

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

rekombinantni interferon beta-1b, 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) na mililiter po rekonstituciji

1 viala zdravila Betaferon vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) rekombinantnega interferona beta-1b.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

* pridobljen z genskim inženirstvom iz seva *Escherichie coli*.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

sterilen bel do umazano bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Betaferon je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enkratnim demielinizacijskim dogodkom, z aktivnim vnetnim procesom, če je dovolj resen, da je potrebno intravensko zdravljenje s kortikosteroidi, če je bila alternativna diagnoza izključena in če je ugotovljeno, da je tveganje za razvoj klinično potrjene multiple skleroze veliko (glejte poglavje 5.1),
- bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RR-MS), ki so v zadnjih dveh letih imeli dva recidiva ali več,
- bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SP-MS), pri katerih je bolezen aktivna, kar se kaže z recidivi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Betaferon je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Betaferon je 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.), kolikor ga vsebuje 1 ml rekonstituirane raztopine (glejte poglavje 6.6), ki ga je treba injicirati subkutano vsak drugi dan.

Pediatrična populacija

Kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar omejeni objavljeni podatki kažejo, da je varnostni profil pri mladostnikih, starih od 12 do 16 let, ki so vsak drugi dan subkutano prejeli 8,0 milijonov i.e. zdravila Betaferon, podoben varnostnemu profilu pri odraslih. Podatkov o uporabi zdravila Betaferon pri otrocih, mlajših od 12 let, ni. Zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titriranje odmerka.

Zdravljenje je treba začeti z odmerkom 62,5 mikrogramov (0,25 ml) subkutano vsak drugi dan, nato pa ga počasi povečevati do odmerka 250 mikrogramov (1 ml) vsak drugi dan (glejte preglednico A). Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titriranja prilagodi. Za zagotovitev ustrezne učinkovitosti je treba doseči odmerek 250 mikrogramov (1 ml) vsak drugi dan.

Set za titriranje je sestavljen iz štirih tridelnih pakiranj, ki so namenjena za obdobje titriranja in začetno zdravljenje bolnikov z zdravilom Betaferon. Ta pakiranja zadostujejo za potrebe bolnika za prvih 12 injekcij. Tridelna pakiranja so označena z različnimi barvami (glejte poglavje 6.5).

Preglednica A: Razpored titriranja odmerka*

dan zdravljenja	odmerek	prostornina
1, 3, 5	62,5 mikrogramov	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramov	0,75 ml
19, 21, 23 in naslednji	250 mikrogramov	1 ml

* Če se pojavijo resni neželeni učinki, se lahko obdobje titriranja prilagodi.

Optimalni odmerek še ni povsem določen.

Trenutno ni znano, kako dolgo naj traja zdravljenje. Za bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo obstajajo podatki o spremljanju v nadzorovanih kliničnih pogojih za obdobje do 5 let, za bolnike s sekundarno progresivno multiplo sklerozo za obdobje do 3 let. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozi je dokazana učinkovitost zdravljenja za prvi dve leti. Podatki, ki so na voljo, o dodatnih treh letih se ujemajo z učinkovitostjo zdravljenja z zdravilom Betaferon v celotnem časovnem obdobju.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki nakazuje multiplo sklerozo, je bilo v obdobju petih let napredovanje do klinično potrjene multiple skleroze pomembno upočasnjeno.

Zdravljenje se ne priporoča pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih dveh letih imeli manj kot dva recidiva, in bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki v zadnjih dveh letih niso imeli aktivne bolezni.

Zdravljenje z zdravilom Betaferon je treba prenehati, če se bolnik ne odzove na zdravljenje, npr. če kljub zdravljenju z zdravilom Betaferon stanje glede na EDSS (EDSS - Expanded Disability Status Scale) 6 mesecev nenehno napreduje ali so v enoletnem obdobju kljub zdravljenju z zdravilom Betaferon potrebni vsaj 3 ciklusi zdravljenja z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) ali kortikosteroidi.

Način uporabe

subkutano injiciranje

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- bolniki z znano preobčutljivostjo na naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- bolniki s hudimi oblikami depresije in/ali samomorilnimi mislimi (glejte poglavji 4.4 in 4.8)
- bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolezni imunskega sistema

Uporaba citokinov pri bolnikih z monoklonsko gamopatijo je povezana z razvojem sindroma sistemske kapilarne prepustnosti s šoku podobnimi simptomi in smrtnim izidom.

Bolezni prebavil

V redkih primerih so pri uporabi zdravila Betaferon opazili pankreatitis, ki je bil pogosto povezan s hipertrigliceridemijo.

Bolezni živčevja

Zdravilo Betaferon je treba previdno uporabljati pri bolnikih s predhodnimi ali trenutnimi depresijami, zlasti pri tistih, ki so že imeli samomorilne misli (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilne misli pogosteje pojavljajo pri bolnikih z multiplo sklerozo in tistih, ki uporabljajo interferon. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Betaferon, je treba svetovati, naj o morebitnih simptomih depresije in/ali samomorilnih mislih takoj obvestijo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Depresivne bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Betaferon pozorno spremljati in ustrezno zdraviti. Treba je razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Betaferon (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Zdravilo Betaferon je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov in bolnikih, ki prejemajo antiepileptična zdravila, zlasti če epilepsija pri njih ni ustrezno nadzorovana z antiepileptičnimi zdravili (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravilo vsebuje humani albumin in zato obstaja potencialno tveganje za prenos virusnih bolezni. Tveganja za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni možno izključiti.

