon skal vera í höndum læknis með reynslu í meðferð á sjúkdómnum.

<u>Skammtar</u>

Fullorðnir
Ráðlagður skammtur af Betaferon, er 250 míkrógrömm (8,0 milljón alþjóðlegar einingar) sem jafngildir 1 ml af tilbúinni lausn (sjá kafla 6.6) sem gefinn er undir húð annan hvorn dag.

Börn
Engar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Samt sem áður gefa takmörkuð birt gögn til kynna að öryggi hjá unglingum frá 12 til 16 ára sem fengu Betaferon 8,0 milljón a.e. undir húð annan hvern dag sé svipað því sem sést hjá fullorðnum. Betaferon hefur ekki verið rannsakað hjá börnum undir 12 ára aldri. Betaferon er því ekki ætlað fyrir þennan aldurshóp.

Venjulega er mælt með að fundinn sé hæfilegur skammtur með aðlögunartíma í upphafi meðferðar.

Sjúklingar ættu að fá 62,5 míkrógrömm (0,25 ml) undir húð annan hvern dag til að byrja með og auka skyldi svo skammtinn hægt og rólega í 250 míkrógrömm (1,0 ml) annan hvern dag (sjá töflu A). Breyta má aðlögunartímanum ef verulegar aukaverkanir koma fram. Til að ná fram nægilegri virkni þarf að gefa 250 míkrógramma (1,0 ml) skammt annan hvern dag

Aðlögunarpakki með fjórum þreföldum pakkningum er fáanlegur til notkunar á aðlögunartímanum og til upphafsmeðferðar sjúklingsins með Betaferon. Pakkinn inniheldur það sem sjúklingurinn þarf fyrir fyrstu 12 inndælingarnar. Þreföldu pakkningarnar eru merktar í mismunandi lit (sjá kafla 6.5).

Tafla A: áætlun skammtaaðlögunartíma*

meðferðardagur	skammtur	magn
1, 3, 5	62,5 míkrógrömm	0,25 ml
7, 9, 11	125 míkrógrömm	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 míkrógrömm	0,75 ml
19, 21, 23 o.s.frv.	250 míkrógrömm	1,0 ml

* Aðlögunartímanum má breyta ef verulegar aukaverkanir koma fram.

Ákjósanlegasta skömmtun er þó ekki að fullu þekkt.

Sem stendur er ekki vitað hversu lengi skal meðhöndla sjúklinginn. Til staðar eru eftirlitsupplýsingar við klínískar meðferðarrannsóknir með samanburðarhóp fyrir sjúklinga með MS-sjúkdóm, sem lýsir sér í ýmist köstum eða bata, í allt að 5 ár og fyrir sjúklinga með síðágengan MS-sjúkdóm í allt að 3 ár. Sýnt hefur verið fram á virkni við MS sjúkdómi sem lýsir sér í ýmist köstum eða bata, fyrstu 2 árin. Þau gögn sem eru til staðar fyrir þjú ár til viðbótar benda til þess að Betaferon haldi lækningalegu notagildi yfir allan tímann.
Hjá sjúklingum með stakt klínískt tilfelli sem bendir til MS sjúkdóms seinkaði framrás yfir í klínískt staðfestan MS-sjúkdóm marktækt á fimm ára tímabili.

Ekki er mælt með meðferð á sjúklingum með MS-sjúkdóm sem lýsir sér með köstum og bata á milli sem hafa fengið færri en 2 köst á síðastliðnum 2 árum eða hjá sjúklingum með síversnandi MS sem hafa ekki haft virkan sjúkdóm síðastliðin 2 ár.

Ef sjúklingurinn svarar ekki meðferðinni, t.d. ef stöðug versnun á EDSS-kvarða (Expanded Disability Status Scale) á sér stað í 6 mánuði eða ef nauðsynlegt reynist að gefa meðferðarkúra með ACTH eða barksterum oftar en þrisvar sinnum á árstímabili, þrátt fyrir meðhöndlun með Betaferon, skal hætta meðferðinni með Betaferon.

Lyfjagjöf

Til inndælingar undir húð.
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferóni beta, manna albúmíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).
- Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki
Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmiskerfiskvillar
Notkun frumuboðefna við meðferð sjúklinga með einstofna gammagalla hefur verið tengd þróun háræðalekaheilkenna í líkamanum með einkennum sem líkjast losti og enda með dauða.

Meltingarfærakvillar
Í mjög sjaldgæfum tilfellum greindist brisbólga við Betaferon-notkun, oft samfara háum styrk þríglýseríða í blóði.

Taugakerfiskvillar
Gefa ætti Betaferon með varúð handa sjúklingum með þunglyndi eða sögu um slíkt, sérstaklega þeim sem eru með sögu um sjálfsvíghugleiðingar (sjá kafla 4.3). Þunglyndi og sjálfsvígshugleiðingar finnast oftar hjá einstaklingum með MS sjúkdóm og í tengslum við interferón notkun. Sjúklingum sem fá Betaferon skal ráðlagt að greina lækni sem ávísar lyfinu strax frá öllum einkennum um þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem verða þunglyndir við meðferð á Betaferon og þeir meðhöndlaðir eins og við á. Íhuga skal að hætta meðferð með Betaferon (sjá einnig kafla 4.3 og 4.8).

Gefa skal Betaferon með varúð handa sjúklingum með sögu um krampa og handa þeim sem eru á flogaveikilyfjum, sérstaklega ef flogaveikin er ekki vel stýrt með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Þetta lyf inniheldur manna albúmín og því er fyrir hendi gífurlega fjarlægur möguleiki á að það beri veirusjúkdóma. Einnig er ekki hægt að útiloka að lyfið geti borið Creutzfeld-Jacob veiki.

Rannsóknarstofupróf
Mælt er með að framkvæmd séu skjaldkirtilspróf reglulega hjá sjúklingum með sögu um truflanir á starfsemi skjaldkirtils eða sem hafa klíníska ábendingu.

Til viðbótar við þeim prófum sem venjulega þarf við eftirlit sjúklinga með MS-sjúkdóm er mælt með heildarblóðprófum á deilitalningu hvítra blóðkorna, blóðflagna og blóðefnafræði, þar á meðal lifrarprófa (t.d. ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) og Gamma-GT), áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili eftir að Betaferon-meðferð er hafin og svo eftir að klínísk sjúkdómseinkenni eru ekki lengur til staðar.

Hugsanlega þarf að fylgjast náið með sjúklingum með blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð (stök einkenni eða sambland einkenna) hvað varðar heildarblóðkornatölu, deilitalningu og blóðflagnatölur. Fylgjast skal náið með hita og sýkingareinkennum hjá sjúklingum sem fá hlutleysiskyrningafæð. Greint hefur verið frá blóðflagnafæð þar sem blóðflagnatala lækkaði gífurlega mikið.

Lifrar- og gallkvillar
Í klínískum rannsóknum á Betaferon voru mjög algengar einkennalausar transamínasa hækkanir í blóði. Í flestum tilfellum voru þær vægar og gengu til baka. Líkt og fyrir önnur beta interferón hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf tilvik af alvarlegum lifraskemmdum, þar með talin lifrabilun, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Betaferon. Alvarlegustu tilfellin áttu sér oft stað hjá sjúklingum sem fengu önnur lyf eða efni sem þekkt eru fyrir tengsl við lifrarskemmdir eða ef um er að ræða sjúklegt ástand (t.d. illkynja sjúkdóm með meinvörpum, alvarlega sýkingu og blóðeitrun, misnotkun alkóhóls).

Fylgjast ætti með einkennum um lifrarskemmdir hjá sjúklingum. Ef hækkun á transamínasa í blóði kemur fram, þarf að fylgjast vel með sjúklingnum. Íhuga skal hvort hætta þurfi á Betaferon, ef magnið hækkar marktækt eða er tengt klínískum einkennum eins og gulu. Eftir að lifrarensím eru komin í eðlilegt horf, má íhuga að hefja meðferðina aftur með viðeigandi áframhaldandi athugunum á lifrarstarfsemi ef klíniskar vísbendingar fyrir lifrarskemmdum eru ekki til staðar.

Nýrna- og þvagfærakvillar
Gæta skal varúðar og fylgjast náið með sjúklingum með alvarlega nýrnabilun ef þeim er gefið interferón beta.

Nýrungaheilkenni
Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ.á.m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðra-meinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrnahnoðra-bólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrnahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Betaferon.

Hjartakvillar
Einnig skal gæta varúðar við notkun Betaferon hjá sjúklingum sem þjást af fyrri hjartakvillum. Fylgjast skal með hvort einkenni hjá sjúklingum með alvarlega hjartakvilla eins og hjartabilun, kransæðasjúkdóm eða hjartsláttartruflun versni, sérstaklega í upphafi Betaferon-meðferðar.
Þótt ekki sé vitað til þess að Betaferon hafi bein eituráhrif á hjarta, þá geta flensulík einkenni sem tengjast beta interferónum valdið streitu hjá sjúklingum með meiriháttar hjartasjúkdóma. Eftir að lyfið kom á markað var örsjaldan greint frá því að einkenni sjúklinga með alvarlega hjartasjúkdóma hefðu tímabundið versnað þegar Betaferon-meðferð hófst.

Mjög sjaldgæft er að tilkynnt hafi verið um hjartavöðvakvilla. Ef slíkur kvilli kemur upp og grunur leikur á að Betaferon tengist honum skal hætta meðferð.

Segaöræðakvilli og rauðalosblóðleysi
Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi.
Auk þess hefur verið tilkynnt um tilvik rauðalosblóðleysis sem ekki tengdust segaöræðakvilla, þ.m.t. ónæmismiðlað rauðalosblóðleysi (immune haemolytic anaemia), við notkun lyfja sem innihalda interferón beta. Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg og banvæn tilvik. Tilkynnt hefur verið um tilvik segaöræðakvilla og/eða rauðalosblóðleysis á ýmsum tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð með interferón beta er hafin. Greining á segaöræðakvilla og/eða rauðalosblóðleysi þar sem grunur leikur á tengslum við Betaferon krefst tafarlausrar meðferðar (ef um segaöræðakvilla er að ræða skal íhuga blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Betaferon.

Ofnæmisviðbrögð
Alvarlega ofnæmisviðbrögð (mjög sjaldgæf bráðaeinkenni eins og berkjukrampi, bráðaofnæmi og ofsakláði) eru hugsanleg. Ef ofnæmisviðbrögð eru alvarleg skal hætta Betaferon-meðferð og hefja viðeigandi meðferð á einkennum.

Viðbrögð á stungustað
Greint hefur frá viðbrögðum á stungustað, þ.m.t. sýkingu á stungustað og drepi á stungustað hjá sjúklingum í Betaferon-meðferð (sjá kafla 4.8). Drep á stungustað getur verið útbreitt um vöðvafell og fitu og getur því myndað ör. Stundum getur sárahreinsun verið nauðsynleg og í fáum tilfellum getur verið þörf á húðágræðslu sem tekur allt að 6 mánuði að gróa.

Ef húð á sjúklingi rofnar og hugsanlegt er að það tengist bólgum eða vessalosun á stungustað skal sjúklingur ráðfæra sig við lækninn áður en inngjöf með Betaferon heldur áfram.

Ef sjúklingur fær margar vefjaskemmdir skal hætta notkun Betaferon þar til þær eru grónar. Sjúklingar með stakar vefjaskemmdir geta haldið áfram Betaferon-meðferð svo lengi sem drep er ekki of útbreitt, þar sem slíkar skemmdir á stungustað hafa gróið hjá sumum sjúklingum við Betaferon-meðferð.

Til að draga úr hættu á sýkingu á stungustað og drepi á stungustað er sjúklingum ráðlagt að:
- sprauta sig með fullri smitgát
- skipta um stungustað við hverja gjöf.

Draga má úr tíðni aukaverkana á stungustað með því að nota sjálfvirkar sprautur. Í miðstýrðu rannsókninni á sjúklingum með eitt tilfelli sem bendir til MS sjúkdóms, voru slíkar sprautur notaðar af flestum sjúklingum. Aukaverkanir og drep á stungustað komu sjaldnar fram í þessari rannsókn en í öðrum miðstýrðum rannsóknum.

Fylgjast skal reglulega með hvernig sjúklingur sprautar sig sjálfur, sérstaklega ef viðbrögð á stungustað hafa komið fram.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll meðferðarprótein, þá er hætta á mótefnamyndun. Safnað var blóðsýnum á þriggja mánaða fresti í klínískum meðferðarprófunum með samanburðarhóp til að kanna myndun mótefna við Betaferon.

Í mismunandi klínískum samanburðarrannsóknum á MS sjúkdómi með köstum og bata á milli og síversnandi MS sjúkdómi mynduðu milli 23% og 41% sjúklinga interferón beta 1b hlutleysandi mótefni í sermi, staðfest af a.m.k. tveimur samfelldum jákvæðum mælingum, á milli 43% og 55% af þessum sjúklingum töpuðu hlutleysandi mótefnum varanlega á athugunartímabili sem eftir fór í viðkomandi rannsókn (staðfest af a.m.k. tveimur samfelldum neikvæðum mælingum).

Myndun hlutleysandi mótefna í þessum rannsóknum er tengd minnkaðri klínískri virkni sem kemur einungis fram í fjölda kasta. Sumar rannsóknir sýna að þessi áhrif gætu verið meiri hjá sjúklingum með hærri títra af hlutleysandi mótefnum.

Í rannsóknum á sjúklingum með eitt tilfelli sem bendir til MS sjúkdóm var hlutleysandi virkni mæld á 6 mánaða fresti og kom hún fram a.m.k. einu sinni hjá 32% (89) sjúklinga sem fengu Betaferon meðferð strax. Af þeim fengu 60% (53) aftur neikvæða niðurstöðu á grundvelli síðasta fyrirliggjandi mats á fimm ára tímabilinu. Meðan á þessu tímabili stóð var þróun á hlutleysandi virkni tengd marktækri aukningu á nýlegum virkum áverkum og stærð T2 áverka á segulsneiðmyndum. Þetta virtist hins vegar ekki tengjast klínískri virkni (með tilliti til tíma sem leið fram að klínískt öruggum MS sjúkdómi (CDMS), tíma að staðfestri EDSS (expanded disability status scale) aukningu og bakslagstíðni).

Nýjar aukaverkanir hafa ekki verið tengdar myndun á hlutleysandi mótefnum.

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að Betaferon krossvirki við náttúrulegt beta interferón. Hins vegar hefur þetta ekki verið rannsakað *in vivo* og óvíst er um klíniskt mikilvægi þess.

Það eru litlar og ófullnægjadi upplýsingar til um sjúklinga sem myndað hafa hlutleysandi mótefni og hafa lokið Betaferon meðferð.

Ákvörðun um að halda áfram eða stöðva meðferð ætti að byggja á heildarsjúkdómsstöðu sjúklings frekar en stöðu hlutleysandi mótefna einni sér.

Hjálparefni
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Áhrif þess að gefa 250 míkrógrömm (8 milljón alþjóðlegar einingar) af Betaferon annan hvern dag á lyfjaumbrot í MS sjúklingum eru óþekkt. Sjúklingar á Betaferon hafa þolað vel meðferð með barksterum eða ACTH meðferð við köstum í allt að 28 daga.

Þar sem klíniska reynslu vantar hjá MS sjúklingum er ekki mælt með notkun Betaferon með lyfjum sem hafa áhrif á ónæmiskerfið öðrum en barksterum og ACTH.

Greint hefur verið frá að ýmis interferón dragi úr virkni cýtókróm P450-háðra lifrarensíma í mönnum og dýrum. Varúðar skal gætt við samhliða gjöf lyfja sem hafa þröng meðferðarbil og byggja aðallega á cýtókróm P450 kerfinu í lifur við úthreinsun, t.d. flogaveikilyf. Sérstakar varúðar skal gætt við samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á blóðmyndunarkerfið.

Engar rannsóknir á milliverkunum við flogaveikilyf hafa verið framkvæmdar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr gagnagrunnum um notkun interferóns beta, landsgagnagrunnum og reynslu eftir markaðssetningu sem benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum meðfæddum frávikum eftir útsetningu sem átti sér stað fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu óljós, vegna þess að gögnum var safnað þegar notkun interferóns beta var frábending á meðgöngu og líklegt er að hlé hafi verið gert á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Samkvæmt gögnum úr dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3), er hætta á fósturláti hugsanlega aukin. Samkvæmt tiltækum gögnum er ekki hægt að meta hættu á fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferóni beta nægilega vel, en gögnin benda ekki til aukinnar hættu að svo stöddu.

Ef klínískt tilefni er til má íhuga notkun Betaferon á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um flutning interferóns beta-1b yfir í brjóstamjólk, ásamt efnafræðilegum/lífeðlisfræðilegum eiginleikum interferóns beta, benda til þess að óverulegt magn interferón beta-1b skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Betaferon.

Frjósemi
Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Betaferon meðferð getur valdið aukaverkunum frá miðtaugakerfi sem gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla hjá viðkvæmum sjúklingum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga
Í upphafi meðferðar er mikið um aukaverkanir en að jafnaði dregur úr þeim þegar meðferðinni er haldið áfram. Þær aukaverkanir sem oftast koma fram eru inflúensulík einkenni (sótthiti, kuldahrollur, liðverkir, slappleiki, sviti, höfuðverkur eða verkur í vöðvum), sem tengist aðallega lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins og óþægindi á stungustað. Viðbrögð á stungustað voru algeng eftir Betaferon-inngjöf. Umtalsverð tengsl voru á milli 250 míkrógramma (8 milljón a.e.) Betaferon-skammts og roða, bólgu, litabreytinga, verkja, ofnæmis, sýkingar, dreps og almennra viðbragða.
Meðal alvarlegustu aukaverkana sem tilkynnt var um eru segaöræðakvilli og rauðalosblóðleysi.

Venjulega er mælt með að fundinn sé hæfilegur skammtur með aðlögunartíma í upphafi meðferðar til að auka þol gegn Betaferon (sjá kafla 4.2). Einning má draga úr inflúensulíkum einkennum með því að gefa bólgueyðandi lyf sem ekki innihalda stera. Draga má úr tíðni aukaverkana á stungustað með því að nota sjálfvirkar sprautur.

Tafla yfir aukaverkanir
Eftirfarandi yfirlit um aukaverkanir er byggt á skýrslum um klínískar prófanir og um könnun á notkun Betaferon eftir markaðssetningu *(mjög algengar ≥1/10, algengar ≥1/100 til <1/10, sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100, mjög sjaldgæfar ≥1/10. 000 til <1/1.000 og koma örsjaldan fyrir <1/10.000).*

Það MedDRA heiti sem best á við er notað til að lýsa ákveðinni aukaverkun, auk samheita og skyldra kvilla.

<u>Tafla 1:</u> Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu (þar sem tíðni er þekkt eru útreikningar byggðir á samlögðum gögnum úr klínískum rannsóknum)

Líffærakerfi	**Mjög algengar (≥ 1/10)**	**Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)**	**Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)**	**Tíðni ekki þekkt**
Blóð og eitlar	Fækkun eitilfrumna (<1.500/mm^3) [e], Fækkun hvítra blóðfrumna (<3.000/mm^3) [e], Fækkun daufkyrninga (<1.500/mm^3) [e]	Eitlakvilli Blóðleysi	Blóðflagnafæð	Segaöræðakvilli [d], þ.á.m. blóðflagnafæðar-purpuri með segamyndun/þvag-eitrunarblóðlýsa [b]	Rauðalosblóðleysi [a d]
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmis-viðbrögð	Heilkenni háræðaleka hjá sjúklingum með undirliggjandi einstofna gammagalla [a]
Innkirtlar		Skjaldvakabrestur		Skjaldvakaeitrun Skjaldkirtilstruflun	
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Þyngdartap	Hækkun á þríglýseríðum í blóði	Lystarleysi [a]	
Geðræn vandamál		Ringlun	Sjálfsvígstilraunir (sjá einnig kafla 4.4), Hverflyndi		Þunglyndi Kvíði
Taugakerfi	Höfuðverkur Svefnleysi		Krampar		Sundl
Hjarta		Hraðtaktur		Hjartavöðvakvilli [a]	Hjartsláttarónot
Æðar		Háþrýstingur			Æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði		Berkjukrampi [a]	Lungna-háþrýstingur [c]
Meltingarfæri	Kviðverkur			Brisbólga	Ógleði Uppköst Niðurgangur
Lifur og gall	Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT >5 sinnum upphafsgildi) [e]	Hækkað gildi aspartat amínótransferasa (ASAT >5 sinnum upphafsgildi) [e], Aukning á bilirubini í blóði	Aukning á gamma-glútamýltransferasa Lifrarbólga	Lifrarskemmd, Lifrarbilun [a]	
Húð og undirhúð	Útbrot Húðkvilli	Ofsakláði Kláði Hárlos	Mislitun húðar		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir Ofstæling Liðverkir				Helluroði af völdum lyfja
Nýru og þvagfæri	Bráð þvaglátaþörf		Nýrungaheilkenni Nýrnahnoðrahersli (sjá kafla 4.4) [a, b]		

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir Getuleysi Tíðaóregla			Tíðatruflun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (af ýmsu tagi) [f] Klasi inflúensulíkra einkenna [g] Verkur Hiti Kuldahrollur Útlimabjúgur Þróttleysi	Drep á stungustað Brjóstverkur Lasleiki			Svitamyndun

[a] *Aukaverkanir sem eingöngu hafa komið fram eftir markaðssetningu*
[b] *Áhrif tengd lyfjaflokki interferón beta lyfja (sjá kafla 4.4)*
[c] *Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar.*
[d] *Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg og/eða banvæn tilvik.*
[e] *frávik í rannsóknaniðurstöðum*
[f] *Viðbrögð á stungustað (af ýmsu tagi) taka til allra aukaverkana sem koma fram á stungustað (nema dreps á stungustað), t.d. eftirtalinna hugtaka: rýrnun á stungustað, bjúgur á stungustað, blæðing á stungustað, ofnæmi á stungustað, sýking á stungustað, bólga á stungustað, fyrirferð á stungustað, verkur á stungustað og viðbragð á stungustað.*
[g] *Með "klasa inflúensulíkra einkenna" er átt við inflúensuheilkenni og/eða samsetningu a.m.k. tveggja eftirtalinna aukaverkana: hiti, kuldahrollur, vöðvaverkir, lasleiki, svitamyndun.*

Lungnaháþrýstingur
Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með inerferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Interferón beta-1b hefur verið gefið fullorðnum krabbameinssjúklingum í skömmtum sem voru allt að 5.500 míkrógrömm (176 milljón alþjóðlegar einingar) í æð, þrisvar í viku án þess að það hefði alvarlegar aukaverkanir á lífsnauðsynlega líkamsstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferón,
ATC flokkur: L03 AB 08

Verkunarháttur

Interferón tilheyra flokki náttúrulegra próteina sem nefnast cýtókín. Sameindaþyngd interferóna er á milli 15000 og 21000 Dalton. Greindir hafa verið 3 aðalflokkar interferóna: alfa, beta og gamma. Líffræðileg áhrif interferóns alfa, interferóns beta og interferóns gamma skarast en eru samt ólík. Áhrif interferóns beta-1b eru tegundartengd og þess vegna er sú lyfjafræðilega vitneskja sem skiptir mestu máli fengin með rannsóknum á áhrifum þess á ræktaðar frumur úr mannslíkama eða *in vivo* rannsóknum á mönnum.

Komið hefur í ljós að interferón beta-1b verkar bæði gegn veirum og hefur áhrif á ónæmiskerfið. Ekki er fullkomlega ljóst á hvern hátt interferón beta-1b verkar hjá MS sjúklingum. En víst er að líffræðileg áhrif interferóns beta 1-b verða til fyrir áhrif þess á tiltekna frumuviðtaka á yfirborði frumna mannslíkamans. Tenging interferóns beta-1b við þessa viðtaka veldur tjáningu ýmissa genaafurða sem talið er að valdi líffræðilegum áhrifum interferóns beta-1b. Sum þessara efna hafa verið mæld í sermi og frumuþáttum úr blóði sjúklinga sem fengið hafa interferón beta-1b. Interferón beta-1b dregur úr bindigetu en eykur um leið innfrumun og niðurbrot interferón-gamma viðtakans. Interferón beta-1b eykur líka bælandi áhrif einkjarna frumna í útæðablóði.

Engar aðskildar rannsóknir voru framkvæmdar varðandi áhrif Betaferon á hjarta og æðakerfið, öndunarfærin eða starfsemi innkirtlalíffæra.

<u>Klínísk verkun og öryggi</u>

RR-MS
Ein stýrð klínisk rannsókn á Betaferon hjá sjúklingum með MS sjúkdóm með köstum og bata á milli sem gátu gengið án aðstoðar (grunnlínu EDSS 0 til 5,5) var framkvæmd. Sjúklingar sem fengu Betaferon sýndu minnkun á tíðni (30%) og alvarleika klíniskra kasta, svo og fjölda innlagna á sjúkrahús vegna sjúkdómsins. Auk þess lengdist tímabilið milli kasta. Það eru engin merki um áhrif Betaferon á lengd kastanna eða á einkennin milli kasta og engin marktæk áhrif sáust á framvindu sjúkdómsins í MS sjúkdómi með köstum og bata á milli.

SP-MS
Framkvæmdar voru tvær stýrðar klíniskar rannsóknir á Betaferon sem tóku til 1.657 sjúklinga með síversnandi MS sjúkdóm (grunnlínu EDSS 3 til 6,5, þ.e. sjúklingar gátu gengið). Sjúklingar með vægan sjúkdóm og þeir sem ekki gátu gengið voru ekki rannsakaðir. Þessum tveim rannsóknum bar ekki saman um þann tíma sem leiða að viðmiðunarpunkti fyrir staðfesta versnun sjúkdómsins, sem gefur til kynna seinkun á skerðingu á starfsgetu.

Önnur af þessum tveimur rannsóknum sýndi fram á tölfræðilega marktæka seinkun á skerðingu starfsgetu (áhættuhlutfall (Hazard Ratio) = 0,69, 95% öryggisbil (0,55, 0,86), p=0,0010, sem svarar til 31% áhættuminnkunar af völdum Betaferon) og seinkun á því að verða bundinn hjólastól (áhættuhlutfall = 0,61, 95% öryggisbil (0,44, 0,85), p=0,0036, sem svarar til 39% áhættuminnkunar af völdum Betaferon) hjá sjúklingum sem fengu Betaferon. Þessi áhrif héldu áfram allan tímann sem fylgst var með sjúklingunum, allt að 33 mánuði. Áhrif meðferðarinnar komu fram í sjúklingum á öllum stigum fötlunar sem rannsökuð voru og óháð virkni kasta.
Í seinni rannsókninni á Betaferon í tengslum við síversnandi MS, kom ekki í ljós nein seinkun á framvindu fötlunar. Vísbendingar eru um að sjúklingar sem tóku þátt í þessari rannsókn hafi í heildina haft minni virkni sjúkdómsins en um var að ræða í hinni rannsókninni á síversnandi MS.

Í afturvirkri heildargreiningu (retrospective meta-analyses) þar sem stuðst var við gögn úr báðum rannsóknum, kom í ljós heildarmeðferðarverkun sem var tölfræðilega marktæk (p=0,0076, 8,0 millj. a.e. Betaferon á móti öllum sjúklingum sem fengu lyfleysu).