Laboratorijske preiskave

Pri bolnikih z motnjami v delovanju ščitnice v anamnezi se priporoča redno opravljanje preiskav delovanja ščitnice oziroma kot je klinično indicirano.

Poleg laboratorijskih preiskav, ki so običajne pri spremljanju bolnikov z multiplo sklerozo, se priporoča, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Betaferon, v rednih presledkih po uvedbi zdravljenja in nato periodično, če ni kliničnih simptomov, naredi celotna krvna slika, diferencialna bela krvna slika, določi število trombocitov in opravi biokemične krvne preiskave, vključno s preiskavami delovanja jeter (npr. AST (SGOT), ALT (SGPT) in gama-GT).

Pri bolnikih z anemijo, trombocitopenijo in levkopenijo (samo ali v kateri koli kombinaciji) bo morda potrebno bolj pogosto spremljanje celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in števila trombocitov. Bolnike, pri katerih se pojavi nevtropenija, je treba pozorno spremljati glede morebitnega zvišanja telesne temperature ali pojava okužb. Obstajajo poročila o trombocitopeniji z izrazitim zmanjšanjem števila trombocitov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med kliničnimi preskušnji so se pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Betaferon, zelo pogosto (v večini primerov blago in prehodno) asimptomatsko povečale vrednosti serumskih transaminaz. Tako kot pri drugih interferonih beta so bili tudi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Betaferon, opisani redki primeri hude jetrne okvare, vključno s primeri odpovedi jeter. Najbolj resni neželeni učinki so se pogosto pojavili pri bolnikih, ki so prejeli še druga zdravila ali snovi z znanimi hepatotoksičnimi učinki in pri bolnikih s sočasnimi boleznimi (npr. metastatsko maligno boleznijo, hudo okužbo in sepso, zlorabo alkohola).

Bolnike je treba nadzorovati glede znakov jetrne okvare. Pri povečanju vrednosti serumskih transaminaz so potrebni skrben nadzor in preiskave. Če se vrednosti transaminaz pomembno povečajo

ali če jih spremljajo klinični simptomi zlatenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Betaferon. V odsotnosti kliničnih znakov jetrne okvare in po normalizaciji vrednosti jetrnih encimov se lahko ponovno uvede zdravljenje z ustreznim nadaljnjim spremljanjem delovanja jeter.

Bolezni sečil

Pri uporabi interferona beta pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je potrebna posebna previdnost in pozorno spremljanje bolnikov.

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Betaferon.

Srčne bolezni

Zdravilo Betaferon je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki že imajo srčno bolezen. Bolnike s pomembnimi srčnimi boleznimi, kot so kongestivna srčna odpoved, bolezen koronarnih arterij ali aritmija, je treba spremljati zaradi možnega poslabšanja srčne bolezni, zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon.

Čeprav zdravilo Betaferon nima znane neposredne toksičnosti za srce, so lahko gripi podobni simptomi, povezani z uporabo interferonov, stresni za bolnike s pomembno srčno boleznijo. V obdobju trženja so zelo redko poročali o prehodnem poslabšanju srčne bolezni pri bolnikih s pomembno srčno boleznijo v anamnezi, ki je bilo povezano z uvedbo zdravljenja z zdravilom Betaferon.

Poročali so o redkih primerih kardiomiopatije. Če obstaja sum na povezavo z uporabo zdravila Betaferon, je treba z zdravljenjem prenehati.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) in hemolitična anemija (HA)

Pri zdravljenju z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, zvišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic.

Poleg tega so pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, poročali o primerih HA, ki niso bili povezani s TMA, vključno z imunsko HA. Poročali so o življenjsko ogrožajočih in smrtnih primerih. V različnih časovnih obdobjih med zdravljenjem so poročali o primerih TMA in/ali HA, ki se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Če sta TMA in/ali HA diagnosticirani in obstaja sum na povezavo z zdravilom Betaferon, je potrebno takojšnje zdravljenje (v primeru TMA je treba razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Betaferon.

Preobčutljivostne reakcije

Lahko se pojavijo resne preobčutljivostne reakcije (redke, vendar hude akutne reakcije, kot je bronhospazem, anafilaksija in urtikarija). Če so reakcije hude, je treba prenehati zdravljenje z zdravilom Betaferon in ustrezno ukrepati.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Betaferon, so poročali o reakcijah na mestu injiciranja, vključno z okužbo na mestu injiciranja in nekrozo na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Nekroza na mestu injiciranja je lahko obsežna in lahko zajame mišično fascijo in maščobno tkivo, kar lahko povzroči nastanek brazgotin. Za zdravljenje je včasih potrebno čiščenje in redkeje presaditev kože, zdravljenje pa lahko traja do 6 mesecev.

Če bolnik opazi poškodbo kože, ki je lahko povezana z otekljami ali vlaženjem na mestu injiciranja, mu je treba svetovati, da se pred nadaljnim zdravljenjem z zdravilom Betaferon posvetuje z zdravnikom.

Če ima bolnik več lezij, je treba zdravljenje z zdravilom Betaferon prekiniti, dokler se te ne zacelijo. Če nekroza ni preveč obsežna, se lahko pri bolnikih s posameznimi lezijami nadaljuje zdravljenje z zdravilom Betaferon, ker se je pri nekaterih bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Betaferon nekroza na mestu injiciranja zacelila.

Za zmanjšanje tveganja za okužbo na mestu injiciranja in nekrozo na mestu injiciranja, je treba bolnikom svetovati, da:

- izvedejo injiciranje v aseptičnih pogojih,
- pri vsakem odmerku zamenjajo mesto injiciranja.

Pogostnost reakcij na mestu injiciranja se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja. V ključni študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so avtoinjektor uporabili pri večini bolnikov. Reakcije in nekroze na mestu injiciranja so v tej študiji opazili redkeje kot v drugih ključnih študijah.

Pri bolniku je treba redno nadzorovati postopek samoinjiciranja, zlasti če so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah, obstaja možnost za razvoj imunogenosti. Za spremljanje nastanka protiteles proti zdravilu Betaferon so bolnikom v nadzorovanih kliničnih preskušanjih vsake 3 mesece odvzeli vzorce seruma.

V različnih nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo in sekundarno progresivno multiplo sklerozo se je pri 23 do 41 % bolnikov pojavila nevtralizacijska aktivnost interferona beta-1b v serumu, ki so jo potrdili z vsaj dvema zaporednima pozitivnima titroma. Pri 43 do 55 % teh bolnikov je med poznejšim obdobjem spremljanja v zadevnem preskušanju prišlo do konverzije v stabilni status, negativen za protitelesa (na osnovi dveh zaporednih negativnih titrov).

Pojav nevtralizacijske aktivnosti v teh študijah je povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti, ki se nanaša le na recidivno aktivnost. Nekatere analize kažejo, da bi bil ta učinek lahko večji pri bolnikih z večjim titrom nevtralizacijske aktivnosti.

V študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so nevtralizacijsko aktivnost, izmerjeno vsakih 6 mesecev, opazili vsaj enkrat pri 32 % (89) bolnikov, takoj zdravljenih z zdravilom Betaferon; glede na zadnje ocene, ki so bile na voljo, se jih je v petih letih 60 % (53) vrnilo na negativni status. V tem obdobju je bil razvoj nevtralizacijske aktivnosti povezan s pomembnim povečanjem nove aktivne lezije in T2 lezije pri magnetnoresonančnem slikanju. Vendar pa ta ni bil povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti (glede na čas do klinično potrjene multiple skleroze (CDMS - clinically definite multiple sclerosis), časom do napredovanja potrjenega glede na EDSS in stopnjo recidiva).

Novi neželeni učinki niso bili povezani s pojavom nevtralizacijske aktivnosti.

In vitro je dokazano, da zdravilo Betaferon navzkrižno reagira z naravnim interferonom beta, vendar tega niso preučevali *in vivo*; klinični pomen tega izsledka ni jasen.

Podatkov o bolnikih, pri katerih se je razvila nevtralizacijska aktivnost in so dokončali zdravljenje z zdravilom Betaferon, je malo in so neprepričljivi.

Pri odločitvi o nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja je treba upoštevati celoten status bolezni, ne le prisotnost nevtralizacijske aktivnosti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Učinek uporabe 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) zdravila Betaferon vsak drugi dan na presnovo zdravil pri bolnikih z multiplo sklerozo ni znan. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Betaferon, so dobro prenašali zdravljenje recidivov s kortikosteroidi oz. ACTH, ki je trajalo do 28 dni.

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj z zdravilom Betaferon, se pri bolnikih z multiplo sklerozo ne priporoča uporaba skupaj z drugimi imunomodulatorji (razen kortikosteroidi ali ACTH).

Poročali so, da interferoni pri ljudeh in živalih zmanjšajo aktivnost jetrnih encimov, odvisnih od encimskega sistema citokrom P450. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Betaferon in zdravil, ki imajo ozek terapevtski indeks in katerih očistek je v največji meri odvisen od jetrnega sistema citokrom P450 npr. antiepileptiki. Dodatna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi katerega koli zdravila, ki vpliva na hematopoetski sistem.

Študij medsebojnega delovanja z antiepileptiki niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Večje število podatkov o uporabi interferona beta pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov uporabe interferona beta, nacionalnih registrov in izkušenj v obdobju trženja ne kaže povečanega tveganja za resne prirojene anomalije pri izpostavljenosti zdravilu pred oploditvijo ali izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa so podatki glede trajanja izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovi, saj so bili podatki zbrani v obdobju, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana, in je bilo zdravljenje po vsej verjetnosti prekinjeno, ko je bila nosečnost odkrita in/ali potrjena. Izkušenj z izpostavljenostjo zdravilu v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je zelo malo.

Glede na podatke iz študij na živalih (glejte poglavje 5.3), je možno povečano tveganje za spontani splav. Glede na podatke, ki so na voljo, se tveganja za spontane splave pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene interferonu beta, ne da ustrezno oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo povečanega tveganja.

Če je klinično indicirano, se lahko razmisli o uporabi zdravila Betaferon med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1b v materino mleko, ki so na voljo, skupaj s kemijsko/fiziološkimi lastnostmi interferona beta, kažejo da so ravni interferona beta-1b, izločenega v humanem mleku neznatne. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje.