Í afturvirkum rannsóknum þar sem skoðaðir voru undirhópar kom fram að meðferðaráhrif á framvindu fötlunar eru líklegust í sjúklingum sem hafa virkan sjúkdóm áður en meðferð hefst (áhættuhlutfall 0,72, 95% öryggismörk (0,59, 0,88), p=0,0011, sem svarar til 28% áhættuminnkunar af völdum Betaferon í sjúklingum með köst eða áberandi EDSS framvindu, 8,0 millj. a.e. Betaferon á móti öllum sjúklingum sem fengu lyfleysu). Þessar afturvirku rannsóknir á undirhópum gáfu vísbendingar um að

köst og jafnframt áberandi EDSS framvinda (EDSS > 1 stig eða > 0,5 stig í tilfellum EDSS ≥6 síðastliðin tvö ár) geti hjálpað að finna sjúklinga með virkan sjúkdóm.

Í báðum rannsóknum kom fram minnkun fjölda (30%) klíniskra kasta hjá sjúklingum í Betaferon meðferð með MS sem versnar stöðugt. Engar vísbendingar eru um að Betaferon hafi áhrif á tímalengd kasta.

Eitt klínískt tilfelli sem bendir til MS
Ein klínísk samanburðarrannsókn var gerð á Betaferon hjá sjúklingum með eitt klínískt tilfelli og segulsneiðmyndun sem gefur til kynna MS sjúkdóm (minnst tveir klínískt óljósir áverkar á T2 mynd úr segulsneiðmyndun). Meðtaldir voru sjúklingar með einhreiðra og fjölhreiðra upptök sjúkdómsins (þ.e. sjúklingar sem sýndu fram á klínísk einkenni eins áverka, annars vegar, og tvö eða fleiri, hins vegar, á miðtaugakerfi). Útiloka þurfti aðra sjúkdóma en MS sem gætu hugsanlega frekar valdið merkjum og einkennum á sjúklingi. Rannsóknin var í tveimur áföngum, samanburðarrannsókn með lyfleysu og síðan fyrirfram skipulögð eftirfylgni. Samanburðarrannsóknin með lyfleysu stóð yfir í 2 ár eða þar til sjúklingar fengu klínískt skilgreindan MS sjúkdóm (CDMS), hvort heldur sem kom á undan. Eftir að samanburðarrannsóknarhlutanum með lyfleysu lauk, hófst fyrirfram skipulagður eftirfylgnihluti rannsóknarinnar á Betaferon, til að meta áhrif meðferðar með Betaferon frá upphafi rannsóknar annars vegar og hins vegar þegar Betaferon meðferð hófst ekki strax. Sjúklingunum sem var í upphafi slembiraðað á Betaferon (hópur sem fékk meðferð strax), eða á lyfleysu (hópur sem ekki fékk meðferð strax) voru bornir saman. Sjúklingar og rannsakendur voru áfram blindaðir fyrir úthlutun meðferðar.

Tafla 2: Helstu niðurstöður um virkni úr BENEFIT og BENEFIT eftirfylgnirannsókninni

	Niðurstöður eftir 2 ár Samanburðarstig við lyfleysu		**Niðurstöður eftir 3 ár Opin eftirfylgni**		**Niðurstöður eftir 5 ár Opin eftirfylgni**	
	Betaferon 250 míkróg **n=292**	**Lyfleysa** **n=176**	**Tafarlaust Betaferon 250 míkróg** **n=292**	**Frestað Betaferon 250 míkróg** **n=176**	**Tafarlaust Betaferon 250 míkróg** **n=292**	**Frestað Betaferon 250 míkróg** **n=176**
Fjöldi sjúklinga sem lauk rannsóknarstigi	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Aðalvirknibreytur						
Tími að klínískri skilgreiningu á MS sjúkómi (CDMS)						
Kaplan-Meier mat	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Áhættuminnkun **Áhættuhlutfall (HR) með 95% öryggisbili** **log-rank próf**	47% á móti lyfleysu HR = 0,53 [0,39, 0,73] p < 0,0001 Betaferon lengdi tímann að CDMS um 363 daga, úr 255 dögum hjá lyfleysuhópi		41% á móti seinkun á Betaferon HR = 0,59 [0,42, 0,83] p = 0,0011		37% á móti seinkun á Betaferon HR = 0,63 [0,48, 0,83] p = 0,0027	

	í 618 daga hjá hópnum á Betaferon (byggt á 25 prósentu mörkum)					
Tími að McDonald MS						
Kaplan-Meier mat	69%	85%	Enginn viðmiðunarpunktur		Enginn viðmiðunarpunktur	
Áhættuminnkun **Áhættuhlutfall (HR) með 95% öryggisbili** **log-rank próf**	43% á móti lyfleysu HR = 0,57 [0,46, 0,71] p < 0,00001					
Tími að staðfestri EDSS framvindu						
Kaplan-Meier mat	Enginn viðmiðunarpunktur		16%	24%	25%	29%
Áhættuminnkun **Áhættuhlutfall (HR) með 95% öryggisbili** **log-rank próf**			40% á móti seinkun á Betaferon HR = 0,60 [0,39, 0,92] p = 0,022		24% á móti seinkun á Betaferon HR = 0,76 [0,52, 1,11] p=0,177	

Í samanburðarrannsóknarhlutanum með lyfleysu seinkaði Betaferon framgangi sjúkdóms, frá fyrsta klíníska tilfelli til klínísks skilgreinds MS sjúkdóms (CDMS), á tölfræðilega marktækan og klínískt mikilvægan hátt. Styrkur meðferðarinnar kom einnig fram í seinkun á framgangi MS sjúkdómsins samkvæmt McDonald viðmiði (Tafla 2).

Kannanir á undirhópum miðað við grunngildi sýndu fram á merki um virkni við framvindu til CDMS-stigs í öllum undirhópum sem metnir voru. Hætta á framgangi sjúkdómsins til CDMS-stigs innan 2 ára var meiri hjá einhreiðra sjúklingum með minnst 9 T2 áverka eða Gd-skyggingu á heilasegulsneiðmynd við grunngildi. Hjá fjölhreiðra sjúklingum tengdust niðurstöður segulsneiðmyndunar við grunngildi ekki CDMS áhættu, sem bendir til mikillar hættu áCDMS vegna útbreiðslu sjúkdómsins, samkvæmt klínískum skoðunum. Eins og staðan er, er ekki til nein föst skilgreining á sjúklingi í mikilum áhættuhópi, þó svo að venjan sé að telja a.m.k. 9 mikla T2 áverka á upphafs segulsneiðmynd og a.m.k. einn nýjan T2 eða einn nýjan áverka við Gd-skyggingu á eftirfylgnissneiðmynd sem tekin er a.m.k. einum mánuði eftir upphafssneiðmynd. Í öllum tilfellum skyldi aðeins íhuga meðferð fyrir þá sjúklinga sem teljast í miklum áhættuhópi.

Meðferð með Betaferon gekk vel þar sem langflestir kláruðu meðferð (93% í Betaferon hópnum). Skammtaaðlögunartími var notaður og bólgueyðandi lyf án stera voru gefin í upphafi meðferðar til að auka þol gegn Betaferon. Auk þess notuðu flestir sjúklingar sjálfvirkar sprautur meðan á meðferðinni stóð.

Í opna eftirfylgnihlutanum voru meðferðaráhrifin á CDMS enn greinileg að 3 og 5 árum liðnum (Tafla 2), jafnvel þótt meirihluti sjúklinga úr lyfleysuhópi fengi Betaferon ekki síðar en frá öðru ári eftirfylgninnar. EDSS framvinda í eftirfylgnihlutanum (staðfest aukning á EDSS um a.m.k. eitt stig

miðað við grunngildi) var hægari hjá hópnum sem fékk tafarlausa meðferð (Tafla 2, marktæk áhrif eftir 3 ár, engin marktæk áhrif eftir 5 ár). Hjá meirihluta sjúklinga í báðum meðferðarhópum jókst fötlun ekki á 5 ára tímabilinu. Ekki var hægt að sýna fram á sterkar vísbendingar um ávinning samkvæmt þessari virknibreytu hvað varðar „tafarlausa“ meðferð. Ekki varð vart við neinn ávinning varðandi lífsgæði (sem mældur var með starfsemismati (FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index (Vísitala meðferðarárangurs))) sem rekja mátti til tafarlausrar meðferðar með Betaferon.

RR-MS, SP-MS og eitt stakt tilfelli sem bendir til MS:

Betaferon virkaði í öllum MS rannsóknum til minnkunar sjúkdómsvirkni (bráðrar bólgu í miðtaugakerfinu og varanlegra vefjabreytinga) skv. mælingum með segulsneiðmyndun (MRI). Enn er ekki að fullu þekkt hvert sambandið er á milli virkni MS sjúkdóms sem mæld er með MRI og klínísks ástands.

5.2 Lyfjahvörf

Fylgst var með styrk lyfsins í sermi sjúklinga og sjálfboðaliða með líffræðilegri greiningaraðferð sem er ekki fullkomlega sérhæf. Mesti styrkur í sermi reyndist vera 40 a.e./ml, 1-8 klst. eftir að 500 míkrógrömm (16,0 milljón a.e.) af interferón beta-1b voru gefin undir húð. Af allmörgum rannsóknum hafa menn dregið þá ályktun að meðalúthreinsun hafi í mesta lagi verið 30 ml/mín/kg og meðal helmingunartími í dreifingarfasa í sermi hafi ekki verið yfir 5 klst.

Þegar lyfið er notað annan hvern dag, eykur það ekki styrk lyfsins í sermi og virðist heldur ekki hafa áhrif á lyfjahvörf lyfsins.

Heildar aðgengi interferóns beta-1b sem gefið er undir húð var um 50%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir á bráðum eitrunaráhrifum hafa verið gerðar. Þar sem nagdýr svara ekki interferóni beta úr mönnum, var áhættumat byggt á endurteknum skammtarannsóknum með rhesus öpum. Skammvinn hækkun á líkamshita kom í ljós, einnig marktæk fjölgun á eitilfrumum og marktæk fækkun á blóðflögum og deili-hlutleysiskyrningum. Engar langtímarannsóknir hafa verið framkvæmdar.

Engar langtímarannsóknir hafa verið gerðar. Frjósemisrannsóknir á reshus öpum leiddu í ljós eituráhrif á móður og fóstur sem olli aukinni tíðni fósturláta. Engin vansköpun sást hjá eftirlifandi dýrum. Engar frjósemisrannsóknir hafa verið framkvæmdar. Engin áhrif sáust á tímgunarhring apa. Reynsla byggð á öðrum interferónum gefur til kynna mögulega hættu á skertri frjósemi hjá konum og körlum.

Í einni rannsókn á erfðaeituráhrifum (Ames próf) sáust engar stökkbreytingar. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum. *In vitro* frumubreytingapróf gaf ekki neina vísbendingu um hugsanleg æxlismyndandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

<u>Hettuglas (með stungulyfsstofni, lausn)</u>
Manna albúmín (human albumin)
Mannitól

<u>Leysir (Natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):</u>
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en meðfylgjandi leysi sem nefndur er í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Þó hefur verið sýnt fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (með stungulyfsstofni, lausn):
3 ml glært hettuglas (úr gleri af gerð I) með bútýlgúmmítappa (af gerð I) og innsiglað með álhettu.

Leysir (með natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):
2,25 ml áfyllt sprauta (af gerð I úr gleri) með 1,2 ml leysi.

Pakkningastærðir:
- pakkning með 5 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- pakkning með 15 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- pakkning með 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- pakkning með 12 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- 2 mánaða pakkning með 2 x 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- 3 mánaða pakkning með 3 x 15 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti.
- 3 mánaða pakkning með 3 x 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- aðlögunarpakki fyrir skammtaaðlögun með 4 þreföldum pakkningum í mismunandi lit og með mismunandi númeri:
  - gul, með númerinu „1“ (meðferðardagar 1, 3 og 5; sprauta kvörðuð með 0,25 ml marki)
  - rauð, með númerinu „2“ (meðferðardagar 7, 9 og 11; sprauta kvörðuð með 0,5 ml marki)
  - græn, með númerinu „3“ (meðferðardagar 13, 15 og 17; sprauta kvörðuð með 0,75 marki)
  - blá, með númerinu „4“ (meðferðardagar 19, 21 og 23; sprauta kvörðuð með 0,25; 0,5; 0,75 og 1 ml marki)

  Hver þreföld pakkning inniheldur 3 hettuglös með stofni, 3 áfylltar sprautur með leysi, 3 hettuglassáhöld með áfastri nál og 6 sprittþurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Blöndun:
Til að blanda frostþurrkað interferón beta-1b fyrir innspýtingu skal setja hettuglasáhaldið með nál á hettuglasið. Tengja áfylltu sprautuna með leysinum við hettuglasáhaldið og sprauta 1,2 ml af leysi (natríumklóríð lausn, 5,4 mg/ml (0.54 % w/v)) í Betaferon hettuglasið. Leysið duftið alveg upp án þess að hrista glasið.
Eftir blöndun skal draga 1,0 ml úr hettuglasinu upp í sprautu til að gefa 250 míkrógrömm af Betaferóni. Fyrir aðlögun skammta við upphaf meðferðar skal draga rétt magn eins og lýst er í kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf.

Fjarlægið hettuglasið með hettuglassáhaldinu af áfylltu sprautunni fyrir stungu.
Einnig má gefa Betaferon með viðeigandi sjálfvirkri sprautu.

Athugun fyrir notkun
Skoðið lausnina með berum augum áður en hún er notuð. Uppleyst er efnið frá litlausu yfir í daufgult og með a.m.k. daufum ópalblæ.

Innihaldi lausnin einhverjar agnir eða sé hún mislit, skal fleygja henni.

Förgun
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu: 30. nóvember 1995
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 31. janúar 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar, http://www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

Boehringer Ingelheim Austria
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING) (ÞAR MEÐ TALIÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning með 15 stakar pakkningar sem innihalda hver:
Fjölpakkning með 5 stakar pakkningar sem innihalda hver:
Fjölpakkning með 14 stakar pakkningar sem innihalda hver:
Fjölpakkning með 12 stakar pakkningar sem innihalda hver:

I. **1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn** inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 milljón a.e.). Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b*

II. **1 áfyllt sprauta með 1,2 ml af leysi til blöndunar** inniheldur natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.

III. **1 hettuglassáhald með nál + 2 þurrkum vættum spritti**

* Betaferon er framleitt þannig að það inniheldur 20% reiknað yfirmagn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun í 1,2 ml af leysi.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR MARGRA MÁNAÐA PAKKA (ÞAR MEÐ TALIÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

3 mánaða pakkning með 45 (3x15) stakar pakkningar sem innihalda hver:
3 mánaða pakkning með 42 (3x14) stakar pakkningar sem innihalda hver:
2 mánaða pakkning með 28 (2x14) stakar pakkningar sem innihalda hver:

I. 1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 milljón a.e.). Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b*

II. 1 áfyllt sprauta með 1,2 ml leysi til blöndunar inniheldur natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.

III. 1 hettuglassáhald með nál + 2 þurrkur vættar spritti

* Betaferon er framleitt þannig að það inniheldur 20% reiknað yfirmagn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun í 1,2 ml af leysi.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ FJÖLPAKKNINGU SEM HLUTI AF INNRI PAKKA MEÐ MARGRA MÁNAÐA PAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning með 15 stakar pakkningar, hluti af 3 mánaða pakkningu með 45 (3 x 15) stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Pakkning með 14 stakar pakkningar, hluti af 3 mánaða pakkningu með 42 (3 x 14) stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Pakkning með 14 stakar pakkningar, hluti af 2 mánaða pakkningu með 28 (2 x 14) stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hver stök pakkning inniheldur:

I. **1 hettuglas með stungulyfsstofni, lausn** inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 milljón a.e.). Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b*

II. **1 áfyllt sprauta með 1,2 ml leysi til blöndunar** inniheldur natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.

III. 1 hettuglassáhald með nál + 2 þurrkur vættar spritti

* Betaferon er framleitt þannig að það inniheldur 20% reiknað yfirmagn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun í 1,2 ml af leysi.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKI MEÐ STAKA PAKKNINGU SEM INNRI PAKKNING Í FJÖLPAKKNINGU EÐA MARGRA MÁNAÐA PAKKA (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hluti af fjölpakkningu með 15 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af fjölpakkningu með 5 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af pakkningu með 15 stakar pakkningar í 3 mánaða pakkningu með 3 x 15 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af fjölpakkningu með 14 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af pakkningu með 14 stakar pakkningar í 3 mánaða pakkningu með 3 x 14 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af fjölpakkningu með 12 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.
Hluti af pakkningu með 14 stakar pakkningar í 2 mánaða pakkningu með 2 x 14 stakar pakkningar. Stakar pakkningar eru ekki seldar einar sér.

1 hettuglas með stofni: 300 míkrógr.(9,6 millj. a.e.). Eftir blöndun: 250 míkrógrömm (8,0 millj. a.e.) interferón beta-1b.
1 áfyllt sprauta með 1,2 ml leysi: natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.
1 hettuglassáhald með nál + 2 þurrkur vættar spritti

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun við 1,2 ml af leysi.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

AÐLÖGUNARPAKKI MEÐ 4x1 ÞREFALDRI PAKKNINGU (3 HETTUGLÖS/3 ÁFYLLTAR SPRAUTUR) FYRIR FYRSTU 12 INNSPÝTINGARNAR/MEÐFERÐARDAGA (ÞAR MEÐ TALIÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Aðlögunarpakki
Inniheldur 4 þrefaldar pakkningar, sem hver inniheldur:

I. **3 hettuglös með stungulyfsstofni, lausn**, sem hvert inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 millj. a.e.). Eftir blöndun: 250 míkrógrömm/ml (8,0 millj.a.e./ml) interferón beta-1b*.

II. **3 áfylltar sprautur með leysi til blöndunar**, sem hver inniheldur 1,2 ml natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.

III. **3 hettuglassáhöld með nálum + 6 þurrkur vættar spritti**

*Betaferon er framleitt með 20% yfirmagni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun með 1,2 ml af leysi
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/95/003/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Notið gula þrefalda pakkningu nr.1 fyrir meðferðardaga 1, 3 and 5
Notið rauða þrefalda pakkningu nr. 2 fyrir meðferðardaga 7, 9 and 11
Notið græna þrefalda pakkningu nr. 3 fyrir meðferðardaga 13, 15 and 17
Notið bláa þrefalda pakkningu nr. 4 fyrir meðferðardaga 19, 21 and 23

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ ÞREFALDRI PAKKNINGU (3 HETTUGLÖS/3 ÁFYLLTAR SPRAUTUR) SEM INNRI PAKKNING Í AÐLÖGUNARPAKKA (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) interferón beta-1b eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Manna albúmín, mannitól

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þreföld pakkning 1
Fyrsti skammtur (0,25 ml) fyrir meðferðardaga 1, 3 og 5

Þreföld pakkning 2
2. skammtur (0,5 ml) fyrir meðferðardaga 7, 9 og 11

Þreföld pakkning 3
3. skammtur (0,75 ml) fyrir meðferðardaga 13, 15 og 17

Þreföld pakkning 4
4. skammtur (1,0 ml) fyrir meðferðardaga 19, 21 og 23

Hluti af aðlögunarpakka. Ekki til sölu í sitthvoru lagi.

3 hettuglös með stofni: 300 míkrógrömm (9,6 millj. a.e.) í hverju hettuglasi. Eftir blöndun:
250 míkrógrömm/ml (8,0 millj.a.e./ml) interferón beta-1b.
3 áfylltar sprautur með 1,2 ml leysi: natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml.
3 hettuglassáhöld með nálum + 6 þurrkur vættar spritti

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innspýtingar undir húð eftir blöndun við 1,2 ml af leysi.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar lyfið hefur verið blandað er mælt með að það sé notað tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldist óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/95/003/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR (texti innan á lok)

Ágæti sjúklingur
Þreföld pakkning 1 er hönnuð til að hjálpa þér að undirbúa fyrstu 3 innspýtingarnar (dagar 1, 3 og 5).
Notið **allan** leysinn í sprautunni til að leysa upp Betaferon duftið í hettuglasinu.
Dragðu síðan lausnina **upp að markinu á sprautunni:**
0,25 ml fyrir fyrstu þrjár innspýtingarnar (á 1., 3. og 5. degi meðferðarinnar).
Fargið hettuglasinu með afgangslausninni.

Ágæti sjúklingur
Þreföld pakkning 2 er hönnuð til að hjálpa þér að undirbúa næstu 3 innspýtingarnar (dagar 7, 9 og 11).
Notið **allan** leysinn í sprautunni til að leysa upp Betaferon duftið í hettuglasinu.
Dragðu síðan lausnina **upp að markinu á sprautunni:**
0,5 ml fyrir innspýtingarnar á 7., 9. og 11. degi meðferðarinnar.
Fargið hettuglasinu með afgangslausninni.

Ágæti sjúklingur
Þreföld pakkning 3 er hönnuð til að hjálpa þér að undirbúa næstu 3 innspýtingarnar (dagar 13, 15 og 17).
Notið **allan** leysinn í sprautunni til að leysa upp Betaferon duftið í hettuglasinu.
Dragðu síðan lausnina **upp að markinu á sprautunni:**
0,75 ml fyrir innspýtingarnar á 13., 15. og 17. degi meðferðarinnar.
Fargið hettuglasinu með afgangslausninni.

Ágæti sjúklingur
Þreföld pakkning 4 er hönnuð til að hjálpa þér að undirbúa næstu 3 innspýtingarnar (dagar 19, 21 og 23).
Notið **allan** leysinn í sprautunni til að leysa upp Betaferon duftið í hettuglasinu.
Dragðu síðan lausnina **upp að markinu á sprautunni:**
1,0 ml fyrir innspýtingarnar á 19., 21. og 23. degi meðferðarinnar.
Fargið hettuglasinu með afgangslausninni.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Betaferon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRANIR Á ÁFYLLTAR SPRAUTUR (LEYSIR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Leysir til blöndunar á Betaferon
1,2 ml natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,2 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS (BETAFERON)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn, lausn
interferón beta-1b
Til notkunar undir húð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Mælt með að lyfið sé notað tafarlaust eftir blöndun. Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðliseiginleikar þess haldast óraskaðir í 3 klukkustundir við 2-8°C.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 míkróg. (8 millj. a.e.) á hvern ml eftir blöndun

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Betaferon 250 míkrógrömm/ml, stungulyfsstofn og leysir, lausn
interferón beta-1b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Betaferon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Betaferon
3. Hvernig nota á Betaferon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Betaferon
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
Viðauki – Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir

1. Upplýsingar um Betaferon og við hverju það er notað

Hvað Betaferon er:

Betaferon tilheyrir lyfjaflokki interferóna sem notað er til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS sjúkdómi). Interferón eru prótein sem hjálpa líkamanum að verjast árásum á ónæmiskerfið, eins og til dæmis veirusýkingum.

Verkun Betaferon:

Heila- og mænusigg (MS-sjúkdómur) er langvarandi sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið, sér í lagi starfsemi heila og mænu. Hjá sjúklingi með MS-sjúkdóm eyðir bólga taugaslíðrinu (kallað mýli) í kringum taugar miðtaugakerfisins þannig að taugastarfsemi skerðist. Þetta kallast afmýlun. Orsakir MS-sjúkdómsins eru óþekktar. Talið er að óeðlileg ónæmissvörun sé einn af þeim höfuðþáttum í þessu sjúkdómsferli sem skaðar miðtaugakerfið.

Miðtaugakerfisskaði getur orðið þegar sjúklingur fær MS-kast *(bakslag)*. Kastið getur valdið tímabundinni fötlun eins og gönguerfiðleikum. Einkenni geta svo horfið algjörlega eða að hluta til. Sýnt hefur verið fram á að interferón beta-1b breytir svörun ónæmiskerfisins og hjálpar til við að halda sjúkdómnum niðri.

Hvernig Betaferon hjálpar í baráttunni gegn sjúkdómnum

Stakt klínískt tilfelli sem gefur til kynna mikla áhættu á framgangi MS sjúkdóms: Sýnt hefur verið fram á að Betaferon tefur framrás yfir í virkan MS-sjúkdóm.

Köst og bati á víxl (relapsing-remitting multiple sclerosis): Fólk með MS-sjúkdóm sem lýsir sér í köstum og bata á milli fá einstaka bakslög eða köst þar sem einkenni versna greinilega. Sýnt hefur verið fram á að Betaferon dregur úr fjölda kasta og þau verða ekki eins alvarleg. Lyfið dregur úr fjölda innlagna á spítala vegna sjúkdómsins og lengir tímann milli kasta.

Síversnandi MS sjúkdómur (secondary progressive multiple sclerosis): Í sumum tilfellum hafa einkenni aukist hjá fólki með MS sjúkdóm sem lýsir sér með köstum og bata á milli (relapsing-remitting MS) og sjúklingar fara yfir á annað stig sem kallast síversnandi MS sjúkdómur. Á þessu stigi eykst fötlun sífellt hvort sem fólk fær bakslag eða ekki. Betaferon getur fækkað köstum og gert þau vægari og þar með hægt á framrás hinna fatlandi einkenna.

Við hverju Betaferon er notað

Betaferon er til notkunar fyrir sjúklinga sem

► **hafa í fyrsta skipti upplifað einkenni sem gefa til kynna mikla áhættu á framgangi MS sjúkdóms.** Læknirinn mun útiloka allar aðrar hugsanlegar ástæður fyrir einkennunum áður en þú færð meðferð.

► **eru með MS sjúkdóm sem kemur í köstum og einkennist af að minnsta kosti tveimur köstum á síðustu tveimur árum.**

► **eru með síversnandi MS sjúkdóm með virkum sjúkdómi, sem kemur fram í köstum.**

2. Áður en byrjað er að nota Betaferon

Ekki má nota Betaferon

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferón beta, manna albúmíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú hefur alvarlegan þunglyndissjúkdóm og/eða sjálfsvígshugleiðingar** (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og kafla 4. „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- **ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm** (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“, „Notkun annarra lyfja samhliða Betaferon“ og kafla 4. „Hugsanlegar aukaverkanir“).

► **Láttu lækninn vita** ef eitthvað ofangreint á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum áður en Betaferon er notað:

- **Ef þú ert með *einstofna gammagalla*. Það er ónæmissjúkdómur þar sem óeðlileg prótein finnast í blóðinu**. Háræðakvillar geta komið fram við notkun lyfja eins og Betaferon (háræðalekaheilkenni). Þetta getur valdið losti (*yfirliði*) og jafnvel verið banvænt.

- **Ef þú hefur glímt við þunglyndi eða þjáist af þunglyndi eða sjálfsvígshugleiðingum.** Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér á meðan meðferð stendur yfir. Ef þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar eru á alvarlegu stigi ferð þú ekki í Betaferon-lyfjameðferð (sjá einnig „Ekki má nota Betaferon“).

- **Ef þú hefur einhvern tíma fengið krampa eða ef þú ert á flogaveikilyfjum**, læknirinn fylgist þá gaumgæfilega með lyfjameðferðinni hjá þér (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Betaferon“ og kafla 4. „Hugsanlegar aukaverkanir“).