Zdravilo Betaferon se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Raziskav o vplivu zdravila na plodnost niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Neželeni učinki na osrednje živčevje, povezani z uporabo zdravila Betaferon, lahko pri bolj občutljivih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo. Najpogostejši neželeni učinki so kompleks gripi podobnih simptomov (zvišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijska, splošno slabo počutje, znojenje, glavobol ali mialgija), ki je predvsem posledica farmakoloških učinkov zdravila in reakcije na mestu injiciranja. Po uporabi zdravila Betaferon se pogosto pojavijo reakcije na mestu injiciranja. Z uporabo 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) zdravila Betaferon so statistično značilno povezane naslednje reakcije: rdečica, otekanje, sprememba barve kože, vnetje, bolečina, preobčutljivost, okužba, nekroza in nespecifične reakcije. Najbolj resni neželeni učinki, o katerih so poročali, vključujejo trombotično mikroangiopatijo (TMA) in hemolitično anemijo (HA).

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titriranje odmerka, da bi povečali toleranco za zdravilo Betaferon (glejte poglavje 4.2). Gripi podobni simptomi se lahko zmanjšajo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pogostnost reakcij na mestu injiciranja se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodnja seznama neželenih učinkov temeljita na poročilih iz kliničnih preskušanj in spremljanj iz obdobja trženja zdravila Betaferon (*zelo pogosti* $\geq 1/10$, *pogosti* $\geq 1/100$ do $< 1/10$, *občasni* $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, *redki* $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, *zelo redki* $< 1/10\ 000$).

Za opis neke reakcije in njenih sinonimov ter povezanih stanj je uporabljen najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila na podlagi poročil iz kliničnih preskušanj in iz spremljanj v obdobju trženja (pogostnosti - kjer so znane - izračunane glede na združene podatke iz kliničnih preskušanj)

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zmanjšano število limfocitov (< 1500/mm ³) ^e , zmanjšano število levkocitov (< 3000/mm ³) ^e , zmanjšano absolutno število nevtrofilcev (< 1500/mm ³) ^e	limfadenopatija, anemija	trombocitopenija	trombotična mikroangiopatija ^a , vključno s trombotično trombocitopenično purpuro / hemolitično-uremičnim sindromom ^b	hemolitična anemija ^d
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične reakcije	sindrom kapilarne prepustnosti pri obstoječi monoklonalni gamopatiji ^a
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem		hipertiroidizem, motnje v delovanju ščitnice	
Presnovne in prehranske motnje		povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	povečane vrednosti trigliceridov v krvi	anoreksija ^a	
Psihiatrične motnje		zmedenost	poskus samomora (glejte tudi poglavje 4.4), čustvena labilnost		depresija, tesnoba
Bolezni živčevja	glavobol, nespečnost		konvulzije		omotica
Srčne bolezni		tahikardija		kardiomiopatija ^a	palpitacije
Žilne bolezni		hipertenzija			vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		bronhospazem ^a	pljučna arterijska hipertenzija ^c

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu			pankreatitis	navzea, bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALAT > 5-kratna izhodiščna vrednost) ^e	povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze (ASAT > 5-kratna izhodiščna vrednost) ^e , povečane vrednosti bilirubina v krvi	povečane vrednosti gama-glutamil-transferaze, hepatitis	jetrna okvara, odpoved jeter ^a	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, kožne spremembe	urtikarija, pruritus, alopecija	sprememba barve kože		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, hipertoničnost, artralgijska bolečina				eritematozni lupus, povzročeni z zdravili
Bolezni sečil	nuja za mokrenje		nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (glejte poglavje 4.4) ^b		
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija, impotenca, metroragija			menstruacijske motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja (različne vrste, gripi podobni simptomi (kompleks ^g), bolečine, zvišana telesna temperatura, mrzlica, periferni edem, astenija	nekroza na mestu injiciranja, bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje			znojenje

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana pogostnost
<p>^a neželeni učinki, o katerih so poročali samo v obdobju trženja</p> <p>^b označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta (glejte poglavje 4.4)</p> <p>^c Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.</p> <p>^d Poročali so o življenjsko ogrožajočih in/ali smrtnih primerih.</p> <p>^e nenormalen izvid laboratorijske preiskave</p> <p>^f "reakcije na mestu injiciranja (različne vrste)" sestavljajo vsi neželeni učinki na mestu injiciranja (razen nekroza na mestu injiciranja), kot so atrofija na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, okužba na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, hipertrofija na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja in reakcija na mestu injiciranja.</p> <p>^g "kompleks gripi podobnih simptomov" pomeni sindrom gripe in/ali kombinacijo vsaj dveh izmed naslednjih neželenih učinkov: zvišana telesna temperatura, mrzlica, mialgija, splošno slabo počutje, znojenje.</p>					

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odraslih bolnikih z rakom, ki so prejeli interferon beta-1b v individualnih odmerkih do 5500 mikrogramov (176 milijonov i.e.) intravensko trikrat na teden se niso pojavili neželeni učinki, ki bi ogrozili življenjsko pomembne funkcije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citokini, interferoni; oznaka ATC: L03AB08

Mehanizem delovanja

Interferoni spadajo v družino citokinov, ki so naravne beljakovine. Njihova molekulska masa je od 15 000 do 21 000 daltonov. Znanе so tri glavne skupine interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa, beta in gama imajo prekrivajoče se, vendar med seboj različno biološko delovanje. Delovanje interferona beta-1b je omejeno na vrsto, zato najbolj ustrezni podatki o farmakologiji interferona beta-1b izhajajo iz študij humanih celic v kulturah ali *in vivo* študij pri ljudeh.