- **Ef þú ert með alvarlega nýrnakvilla** er hugsanlegt að læknirinn fylgist með nýrnastarfsemi þinni á meðferðartímanum.

Læknirinn þinn þarf einnig að vita eftirfarandi **þegar þú notar Betaferon**:

- **Ef þú færð einkenni, svo sem kláða um allan líkamann, bólgið andlit og/eða tungu eða skyndilega mæði.** Þetta geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð og slíkt ástand getur orðið lífshættulegt.

- **Ef þú finnur fyrir meiri depurð eða vonleysi en fyrir meðferð, eða ef þú kemst í sjálfsvígshugleiðingar.** Ef þú finnur fyrir þunglyndi á Betaferon-meðferðartímanum getur verið að þú þurfir sérstaka meðferð og læknirinn þinn fylgist þá náið með þér eða hann íhugar að hætta þessari lyfjameðferð. Ef þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar eru á alvarlegu stigi ferð þú ekki í Betaferon-lyfjameðferð (sjá einnig „Ekki má nota Betaferon“).

- **Ef þú tekur eftir óvenjumikilli marblettamyndun, óvenjumikilli blæðingu eftir meiðsli eða ef þér finnst þú vera að fá oftar sýkingar en venjulega.** Þetta getur verið merki um fækkun blóðkorna eða blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna) í blóðinu. Læknirinn þarf hugsanlega að fylgjast sérstaklega með þessu.

- **Ef þú finnur fyrir lystarleysi, þreytu, ógleði, endurteknum uppköstum, sérstaklega ef vart verður við útbreiddan kláða, gulnun húðar eða augnhvítu og marblettamyndun.** Þessi einkenni gætu bent til lifrarkvilla. Í klínískum rannsóknum á Betaferon komu fyrir breytingar á lifrarprófum. Líkt og fyrir önnur beta interferón hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf tilvik af alvarlegum lifrarskemmdum, þar með talið lifrarbilun, hjá sjúklingum sem fengu Betaferon. Alvarlegustu tilfellin voru hjá sjúklingum sem tóku önnur lyf eða þjáðust af sjúkdómum sem hafa áhrif á lifrina (t.d. ofdrykkja, alvarleg sýking).

- **Ef þú færð einkenni eins og óreglulegan hjartslátt, vökvasöfnun (bólgu eða bjúg) í ökklum eða fótum eða mæði.** Þetta gætu verið merki um hjartavöðvakvilla sem er mjög sjaldgæfur við Betaferon-meðferð.

- **Ef þú finnur fyrir verk í maga sem leiðir aftur í bak og/eða þú finnur fyrir ógleði eða ert með hita.** Þetta gæti bent til brisbólgu sem hefur komið fram við meðferð með Betaferon. Þetta tengist oft aukningu á sérstakri blóðfitu (*þríglýseríðum*).

  ► **Hættu notkun Betaferon og ráðfærðu þig tafarlaust við lækninn** ef eitthvað af þessu á við um þig.

Annað sem hafa ber í huga við notkun Betaferon:

- **Þú þarft að gangast undir blóðpróf** til að mæla fjölda blóðfrumna, efni í blóðinu og lifrarensíminnihald. Þetta er gert **áður en Betaferon-meðferð hefst, reglulega eftir meðferðina og sömuleiðis reglubundið meðan á meðferð stendur**, jafnvel þótt þú hafir engin einkenni. Þessi blóðpróf eru fyrir utan venjuleg rannsóknarstofupróf sem venjulega eru gerð til að fylgjast með MS-sjúkdómnum hjá þér.

- **Ef þú þjáist af hjartasjúkdómi geta flensulíku einkennin í upphafi meðferðar valdið álagi á þig.** Nota þarf Betaferon með varúð og læknirinn mun fylgjast með hvort einkenni versna, sér í lagi í byrjun Betaferon-meðferðar. Betaferon hefur hins vegar engin bein áhrif á hjartað.

- **Framkvæmd verða regluleg skjaldkirtilspróf** eða hvenær sem læknirinn telur ástæðu til**.**

- **Betaferon inniheldur manna albúmín og því er fyrir hendi möguleiki á að það beri veirusjúkdóma**. Ekki er hægt að útiloka að lyfið geti borið Creutzfeld-Jacob veiki.

- **Við Betaferon-meðferð getur líkaminn farið að framleiða efni sem kallast *hlutleysandi mótefni***, sem geta haft áhrif á Betaferon (*hlutleysandi starfsemi*). Ekki er enn ljóst hvort þessi hlutleysandi mótefni draga úr virkni meðferðarinnar. Ekki framleiða allir sjúklingar þessi hlutleysandi mótefni. Að svo stöddu er ekki hægt að sjá fyrir hvaða sjúklingar mynda þessi mótefni og hverjir ekki.

- **Við Betaferon meðferð geta komið fram nýrnavandamál sem geta dregið úr nýrnastarfsemi, þar með talið örmyndun *(nýrnahnoðrahersli).*** Verið getur að læknirinn framkvæmi próf til að kanna nýrnastarfsemi þína.

- **Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur**. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Betaferon. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

– **Fölvi, gul húð eða dökkt þvag, hugsanlega ásamt óvenjulegu sundli, þreytu eða mæði, geta komið fram meðan á meðferðinni stendur**. Þetta geta verið merki um niðurbrot rauðra blóðkorna. Þetta getur komið fram allt frá nokkrum vikum til nokkrum árum eftir að meðferð með Betaferon er hafin. Læknirinn gæti framkvæmt blóðrannsóknir. Láttu lækninn vita um önnur lyf sem þú notar samtímis Betaferon.

Viðbrögð á stungustað:

Við Betaferon-meðferð er líklegt að fram komi viðbrögð á stungustað. Hugsanleg einkenni eru roði, þroti, litabreyting á húð, bólga, verkur og ofnæmisviðbrögð. Sjaldnar hefur verið tilkynnt um sýkingu í kringum stungustaðinn, niðurbrot húðar og vefjaskemmdir (*drep*). Viðbrögð á stungustað minnka venjulega þegar frá líður.

Húðsár og vefjaskemmdir á stungustað geta valdið örmyndun. Ef þetta er alvarlegt þarf að skafa upp sár (fjarlægja aðskotaefni og dauðan vef) og enn sjaldnar þarf húðígræðslu og bati getur tekið allt að 6 mánuði.

Til þess að draga úr áhættu á aukaverkunum á stungustað, svo sem sýkingu eða drepi, verður að:

- Sprauta sig með fullri smitgát.
- Skipta um stungustað við hverja gjöf (sjá Viðauki – „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir“, í II. hluta þessa fylgiseðils).

Hugsanlegt er að dragi úr aukaverkunum á stungustað við notkun sjálfvirkrar sprautu og með því að skipta alltaf um stungustað. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn geta sagt þér meira um þetta.

Ef húðin á þér rofnar og hugsanlegt er að það tengist bólgum eða vessalosun á stungustað:

► **Hættu notkun Betaferon** og ráðfærðu þig við lækninn.

► **Ef þú ert bara með einn auman stungustað og vefjaskemmdir** (*drep*) **eru ekki miklar getur þú haldið áfram notkun Betaferon.**

► **Ef um mörg sár er að ræða** verður að hætta notkun Betaferon þar til húðin hefur jafnað sig.

Læknirinn þinn athugar reglulega hvernig þú sprautar þig, sér í lagi ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð á stungustað.

Börn og unglingar

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Samt sem áður gefa takmörkuð birt gögn til kynna að öryggi hjá unglingum frá 12 til 16 ára sem fengu Betaferon 8,0 milljón alþjóðlegar einingar undir húð annan hvern dag sé það sama og hjá fullorðnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Betaferon hjá börnum yngri en 12 ára. Því á ekki að nota Betaferon handa þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Betaferon

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa farið fram til að rannsaka hvort Betaferon hefur áhrif á önnur lyf eða verður fyrir áhrifum frá þeim.

Að undanskildum *barksterum* og *nýrnahettubarkarhormóni (ACTH)* sem eru bólgueyðandi lyf má ekki gefa Betaferon með efnum sem hafa áhrif á svörun ónæmiskerfisins.

Gæta þarf varúðar ef Betaferon er notað með:
- **Lyfjum sem þurfa ákveðið kerfi lifrarensíma** (þekkt sem *cýtókróm P450 kerfið*) til þess að hverfa úr líkamanum, þar á meðal eru flogaveikilyf (eins og fenýtóín).
- **Lyfjum sem hafa áhrif á framleiðslu blóðkorna.**

Notkun Betaferon með mat eða drykk:

Betaferon er sprautað undir húðina og því er ekki ástæða til að búast við áhrifum frá mat eða drykk.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Betaferon.

Akstur og notkun véla

Betaferon getur valdið aukaverkunum á miðtaugakerfið (sjá kafla 4. „Hugsanlegar aukaverkanir“). Hugsanlegt er að það hafi áhrif á hæfni mjög næmra sjúklinga til að aka bíl eða nota vélar.

Betaferon inniheldur mannitól, manna albúmín og natríum

Meðal óvirkra innihaldsefna Betaferon eru:
- lítið eitt af mannitóli, sykri sem kemur fyrir í náttúrunni og manna albúmíni, próteini.
- natríum - lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ef þú veist að þú hefur ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefnanna eða ef þú færð slíkt ofnæmi mátt þú ekki nota Betaferon.

3. Hvernig nota á Betaferon

Meðferð með Betaferon má einungis hefja undir eftirliti læknis sem reynslu hefur af heila- og mænusiggi.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

Annan hvern dag (einu sinni á tveggja daga tímabili). 1,0 ml af fullbúnu Betaferon stungulyfi (sjá viðauka „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir “ aftar í fylgiseðlinum) er sprautað undir húð. Þessi skammtur jafngildir 250 míkrógrömmum (8,0 milljón a.e.) af interferón beta-1b.

Þegar meðferð með Betaferon er hafin, þolist hún best ef skammtar eru auknir smám saman, þ.e. meðferð er hafin með einungis 0,25 ml af lyfinu og skammturinn er síðan aukinn eftir hverjar 3 innspýtingar, fyrst í 0,5 ml, síðan í 0,75 ml og að lokum upp í fullan skammt (1 ml) af Betaferon. Verið getur að læknirinn breyti, í samráði við þig, tímanum sem líður milli þess sem skammtar eru auknir eftir því hvort aukaverkanir koma fram í byrjun meðferðar. Til að auðvelda skammtaaukninguna fyrir fyrstu 12 innspýtingarnar, getur verið að ávísað sé sérstökum **aðlögunarpakka**, sem inniheldur fjóra pakka í mismunandi lit, með sérmerktum sprautum og ítarlegum upplýsingum í fylgiseðli hvers aðlögunarpakka.

Undirbúningur fyrir innspýtingu:

Blanda þarf Betaferon stungulyfsstofninn áður en hann er notaður með því að leysa Betaferon stofninn upp í 1,2 ml af vökva úr áfylltri sprautunni með leysinum. Þetta framkvæmir annaðhvort læknirinn eða hjúkrunarfræðingur eða sjúklingurinn sjálfur þegar hann hefur fengið nákvæma þjálfun. Ítarlegri upplýsingar um undirbúning Betaferon lausnarinnar til innspýtingar má finna í viðauka „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir, hluti I“.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að sprauta Betaferon undir húðina eru í hluta IE í viðauka „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir “.
Reglubundið þarf að skipta um innspýtingarstað. Sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“. Fylgja ber leiðbeiningunum í hluta II „Skipt um stungustaði“ og hluta III „Betaferon lyfjaskrá“ í viðaukanum „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir“.

Meðferðarlengd

Ekki er vitað, enn sem komið er, hversu langvarandi meðferðin með Betaferon á að vera. **Læknirinn ákveður meðferðarlengd í samráði við sjúklinginn.**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Gjöf á margföldum þeim Betaferon skammti sem ráðlagður er við MS sjúkdómi hafði ekki lífshættuleg áhrif.

► **Hafðu samráð við lækninn** ef þú dælir of stórum skammti af Betaferon eða sprautar þig of oft.

Ef gleymist að nota Betaferon

Ef það gleymist að sprauta sig á réttum tíma verður að gera það um leið og munað er eftir því og svo næstu sprautu 48 klst. síðar.

Ekki á að sprauta tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Betaferon

Láttu lækninn vita ef þú hættir meðferðinni eða óskar eftir að hætta meðferð. Ekki er vitað um nein bráð fráhvarfseinkenni samfara því að hætta að nota Betaferon.

► Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Betaferon getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef aukaverkun verður alvarleg eða þú tekur eftir aukaverkunum sem ekki eru taldar upp í þessum fylgiseðli.

► **Láttu lækninn vita þegar í stað og hættu notkun Betaferon:**

- Ef þú finnur fyrir einkennum svo sem **kláða um allan líkamann, bólgnu andliti og/eða tungu eða skyndilegri mæði.**
- Ef þú finnur fyrir **verulega meiri depurð eða vonleysi en fyrir meðferð með Betaferon eða ef þú kemst í sjálfsvígshugleiðingar.**
- Ef þú tekur eftir **óvenjumikilli marblettamyndun, óvenjumikilli blæðingu eftir meiðsli eða ef þér finnst þú vera að fá oftar sýkingar en venjulega.**
- Ef þú finnur fyrir **lystarleysi, þreytu, ógleði, endurteknum uppköstum, sérstaklega ef vart verður við útbreiddan kláða, gulnun húðar eða augnhvítu og marblettamyndun.**
- Ef þú færð einkenni eins og **óreglulegan hjartslátt, þrota t.d. á ökklum eða fótum eða mæði.**
- Ef þú finnur fyrir **verk í maga sem leiðir aftur í bak og/eða þú finnur fyrir ógleði eða ert með hita.**

► **Láttu lækninn vita þegar í stað:**

– ef þú færð einhver eða öll þessara einkenna: **freyðandi þvag, þreytu, þrota, einkum á ökklum og augnlokum eða þyngdaraukningu**, þar sem þau gætu verið merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Í upphafi meðferðar er mikið um aukaverkanir en að jafnaði dregur úr þeim þegar meðferðinni er haldið áfram.

Algengustu aukaverkanirnar eru:

► **Inflúensulík einkenni** eins og sótthiti, kuldahrollur, liðverkir, slappleiki, sviti, höfuðverkur eða verkur í vöðvum. Draga má úr inflúensulíkum einkennum með því að taka inn parasetamól eða bólgueyðandi lyf sem ekki innihalda stera, t.d. íbúprófen.

► **Aukaverkanir á stungustað.** Einkenni geta verið roði, þroti, litabreyting á húð, bólga, sýking, verkur, ofnæmisviðbrögð og vefjaskemmdir (*drep*). Sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í kafla 2 til að fá meiri upplýsingar um hvað skal gera ef aukaverkanir á stungustað koma fram. Hægt er að draga úr þessum aukaverkunum með því að nota sjálfvirkt inndælingartæki og skipta alltaf um stungustað. Frekari upplýsingar fást hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Til að draga úr aukaverkunum í upphafi meðferðar á læknirinn að byrja að gefa lítinn skammt af Betaferon og auka hann svo smám saman (sjá kafla 3. „Hvernig nota á Betaferon“).

Eftirfarandi yfirlit um aukaverkanir er byggt á tilkynningum úr klínískum rannsóknum á Betaferon og á aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins.

► **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):**

- fækkun hvítra **blóðfrumna**
- **höfuðverkur**
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- kviðverkir
- gildi tiltekins lifrarensíms (alanín amínótransferasa eða ALAT) í blóði getur hækkað (kemur fram á blóðprófum)
- útbrot
- **húðkvilli**
- vöðvaverkir
- stirðleiki í **vöðvum** (*ofstæling*)
- liðverkir
- bráð þvaglátaþörf
- viðbrögð á **stungustað** (þ.m.t. roði, þroti, mislitun, bólga, verkur, sýking, ofnæmisviðbrögð (*ofnæmi*)
- einkenni **lík inflúensu**, verkur, hiti, kuldahrollur, vökvasöfnun á handleggjum eða fótleggjum (*útlimabjúgur*), skortur/tap á styrk (*þróttleysi*)

► **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):**

- bólgnir **eitlar** (*eitlakvilli*)
- fækkun á rauðum blóðkornum (*blóðleysi*)
- truflun á virkni skjaldkirtils (of lítil hormónaframleiðsla)
- þyngdartap eða -aukning
- rugl
- óeðlilega hraður hjartsláttur (*hraðsláttur*)
- hækkaður **blóðþrýstingur** *(háþrýstingur)*
- gildi tiltekins lifrarensíms (aspartat amínótransferasa eða ASAT) í blóði getur hækkað (kemur fram á blóðprófum)
- **mæði** *(andnauð)*
- magn rauðguls litarefnis í blóðinu (*gallrauða*), sem framleitt er í lifur, getur aukist (það mun sjást í blóðprufum)
- bólguhellur í húð eða slímhúð sem yfirleitt klæjar í *(ofsakláði)*.
- kláði
- hárlos á höfði
- tíðatruflanir
- miklar blæðingar frá legi *(tíðaóregla)* sérstaklega milli reglulegra tíðablæðinga
- **getuleysi**
- húðrof og vefjaskemmdir (*drep*) á stungustað (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- brjóstverkur
- lasleiki

► **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):**

- fækkun blóðflagna (sem hjálpa til við blóðstorknun) (*blóðflagnafæð*)
- aukning getur orðið á ákveðinni gerð blóðfitu (*þríglýseríða*) (mun koma fram í blóðprufum), sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“
- sjálfsvígstilraunir
- skapsveiflur
- krampar
- sérstök lifrarensím (gamma GT) sem framleidd eru í lifrinni, geta aukist (mun koma fram í blóðprufum)
- bólga í lifur (*lifrarbólga*)
- mislitun húðar

- nýrnakvillar, þ.m.t. örvefsmyndun (*nýrnahnoðrahersli*) sem getur dregið úr nýrnastarfsemi þinni

► **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000):**

- blóðtappar í litlum blóðæðum sem getur haft áhrif á nýru (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmisviðbrögð*)
- truflun á virkni skjaldkirtils (of mikil hormónaframleiðsla)
- alvarlegt lystarleysi sem leiðir til þyngdartaps (*lystarleysi*)
- sjúkdómur í hjartavöðva (*hjartavöðvakvilli*)
- skyndileg mæði (*berkjukrampi*)
- brisbólga, sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur “
- skerðing á lifrarstarfsemi (*lifrarskemmdir þ.m.t. lifrarbólga, lifrarbilun*)

► **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):**

- niðurbrot rauðra blóðkorna *(rauðalosblóðleysi)*
- vandamál tengd litlum æðum geta komið fram þegar lyf eins og Betaferon eru notuð (*almennur hárræðaleki*)
- **þunglyndi, kvíði**
- sundl
- óreglulegur, hraður hjartsláttur (*hjartsláttarónot*)
- roði og/eða andlitsroði vegna æðavíkkunar
- alvarleg þrenging æða í lungum, sem leiðir til hás blóðþrýstings í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna (lungnaslagæðaháþrýstingur). Lungnaslagæðaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Betaferon var hafin
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- útbrot, roði í húð í andliti, liðverkir, sótthiti, slappleiki eða annað af völdum lyfja (*helluroði af völdum lyfja*)
- **tíðatruflanir**
- svitamyndun

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Betaferon

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Þegar lausnin hefur verið blönduð skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er hins vegar ekki mögulegt er það nothæft í 3 klukkustundir, ef það er geymt við 2-8°C (í kæli).

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að það inniheldur agnir eða hefur breytt um lit.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Betaferon inniheldur:

Virka innihaldsefnið er interferón beta-1b, 250 míkrógrömm í hverjum millilítra af tilbúinni lausn

Önnur innihaldsefni eru
– í stofninum: mannitól og manna albúmín
– í leysinum (natríumklóríðlausn 5,4 mg/ml (0,54 % (w/v))): natríumklórið, vatn fyrir stungulyf.

Betaferon stofninn er afgreiddur í 3-millilítra hettuglasi sem inniheldur 300 míkrógrömm (9,6 milljón a.e.) af interferóni beta-1b í hverju hettuglasi. Eftir blöndun inniheldur hver millilítri 250 míkrógrömm (8,0 milljón a.e.) af interferóni beta-1b.

Betaferon leysirinn er afgreiddur í 2,25 millilítra áfylltri sprautu (úr gleri af gerð I) og inniheldur 1,2 ml af natríumklóríðlausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v).

Útlit Betaferon og pakkningastærð:

Betaferon er sæfður hvítur til beinhvítur stungulyfsstofn, lausn.

Betaferon fæst í pakkningum með:
- fjölpakkning með 5 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- fjölpakkning með 12 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- fjölpakkning með 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- fjölpakkning með 15 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- 2 mánaða pakkning með 2 x 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- 3 mánaða pakkning með 3 x 15 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti.
- 3 mánaða pakkning með 3 x 14 stökum pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas með stofni, 1 áfyllta sprautu með leysi, 1 hettuglassáhald með nál og 2 þurrkur vættar spritti eða
- aðlögunarpakki fyrir fyrstu 12 innspýtingarnar sem samanstendur af 4 þreföldum pakkningum, sem hver inniheldur 3 hettuglös með stofni, 3 áfylltar sprautur með leysi, 3 hettuglassáhöld með nál, 6 þurrkur vættar spritti.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi:

Markaðsleyfishafi
Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi
Bayer AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Viðauki: LEIÐBEININGAR HANDA ÞEIM SEM SPRAUTA LYFINU Í SIG SJÁLFIR

Læknirinn hefur ávísað Betaferon til meðferðar við MS sjúkdómi. Betaferon þolist best frá upphafi ef skammtar eru auknir smám saman upp í fullan venjulegan skammt (sjá fyrsta hluta þessa fylgiseðils, kafla 3 „Hvernig nota á Betaferon“). Til að auðvelt sé að auka skammtinn fyrstu 12 skiptin, getur verið að þú fáir sérstakan aðlögunarpakka, sem innheldur fjórar þrefaldar pakkningar í mismunandi litum, með sérmerktun sprautum og ítarlegum leiðbeiningum í fylgiseðli hvers aðlögunarpakka. Sprauturnar í aðlögunarpakkanum eru merktar fyrir viðeigandi skammta (0,25; 0,5; 0,75 eða 1,0 ml).

Eftirfarandi leiðbeiningar og myndir lýsa því hvernig Betaferon er blandað fyrir innspýtingu og hvernig sjúklingur getur sprautað sig sjálfur með Betaferon. Lesa skal leiðbeiningarnar vandlega og fara eftir þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun aðstoða við að læra handbrögðin. Sjúklingur á ekki að sprauta sig sjálfur fyrr en hann er viss um að hann viti hvernig blanda á lausnina og hvernig hún er notuð.

I. HLUTI: LEIÐBEININGAR SKREF FYRIR SKREF

Leiðbeiningarnar skiptast í eftirfarandi liði:

A) Almenn ráð
B) Undirbúningur fyrir innspýtingu
C) Blöndun á lausninni, skref fyrir skref
D) Lyfið dregið upp í sprautuna
E) Lyfinu sprautað
F) Snöggt yfirlit yfir ferlið

A) Almenn ráð

Góð byrjun

Þú munt sjá að eftir nokkrar vikur verður meðferðin eðlilegur hluti af daglegu lífi þínu. Í byrjun gætu eftirfarandi ráð reynst hjálpleg:

- Komdu þér upp föstum geymslustað á góðum stað þar sem börn hvorki ná til né sjá svo alltaf sé auðvelt að finna Betaferon og það sem því fylgir.
  Sjá nánar um geymslu í kafla 5, „Hvernig geyma á Betaferon“ í fyrsta hluta fylgiseðilsins.

- Reyndu að sprauta þig á sama tíma á hverjum degi. Þannig manstu betur eftir því og auðveldara er að velja tíma þar sem ekki er hætta á truflun.

- Undirbúðu hvern skammt aðeins þegar þú er tilbúin/n til innspýtingar. Eftir að þú hefur blandað Betaferon skaltu sprauta efninu inn tafarlaust (ef Betaferon er ekki notað tafarlaust skal lesa kafla 5, „Hvernig geyma á Betaferon“ í fyrsta hluta fylgiseðilsins).

► **Mikilvæg ráð sem hafa ber í huga**

- Hafðu reglu á hlutunum. Notaðu Betaferon samkvæmt leiðbeiningum í kafla 3, „ Hvernig nota á Betaferon “ í fyrsta hluta fylgiseðilsins. Athugaðu skammtastærðina tvisvar.
- Geymdu sprautur og ílát sem sprautum er fleygt í þar sem börn hvorki ná til né sjá. Læstu búnaðinn inni ef mögulegt er.
- Aldrei skal endurnýta sprautur eða nálar
- Notaðu alltaf sæfða *(dauðhreinsaða)* aðferð eins og hér er lýst.
- Alltaf skal farga notuðum nálum í þar til gert ílát.

B) Undirbúningur fyrir innspýtingu

► Stungustaður valinn

Áður en þú undirbýrð innspýtingu skaltu velja stungustað. Sprauta skal Betaferon í fitulagið á milli húðar og vöðva (þ.e. undir húð, u.þ.b. 8 til 12 mm undir húðina). Bestu stungustaðirnir eru þar sem húðin er laus og mjúk og langt frá liðum, taugum eða beinum, til dæmis í kvið, handlegg, læri eða þjóhnappa.

Mikilvægt: Sprautaðu ekki á stöðum þar sem þú finnur fyrir hnúðum, bólum, hörðum hnútum eða sársauka eða þar sem húðin er upplituð, aum, hreistruð eða rofin. Ræddu allt sem þér finnst athugavert við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Skiptu um stungustað við hverja innspýtingu. Ef erfitt er fyrir þig að ná til sumra svæða gætir þú þurft að fá fjölskyldumeðlim eða vin til að hjálpa þér við innspýtingarnar.
Fylgdu röðinni sem lýst er á áætluninni í lok viðaukans (sjá hluta II) „ Skipt um stungustaði “) þannig að aftur kemur að fyrsta stungustað eftir 8 innspýtingar (16 daga). Þannig nær hver stungustaður að jafna sig algjörlega áður en stungið er í hann á ný.

Vinsamlegast lestu skiptiáætlunina í lok þessa viðauka þar sem þú lærir að velja stungustað.
Einnig er gefið dæmi um lyfjaskrá (sjá hluta III í viðauka). Þetta ætti að gefa þér hugmynd um hvernig þú getur haldið skrá yfir stungustaði og dagsetningar.

► Að athuga innihald pakkningarinnar

Í Betaferon pakkningunni er eftirfarandi að finna:
- 1 hettuglas með Betaferon (stungulyfsstofn, lausn)
- 1 áfyllt sprauta með leysi fyrir Betaferon (natríumklóríð lausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 1 hettuglassáhald með áfastri nál
- 2 sprittþurrkur

Auk þessa þarft þú ílát til förgunar á notuðum sprautum og nálum.
Notið viðeigandi sótthreinsiefni til sótthreinsunar á húð.