Dokazano je, da interferon beta-1b deluje protivirusno in imunoregulacijsko. Mehanizmi, prek katerih deluje pri multipli sklerozi, niso povsem pojasnjeni. Znano pa je, da se tiste lastnosti interferona beta-1b, ki spreminjajo biološki odziv, posredujejo prek njegovih interakcij s specifičnimi celičnimi receptorji na površini humanih celic. Vezava interferona beta-1b na te receptorje inducira ekspresijo številnih genskih produktov, ki veljajo za mediatorje biološkega delovanja interferona beta-1b. Številne od teh produktov so ugotovili v serumski in celični frakciji krvi bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1b. Interferon beta-1b zmanjša vezavno afiniteto receptorja interferona gama in poveča njegovo internalizacijo in degradacijo. Poleg tega interferon beta-1b okrepi zaviralno (supresorsko) delovanje mononuklearnih celic v periferni krvi.

Posebnih študij o vplivu zdravila Betaferon na srce in ožilje, dihala in delovanje endokrinih organov niso izvedli.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Izvedeno je bilo eno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Betaferon pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so lahko hodili brez pomoči (izhodiščni EDSS 0 do 5,5). Bolniki, ki so prejeli zdravilo Betaferon, so imeli manj pogoste (30 %) in manj hude klinične recidive in so bili redkeje hospitalizirani zaradi bolezni. Poleg tega se je podaljšalo obdobje brez recidiva. Ni dokazov, da bi zdravilo Betaferon vplivalo na trajanje recidivov ali na simptome med recidivi. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozi niso opazili nobenega pomembnega vpliva na napredovanje bolezni.

Sekundarno progresivna multipla skleroza

Izvedeni sta bili dve nadzorovani klinični preskušanja z zdravilom Betaferon, ki sta skupaj vključevali 1657 bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (izhodiščni EDSS 3 do 6,5, tj. bolniki so lahko hodili). Bolnikov z blago boleznijo in bolnikov nezmožnih hoje, niso preučevali. Izsledki obeh preskušanj niso usklajeni glede primarnega končnega izida, tj. čas do potrjene progresije bolezni, kar pomeni odložitev napredovanja invalidnosti.

Prva od njiju je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Betaferon, ugotovila statistično značilno odložitev do napredovanja invalidnosti (razmerje ogroženosti = 0,69, 95-% interval zaupanja (0,55, 0,86), $p = 0,0010$, kar ustreza 31 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Betaferon) in priklenjenosti na invalidski voziček (razmerje ogroženosti = 0,61, 95-% interval zaupanja (0,44, 0,85), $p = 0,0036$, kar ustreza 39 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Betaferon). Ta vpliv se je nadaljeval v obdobju spremljanja do 33 mesecev. Učinek zdravljenja se je pojavil pri bolnikih ne glede na preučevano stopnjo invalidnosti in neodvisno od recidivne aktivnosti.

V drugem preskušanju zdravila Betaferon pri sekundarno progresivni multipli sklerozi niso opazili odložitve do napredovanja invalidnosti. Obstajajo dokazi, da so imeli bolniki, vključeni v to preskušanje, na splošno manj aktivno bolezen kot v omenjenem prvem preskušanju pri sekundarno progresivni multipli sklerozi.

V retrospektivni metaanalizi podatkov iz obeh preskušanj so ugotovili statistično pomemben skupni učinek zdravljenja ($p = 0,0076$; 8,0 milijonov i.e. zdravila Betaferon v primerjavi z vsemi bolniki, ki so prejeli placebo).

Retrospektivne analize podskupin so pokazale, da je učinek zdravljenja na napredovanje invalidnosti najverjetnejši pri bolnikih, ki imajo aktivno bolezen, preden se začne zdravljenje (razmerje ogroženosti = 0,72, 95-% interval zaupanja (0,59, 0,88), $p = 0,0011$, kar ustreza 28 % zmanjšanju tveganja zaradi zdravila Betaferon pri bolnikih s poslabšanjem bolezenskih znakov ali izrazitim napredovanjem glede na EDSS, ki so dobivali 8,0 milijonov i.e. zdravila Betaferon v primerjavi z vsemi bolniki, ki so prejeli placebo).

Te retrospektivne analize podskupin so pokazale, da lahko poslabšanja in izrazito napredovanje glede na EDSS (EDSS > 1 točko ali > 0,5 točke pri EDSS ≥ 6 v zadnjih dveh letih) pripomorejo k odkritju bolnikov z aktivno boleznijo.

V obeh preskušanjih se je pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Betaferon, pogostnost kliničnih recidivov zmanjšala (30 %). Dokazov, da zdravilo Betaferon vpliva na trajanje recidivov, ni.

Enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo skleroza

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom in izvidi magnetnoresonančnega slikanja, ki kažejo na multiplo skleroza (vsaj dve klinično tihi leziji na T2-poudarjenem magnetnoresonančnem slikanju) so izvedli nadzorovano klinično preskušanje. Vključili so bolnike z monofokalnim (bolnike s kliničnimi znaki ene lezije osrednjega živčevja) in multifokalnim (bolnike s kliničnimi znaki vsaj dveh lezij

osrednjega živčevja) začetkom bolezni. Izključiti je bilo treba kakršno koli bolezen, ki bi boljše ustrezala bolnikovim znakom in simptomom. Preskušanje je imelo dve obdobji, s placebom nadzorovanem obdobju je sledilo vnaprej načrtovano obdobje spremljanja. S placebom nadzorovano obdobje je trajalo 2 leti ali dokler se ni pri bolniku razvila klinično potrjena multipla skleroza (CDMS), odvisno do česa je prišlo prej. Po obdobju, nadzorovanem s placebom, so bili bolniki vključeni v vnaprej načrtovano obdobje spremljanja z zdravilom Betaferon. Namen tega je bil ugotoviti vpliv takojšnjega in odloženega začetka zdravljenja z zdravilom Betaferon, in sicer s primerjavo bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Betaferon ("skupina s takojšnjim zdravljenjem"), in bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani v skupino, ki je prejela placebo ("skupina z odloženim zdravljenjem"). Bolniki in preskuševalci niso vedeli, v katero skupino je bil bolnik na začetku randomiziran.

Preglednica 2: Izsledki primarne učinkovitosti v študiji BENEFIT in nadaljevalni študiji BENEFIT

	Izsledki v drugem letu s placebom nadzorovane faze		Izsledki v tretjem letu odprtega nadaljevanja študije		Izsledki v petem letu odprtega nadaljevanja študije	
	Betaferon 250 mikrogramov n = 292	placebo n = 176	takojšnje zdravljenje z zdravilom Betaferon 250 mikrogramov n = 292	odloženo zdravljenje z zdravilom Betaferon 250 mikrogramov n = 176	takojšnje zdravljenje z zdravilom Betaferon 250 mikrogramov n = 292	odloženo zdravljenje z zdravilom Betaferon 250 mikrogramov n = 176
Število bolnikov, ki so zaključili preskušanje	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Spremenljivke primarne učinkovitosti						
Čas do CDMS						
Ocena po Kaplan-Meierjevi metodi	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Zmanjšanje tveganja	47 % v primerjavi s placebom		41 % v primerjavi z odloženim zdravljenjem z zdravilom Betaferon		37 % v primerjavi z odloženim zdravljenjem z zdravilom Betaferon	
Razmerje tveganja s 95-% intervalom zaupanja	RT = 0,53 [0,39; 0,73]		RT = 0,59 [0,42; 0,83]		RT = 0,63 [0,48; 0,83]	
Log-rank test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	zdravilo Betaferon podaljša čas do CDMS za 363 dni, od 255 dni v skupini, ki je dobivala placebo do 618 dni v skupini, ki je dobivala zdravilo Betaferon (glede na 25. percentil)					

Čas do McDonald MS					
Ocena po Kaplan-Meierjevi metodi	69 %	85 %	Ni primarnega končnega izida	Ni primarnega končnega izida	
Zmanjšanje tveganja	43 % v primerjavi s placebom				
Razmerje tveganja s 95-% intervalom zaupanja	RT = 0,57 [0,46; 0,71]				
Log-rank test	p < 0,00001				
Čas do potrjenega napredovanja glede na EDSS					
Ocena po Kaplan-Meierjevi metodi	Ni primarnega končnega izida	16 %	24 %	25 %	29 %
Zmanjšanje tveganja		40 % v primerjavi z odloženim zdravljenjem z zdravilom Betaferon		24 % v primerjavi z odloženim zdravljenjem z zdravilom Betaferon	
Razmerje tveganja s 95-% intervalom zaupanja		RT = 0,60 [0,39; 0,92]		RT = 0,76 [0,52; 1,11]	
Log-rank test		p = 0,022		p = 0,177	

V s placebom nadzorovanem obdobju je zdravilo Betaferon statistično značilno in klinično pomembno podaljšalo čas od prvega kliničnega dogodka do CDMS. Robustnost učinka zdravljenja se je pokazala tudi kot odložitev napredovanja bolezni v multiplo sklerozo glede na merila po McDonaldu (preglednica 2).

Analiza podskupin glede na izhodiščne dejavnike je dokazala, da zdravljenje vpliva na napredovanje bolezni do CDMS v vseh preučevanih podskupinah. Tveganje za napredovanje do CDMS v 2 letih je bilo večje pri monofokalnih bolnikih z vsaj 9 lezijami T2 ali ojačanjem z Gd na magnetnoresonančnem slikanju možganov na začetku preskušanja. Pri multifokalnih bolnikih je bilo tveganje za CDMS neodvisno od izvidov magnetnoresonančnega slikanja na začetku preskušanja, kar kaže na veliko tveganje za nastanek CDMS zaradi diseminacije bolezni, in temelji na izsledkih iz kliničnih preskušanj. Do danes dobro utemeljene opredelitve bolnika z velikim tveganjem še ni, vendar je bolj sprejemljiv konzervativen pristop, to pomeni vsaj 9 hiperintenzivnih lezij T2 v prvi preiskavi in vsaj ena nova T2 ali ena nova lezija po ojačanju z Gd v naslednji preiskavi, ki je izvedena vsaj 1 mesec po prvi preiskavi. V vsakem primeru je treba možnost zdravljenja upoštevati le pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko.