Ef þú hefur fengið Betaferon aðlögunarpakka, munt þú finna 4 þrefaldar pakkningar í mismunandi lit og með mismunandi númer þar sem hver pakkning inniheldur:
- 3 Betaferon hettuglös (með stungulyfsstofni, lausn)
- 3 áfylltar sprautur með leysi fyrir Betaferon stofninn (natríum klóríð lausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 3 hettuglassáhöld með áfastri nál
- 6 sprittþurrkur

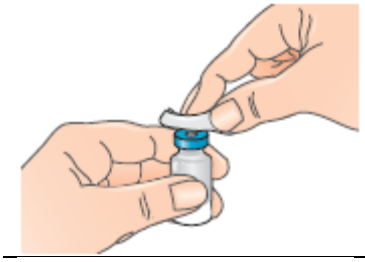
Auk þess mun þurfa ílát til förgunar fyrir notaðar sprautur og nálar.
Nota skal viðeigandi sótthreinsun fyrir húð.

Byrjið á að nota **gulu þreföldu pakkninguna nr. 1** sem inniheldur 3 sprautur með 0,25 ml marki til meðferðar á 1., 3. og 5. degi.
Notið síðan **rauðu þreföldu pakkninguna nr. 2** sem inniheldur 3 sprautur með 0,5 ml marki til meðferðar á 7., 9. og 11. degi.
Haldið áfram með **grænu þreföldu pakkninguna nr. 3** sem inniheldur 3 sprautur með 0,75 ml marki til meðferðar á 13., 15. og 17. degi.
Notið síðan **bláu þreföldu pakkninguna nr. 4** sem inniheldur 3 sprautur með 0,25; 0,5; 0,75 og 1,0 ml marki til meðferðar á 19., 21. og 23. degi.

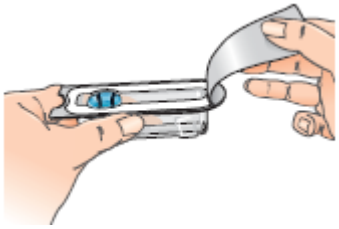
C) Blöndun á lausninni, skref fyrir skref

1 – Þvoðu hendur vandlega með vatni og sápu áður en byrjað er á þessu ferli.

2 - Opnaðu Betaferon hettuglasið og komdu því fyrir á borði. Best er að nota þumalinn fremur en nöglina, annars gæti það brotnað.



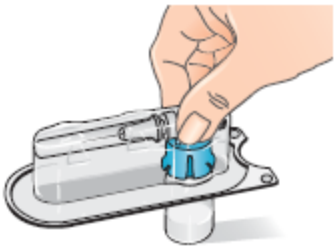
3 – Strjúktu af efri hluta hettuglassins með sprittþurrku og strjúktu þurrkunni aðeins í eina átt. Láttu sprittþurrkuna liggja á efri hluta hettuglassins.



4 – Opnaðu þynnupakkninguna með hettuglassáhaldinu en ekki taka hettuglassáhaldið út strax.

Ekki fjarlægja hettuglassáhaldið úr þynnupakkningunni á þessu stigi.

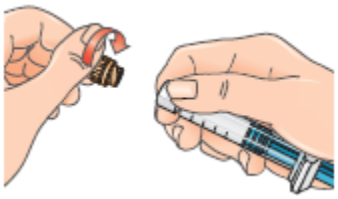
Ekki snerta hettuglassáhaldið. Það þarf að haldast dauðhreinsað.



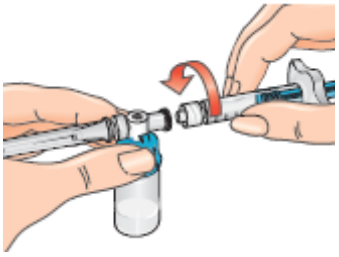
5 – Áður en hettuglassáhaldið er fest skal fjarlægja og henda sprittþurrkunni og hafðu hettuglasið á sléttu yfirborði.

6 – Haltu utan um þynnupakkninguna og settu hana ofan á hettuglasið. Þrýstu þéttingsfast niður þar til þú finnur að áhaldið smellur á réttan stað á hettuglasinu.

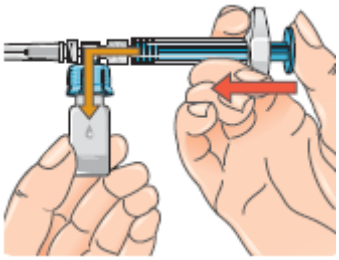
7 – Taktu í brúnir þynnupakkningarinnar og fjarlægðu þynnupakkninguna af hettuglassáhaldinu. Nú getur þú fest áfylltu leysissprautuna á hettuglassáhaldið.



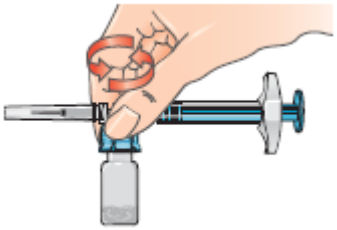
8 – Taktu sprautuna upp. Gangtu úr skugga um að appelsínugula hlífðarlokið sé vel fest á sprautuna sem inniheldur leysinn! Fjarlægðu hlífðarlokið með því að snúa það af. Fleygðu hlífðarlokinu.



9 – Tengdu sprautuna við opið á hlið hettuglassáhaldsins með því að stinga sprautuendanum inn og festa varlega með því að snúa og toga réttsælis (sjá ör). Að því loknu er sprautubúnaðurinn tilbúinn.

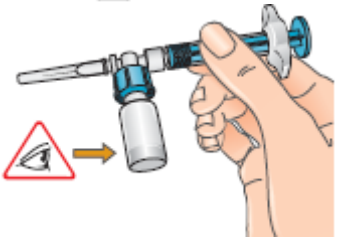


10 – Haltu sprautubúnaðinum við botn hettuglassins. Þrýstu bullu sprautunnar varlega alla leið inn til að koma leysinum í heild sinni inn í hettuglasið. Slepptu bullunni sem getur nú horfið aftur til fyrri stöðu.
Þetta á einnig við um aðlögunarpakkann.



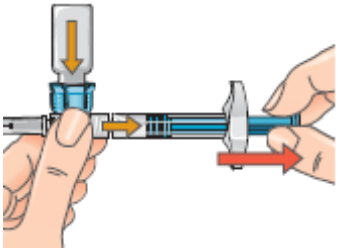
11 – Þegar sprautubúnaðurinn er fastur skal snúa hettuglasinu varlega í hringi svo þurri Betaferon stofninn leysist algjörlega upp.

Ekki hrista hettuglasið.



12 – Skoðaðu lausnina vandlega. Hún ætti að vera tær og ekki innihalda neinar agnir. Ef lausnin er upplituð eða inniheldur agnir skal fleygja henni og byrja upp á nýtt með nýrri stakri pakkningu. Ef froða er til staðar (slíkt getur komið fram ef hettuglasið er hrist eða því snúið of mikið) skal láta hettuglasið standa óáreitt uns froðan hverfur.

D) Lyfið dregið upp í sprautuna

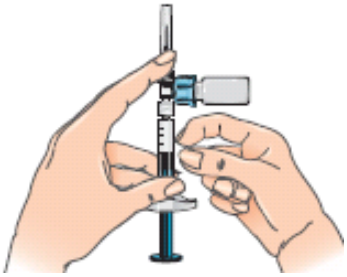


13 – Ef bullan hefur færst aftur í upphaflega stöðu skaltu þrýsta henni aftur inn og halda henni þar. Snúðu sprautubúnaðinum á hvolf þannig að hettuglasið sé efst og lokið snúi niður til að undirbúa innspýtingu. Á þennan hátt getur lausnin runnið inn í sprautuna.
Haltu sprautunni láréttri.
Dragðu bulluna rólega til baka til að draga lausnina í heild úr hettuglasinu í sprautuna.

Í aðlögunarpakkanum skal einungis draga lausnina upp **að markinu á sprautunni:**
0,25 ml fyrir fyrstu þrjár innspýtingarnar (á 1., 3. og 5. degi meðferðar **eða**
0,5 ml fyrir innspýtingar á 7., 9. og 11. degi meðferðar **eða**
0,75 ml fyrir innspýtingar á 13., 15. og 17. degi meðferðar.

Fargið hettuglösum með afgangslausn.

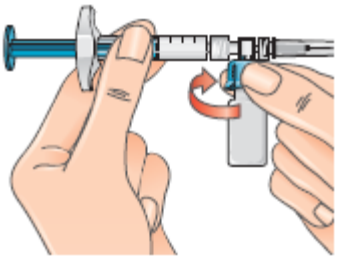
Frá 19. degi er gefinn **fullur 1,0 ml skammtur**.



14 – Eftir að lausnin hefur verið dregin upp, snúið sprautunni og hettuglasinu svo að nálin snúi upp. Loftbólur sem hugsanlega eru til staðar fara þá efst í lausnina.

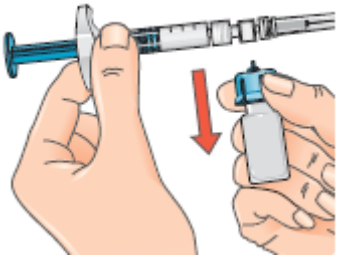
15 – Fjarlægðu hugsanlegar loftbólur með því að slá léttilega á sprautuna og þrýsta bullunni að 1 ml strikinu eða að því magni sem læknirinn hefur sagt fyrir um.
Ef þú notar minna en 1 ml í aðlögunarpakkanum, er ekki víst að einhverjar loftbólur séu til staðar, en við fullan skammt geta þær komið fram. Fjarlægið þær með því að slá léttilega á sprautuna og að ýta bullunni á réttan stað á sprautunni.

Ef of mikið magn lausnarinnar fer í hettuglasið með loftbólunum, settu sprautuna aftur í lárétta stöðu (sjá mynd 13) og dragðu bulluna örlítið til baka til að draga lausnina úr hettuglasinu aftur upp í sprautuna.



16 – Því næst skaltu grípa bláa hettuglassáhaldið og fjarlægja það af sprautunni með **snúningi** og toga það svo niður á við af sprautunni.

Gríptu aðeins bláa hettuglassáhaldið þegar þú tekur það af. Haltu sprautunni í láréttri stöðu og hettuglasinu neðan við sprautuna.



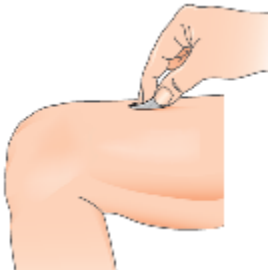
Fjarlæging hettuglassins og áhaldsins af sprautunni tryggir að lausnin muni renna úr nálinni við innspýtingu.

17 - Fleygið hettuglasinu með afgangi af lausninni ásamt nál í nálaboxið.

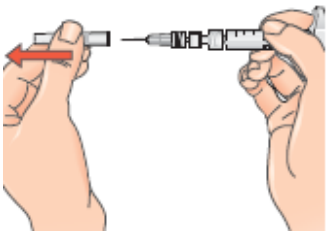
18 – Nú getur þú hafið innspýtingu.
Ef þú getur af einhverjum ástæðum ekki framkvæmt innspýtingu með Betaferon tafarlaust getur þú sett blönduðu lausnina í kæli í sprautunni í allt að 3 klst fyrir notkun. Lausnin má ekki frjósa og ekki má bíða lengur en 3 klst með innspýtingu. Ef lengri tími líður en 3 klst skaltu fleygja blönduðu Betaferon-lausninni og undirbúa innspýtingu á ný. Þegar lausnin er notuð er betra að verma lyfið milli handanna til að forðast sársauka.

E) Lyfinu sprautað

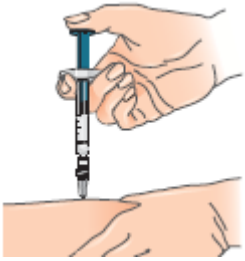
1 – Veldu stungustað (sjá ráð hér í upphafi og myndir í lok þessa viðauka) og skráðu hann í lyfjaskrána.



2 – Notaðu sprittþurrku til þess að hreinsa húðina á stungustaðnum. Láttu svæðið þorna. Fleygðu sprittþurrkunni.
Notaðu viðeigandi sótthreinsunarefni til að sótthreinsa húð.



3 – Taktu hlífina af nálinni með því að toga í lokið en ekki snúa því.



4 - Klíptu varlega saman húðina á stungustaðnum (til að lyfta henni örlítið).

5 – Haltu sprautunni eins og pílu eða blýanti og stingdu nálinni beint inn í húðina með hraðri og ákveðinni hreyfingu svo hún myndi 90˚ horn. Vinsamlegast athugið: Einnig má nota sjálfvirkar sprautur.

6 – Sprautaðu inn lyfinu með því að þrýsta jafnt og rólega á bulluna. (Þrýstu bullunni inn alla leið þar til sprautan er tóm.)

7 - Fleygðu sprautunni í ílát til förgunar.

F) Snöggt yfirlit yfir ferlið

- Takið til innihaldið sem til þarf fyrir eina innspýtingu
- Festið hettuglassáhaldið á hettuglasið
- Festið sprautuna við hettuglassáhaldið
- Þrýstið bullunni niður til að setja allan leysinn í hettuglasið
- Snúið sprautu og hettuglasi við, togið svo í bulluna til að draga upp ávísað magn
- Fjarlægið hettuglasið úr sprautunni — tilbúin til innspýtingar

ATHUGIÐ: Nota skal lyfið strax eftir að lausnin hefur verið blönduð (ef lyfið er ekki notað strax, skal geyma lausnina í kæliskáp og nota hana innan 3 klukkustunda). Má ekki frjósa.

II. HLUTI: SKIPT UM STUNGUSTAÐI

Þú þarft að velja nýjan stað fyrir hverja innspýtingu, og þá fær hvert svæði tíma til þess að jafna sig og það hjálpar einnig í baráttunni við sýkingar. Ráðleggingar um val á svæðum eru í fyrsta hluta þessa viðauka. Það er gott að ákveða hvar á að sprauta áður en sprautan er undirbúin. Áætlunin sem er sýnd að neðan með skýringarmyndunum, er til hjálpar við að velja mismunandi staði. Ef fyrsta sprautan er t.d. gefin hægra megin á kvið, skal velja vinstri hlið fyrir aðra sprautuna, síðan hægra læri fyrir þá þriðju og síðan áfram eftir skýringarmyndinni þar til öll nothæf svæði líkamans hafa verið notuð. Halda skal skrá yfir hvar og hvenær sprautað var. Ein leið til þess að skrá stungustað er að gera það á hjálagt lyfjakort.

Ef þessari áætlun er fylgt, kemur aftur að fyrsta svæðinu (t.d. hægri hluta kviðs) eftir átta innspýtingar (16 daga). Þetta er nefnt skiptiferli. Á áætluninni þar sem dæmin koma fram er hverju svæði skipt í 6 stungustaði (til samans eru stungustaðirnir 48 í heild) sem eru vinstri og hægri, efri, mið- og efsti hluti hvers svæðis. Ef þú kemur aftur að ákveðnu svæði eftir eitt skiptiferli skaltu velja fjærsta stungustaðinn á því svæði. Ef svæði verður aumt skaltu ræða val á öðrum stungustöðum við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

<u>Skiptiáætlun</u>:

Til að auðvelda þér að skipta um stungustaði á réttan hátt mælum við með að þú skráir dagsetningu og staðsetningu innspýtingar.

Farðu í gegnum hvert skiptiferli fyrir sig. Hvert ferli er 8 innspýtingar (16 dagar), gefnar á svæðum 1 til 8 í röð. Ef þessari röð er fylgt þá nær hvert svæði að jafna sig fyrir næstu sprautu.

Skiptiferli 1: Efri hluti vinstra megin á hverju svæði

Skiptiferli 2: Neðri hluti hægra megin á hverju svæði

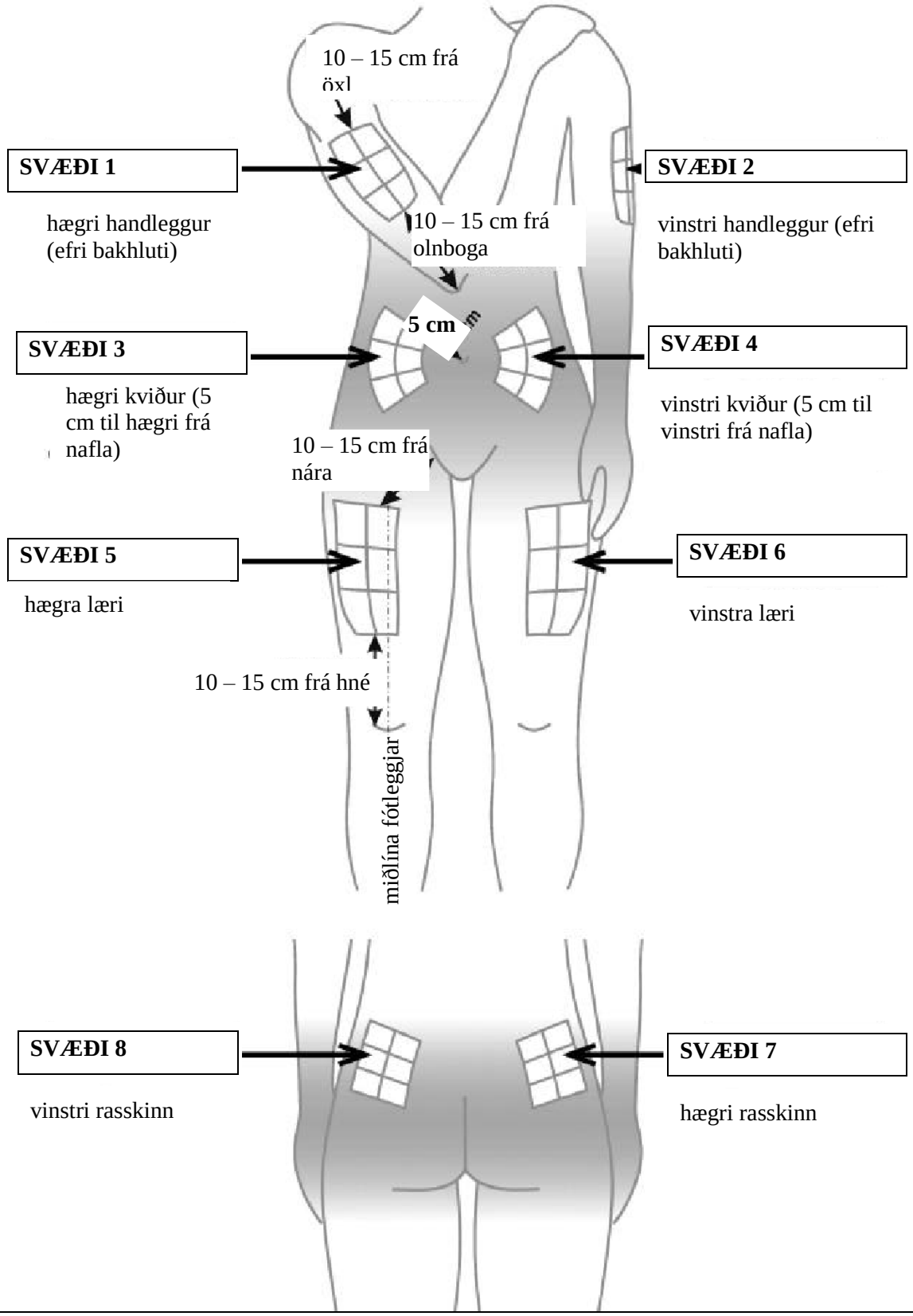
Skiptiferli 3: Miðhluti vinstra megin á hverju svæði

Skiptiferli 4: Efri hluti hægra megin á hverju svæði

Skiptiferli 5: Neðri hluti vinstra megin á hverju svæði

Skiptiferli 6: Miðhluti hægra megin á hverju svæði

SKIPTIFERLI:



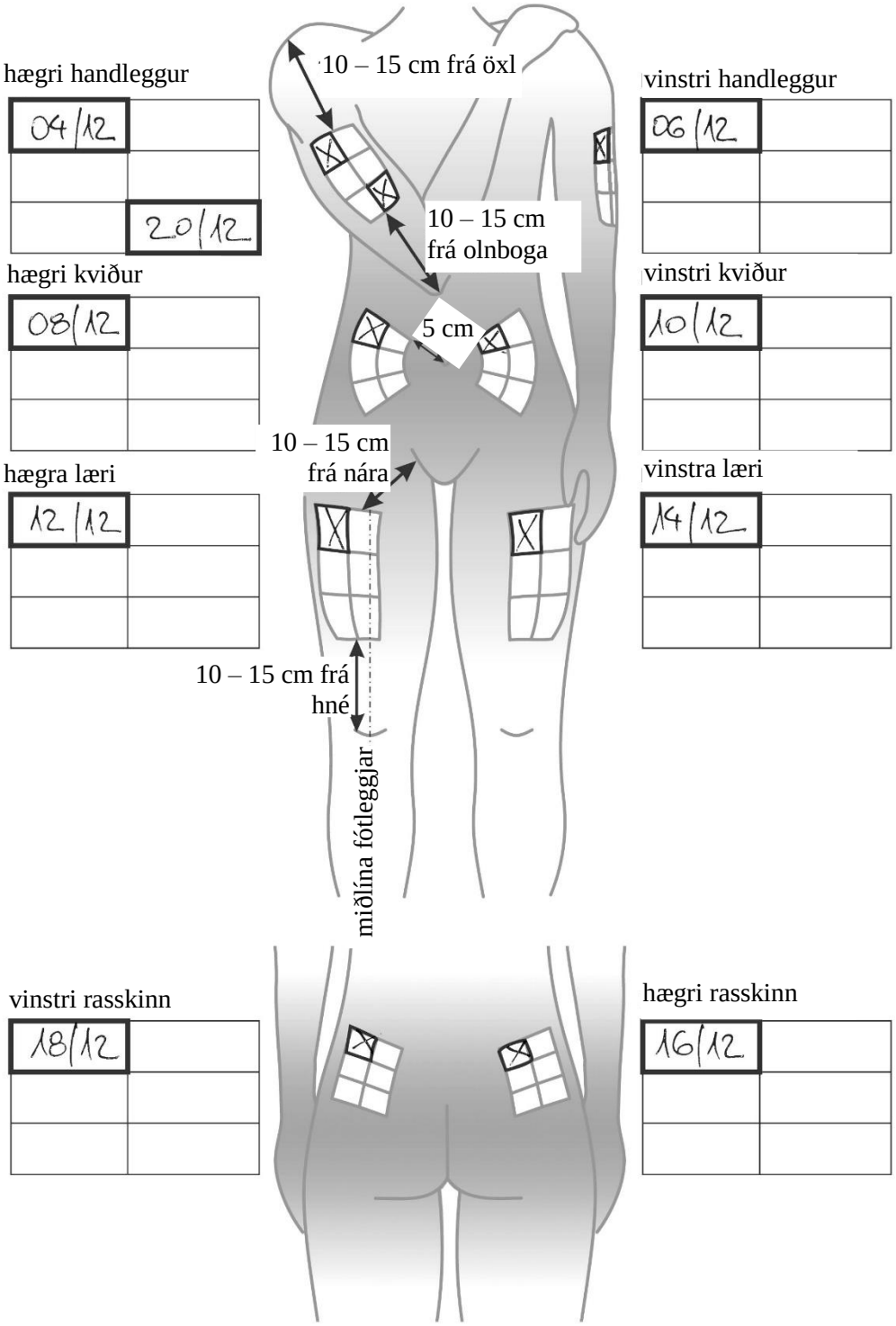
III. HLUTI: BETAFERON LYFJASKRÁ

Leiðbeiningar til eftirlits með stungustöðum og dagsetningum

- Veldu innspýtingarstað fyrir fyrstu innspýtinguna.
- Strjúktu af innspýtingarstaðnum með sprittþurrku og láttu hann þorna.
- Eftir innspýtinguna skaltu skrá stungustað og dagsetningu á töfluna á lyfjakortinu (sjá dæmi: Eftirlit með stungustöðum og dagsetningum).

DÆMI UM LYFJASKRÁ:

Eftirlit með stungustöðum og dagsetningum.



Viðauki: FYLGISEÐILL TIL KYNNINGAR Á AÐLÖGUNARPAKKA

Læknirinn hefur ávísað Betaferon til meðferðar við MS sjúkdómi. Betaferon þolist best frá upphafi ef skammtar eru auknir smám saman upp í fullan venjulegan skammt (sjá fyrsta hluta þessa fylgiseðils, kafla 3 „Hvernig nota á Betaferon“). Sprauturnar í aðlögunarpakkanum eru merktar fyrir viðeigandi skammta (0,25; 0,5; 0,75 eða 1,0 ml).

► **Að athuga innihald pakkningarinnar**

Í Betaferon aðlögunarpakkanum munt þú finna 4 þrefaldar pakkningar í mismunandi lit og með mismunandi númer þar sem hver inniheldur:

- 3 Betaferon hettuglös (með stungulyfsstofni, lausn)
- 3 áfylltar sprautur með leysi fyrir Betaferon stofn (natríum klóríð lausn 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 3 hettuglassáhöld með áfastri nál
- 6 sprittþurrkur

Hver þreföld pakkning inniheldur þær sprautur sem þarf til að undirbúa hvern skammt. Sprauturnar eru sérstaklega merktar fyrir hvern skammt. Vinsamlegast fylgið ítarlega leiðbeiningum um notkun hér að neðan. Notið allan leysinn til blöndunar á Betaferon stofninum í hverju aðlögunarskrefi. Dragið síðan upp þann skammt sem við á í sprautuna.

Hefja skal notkun með **gulu þreföldu pakkningunni** sem er greinilega merkt **nr.1** efst á hægri hlið pakkningarinnar.
Fyrstu þreföldu pakkninguna á að nota til meðferðar á 1., 3. og 5. degi.
Hún inniheldur sprautur sem eru sérmerktar með **0,25 ml**. Það mun hjálpa þér að nota réttan skammt.

Eftir að búið er að nota gulu pakkninguna skal nota **rauðu þreföldu pakkinguna** sem er greinilega merkt **nr.2** efst á hægri hlið pakkningarinnar.
Aðra þreföldu pakninguna á að nota til meðferðar á 7., 9. og 11. degi.
Hún inniheldur sprautur sem eru sérmerktar með **0,50 ml**. Það mun hjálpa þér að nota réttan skammt.

Eftir að búið er að nota rauðu pakkninguna skal nota **grænu þreföldu pakkninguna** sem er greinilega merkt **nr.3** efst á hægri hlið pakkningarinnar.
Þriðju þreföldu pakkninguna á að nota til meðferðar á 13., 15. og 17. degi.
Hún inniheldur sprautur sem eru sérmerktar með **0,75 ml**. Það mun hjálpa þér að nota réttan skammt.

Að lokum,eftir að búið er að nota grænu pakkninguna, skal nota **bláu þreföldu pakkninguna** sem er greinilega merkt **nr.4** efst á hægri hlið pakkningarinnar. Þessa síðustu þreföldu pakkningu á að nota til meðferðar á 19., 21. og 23. degi.
Hún inniheldur sprautur sem eru merktar **0,25, 0,5, 0,75 og 1,0 ml**. Með þreföldu pakkninguni „4“ má sprauta fullum skammti sem nemur 1,0 ml.

Varðandi leiðbeiningar um hvernig eigi að undirbúa og nota Betaferon stofninn, vinsamlegast lesið kafla 3 „Hvernig nota á Betaferon“ í fyrsta hluta fylgiseðilsins og í viðauka „Leiðbeiningar handa þeim sem sprauta lyfinu í sig sjálfir“.

Auk þess mun þurfa ílát til förgunar fyrir notaðar sprautur og nálar.