Zdravljenje z zdravilom Betaferon je bilo dobro sprejeto, na kar kaže veliko število bolnikov, ki so zaključili preskušanje (93 % v skupini, ki je prejela zdravilo Betaferon). Da bi izboljšali bolnikovo prenašanje zdravila Betaferon so odmerek titrirali, na začetku zdravljenja pa so uporabili nesteroidna protivnetna zdravila. Poleg tega so pri večini bolnikov ves čas trajanja študije uporabljali avtoinjektor.

V odprti fazi nadaljevanja študije so bili učinki zdravljenja na CDMS še vedno opazni po 3 in 5 letih (preglednica 2), čeprav je bila večina bolnikov iz skupine, ki je dobivala placebo, zdravljena z zdravilom Betaferon vsaj od drugega leta naprej. Napredovanje glede na EDSS (potrjeno povečanje EDSS v vsaj eni točki glede na izhodišče) je bilo manjše v skupini, ki je bila takoj zdravljena (preglednica 2, pomemben učinek po 3 letih, brez pomembnega učinka po 5 letih). V petih letih pri

večini bolnikov v obeh skupinah, ki sta bili zdravljeni, niso opazili napredovanja invalidnosti. Robustnosti dokaza koristnosti učinka na ta parameter ni bilo mogoče prikazati za "takojšnje" zdravljenje. Koristi za kakovost življenja (merjenih po FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index), ki jih je mogoče pripisati takojšnjemu zdravljenju z zdravilom Betaferon, ni bilo opaziti.

RR-MS, SP-MS in enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje multiplo sklerozo

Zdravilo Betaferon je v vseh študijah multiple skleroze učinkovito zmanjšalo aktivnost boleznih (akutno vnetje v osrednjem živčevju in trajne spremembe tkiva), merjeno z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS). Razmerje med aktivnostjo multiple skleroze, merjeno z MRS, in kliničnim izidom trenutno ni povsem jasno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracijo zdravila Betaferon v serumu so pri bolnikih in prostovoljcih spremljali z ne povsem specifičnim biološkim preizkusom. Največjo koncentracijo v serumu okrog 40 i.e./ml so izmerili 1 do 8 ur po subkutani injekciji 500 mikrogramov (16 milijonov i.e.) interferona beta-1b. Na osnovi različnih študij je bil ocenjeni povprečni očistek največ $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, razpolovni čas faze porazdelitve iz seruma pa 5 ur.

Injiciranje zdravila Betaferon vsak drugi dan ne povzroči povečanja koncentracije v serumu in kot kaže, se farmakokinetika med zdravljenjem ne spremeni.

Absolutna biološka uporabnost subkutano uporabljenega interferona beta-1b je bila 50 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij akutne toksičnosti niso izvedli. Ker se glodalci ne odzovejo na humani interferon beta, so študije ponavljajočih odmerkov naredili na opicah rhesus. Opažali so prehodno hipertermijo, pomembno povečanje števila limfocitov in pomembno zmanjšanje števila trombocitov in segmentiranih nevtrofilcev.

Dolgoročnih študij niso izvedli. Reprodukcijske študije pri opicah rhesus so razkrile maternalno toksičnost in povečano pogostnost splavov, ki sta povzročila prenatalno umrljivost. Med preživelimi živalmi niso opazili malformacij.

Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso izvedli. Vpliva na estrusni cikel opic niso ugotovili. Izkušnje z drugimi interferoni kažejo možnost vpliva na moško in žensko plodnost.

V eni sami študiji genotoksičnosti (Amesov test) niso opazili mutagenega učinka. Študije kancerogenosti niso izvedli. Test celične transformacije *in vitro* ni pokazal tumorogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala (s praškom za raztopino za injiciranje)

humani albumin

manitol

Vehikel (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v))

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Priporoča se uporabiti zdravilo takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte!

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (s praškom za raztopino za injiciranje)

3 ml prozorna viala (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume (tip I) in prekrivno zaporko iz aluminija

Vehikel (z raztopino natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v))

2,25 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z 1,2 ml vehikla

Velikosti pakiranj

- pakiranje s 5 posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici, ali
- pakiranje s 15 posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- pakiranje s 14 posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- pakiranje z 12 posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 2-mesečno pakiranje z 2 x 14 posameznimi pakiranjmi; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 3-mesečno pakiranje s 3 x 14 posameznimi pakiranjmi; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 3-mesečno pakiranje s 3 x 15 posameznimi pakiranjmi; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- set za titriranje za titriranje odmerka s štirimi različno obarvanimi in s številkami označenimi trojnimi pakiranjmi:
 - rumeno, označeno s številko »1« (za 1., 3. in 5. dan zdravljenja; oznaka 0,25ml na brizgi)
 - rdeče, označeno s številko »2« (za 7., 9. in 11. dan zdravljenja; oznaka 0,5 ml na brizgi)
 - zeleno, označeno s številko »3« (za 13., 15. in 17. dan zdravljenja; oznaka 0,75 ml na brizgi)
 - modro, označeno s številko »4« (za 19., 21. in 23. dan zdravljenja; oznake 0,25, 0,5, 0,75 in 1 ml na brizgi)

Vsako tridelno pakiranje vsebuje 3 vialo s praškom, 3 napolnjene injekcijske brizge z vehiklom, 3 adapterji za vialo z iglami in 6 alkoholnih blazinic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Za rekonstitucijo liofiliziranega interferona beta-1b za injiciranje je treba v vialo z zdravilom Betaferon s priloženo napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in iglo vbrizgati 1,2 ml vehikla (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)). Prašek je treba popolnoma raztopiti, brez stresanja.

Za odmerjanje 250 mikrogramov zdravila Betaferon, je treba po rekonstituciji potegniti 1 ml raztopine iz viale v brizgo. Za titriranje odmerkov je treba na začetku zdravljenja potegniti ustrezno količino raztopine, kot je razloženo v poglavju 4.2.

Viale z adapterjem pred injiciranjem odstranite z napolnjene injekcijske brizge. Zdravilo Betaferon se lahko uporabi tudi z ustreznim avtoinjektorjem.

Pregled pred uporabo

Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Rekonstituirano zdravilo je brezbarvno do svetlo rumeno in rahlo opalescentno do opalescentno.

Zdravilo zavrzite, če vsebuje delce ali ima spremenjeno barvo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. november 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 31. januar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z VEČ PAKIRANJI (S PODATKI ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: humani albumin, manitol

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla z več pakiranj - 15 posameznih pakiranj, vsako vsebuje:

Škatla z več pakiranj - 5 posameznih pakiranj, vsako vsebuje:

Škatla z več pakiranj - 14 posameznih pakiranj, vsako vsebuje:

Škatla z več pakiranj - 12 posameznih pakiranj, vsako vsebuje:

I. 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.). Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta 1-b*.

II. 1 napolnjena injekcijska brizga z 1,2 ml vehikla za rekonstitucijo vsebuje raztopino natrijevega klorida 5,4 mg/ml.

III. 1 adapter za vialo z iglo + 2 alkoholni blazinici

* Zdravilo Betaferon je pripravljeno tako, da vsebuje izračunan 20 % presežek.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte!

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z VEČMESEČNIMI PAKIRANJI (S PODATKI ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: humani albumin, manitol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

3-mesečno pakiranje s 45 (3 x 15) posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje:

3-mesečno pakiranje z 42 (3 x 14) posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje:

2-mesečno pakiranje z 28 (2 x 14) posameznimi pakiranjmi, vsako vsebuje:

- I. 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje** vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.).
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta 1-b*.
- II. 1 napolnjena injekcijska brizga z 1,2 ml vehikla za rekonstitucijo** vsebuje raztopino
natrijevega klorida 5,4 mg/ml.
- III. 1 adapter za vialo z iglo + 2 alkoholni blazinici**

*Zdravilo Betaferon je pripravljeno tako, da vsebuje izračunan 20 % presežek.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z VEČ PAKIRANJI KOT VMESNIM PAKIRANJEM V VEČMESEČNEM PAKIRANJU (BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: humani albumin, manitol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje s 15 posameznimi pakiranj, del 3-mesečnega pakiranja, ki vsebuje 45 (3 x 15) posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Pakiranje s 14 posameznimi pakiranj, del 3-mesečnega pakiranja, ki vsebuje 42 (3 x 14) posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Pakiranje s 14 posameznimi pakiranj, del 2-mesečnega pakiranja, ki vsebuje 28 (2 x 14) posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Vsako posamezno pakiranje vsebuje:

- I. 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje** vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.). Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta 1-b*.
- II. 1 napolnjena injekcijska brizga z 1,2 ml vehikla za rekonstitucijo** vsebuje raztopino natrijevega klorida 5,4 mg/ml.
- III. 1 adapter za vialo z iglo + 2 alkoholni blazinici**

*Zdravilo Betaferon je pripravljeno tako, da vsebuje izračunan 20 % presežek.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA POSAMEZNEGA PAKIRANJA KOT VMESNEGA PAKIRANJA V ŠKATLI Z VEČ PAKIRANJI ALI VEČMESEČNIMI PAKIRANJI (BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: humani albumin, manitol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Del škatle z več pakiranj, ki vsebuje 15 posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del škatle z več pakiranj, ki vsebuje 5 posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del pakiranja, ki vsebuje 15 posameznih pakiranj v 3-mesečnem pakiranju s 3 x 15 posameznimi pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del škatle z več pakiranj, ki vsebuje 14 posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del pakiranja, ki vsebuje 14 posameznih pakiranj v 3-mesečnem pakiranju s 3 x 14 posameznimi pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del škatle z več pakiranj, ki vsebuje 12 posameznih pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

Del pakiranja, ki vsebuje 14 posameznih pakiranj v 2-mesečnem pakiranju s 2 x 14 posameznimi pakiranj. Posamezna pakiranja niso za prodajo.

1 viala s praškom: 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) na vialo. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b.

1 napolnjena injekcijska brizga z 1,2 ml vehikla: raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml

1 adapter za vialo z iglo + 2 alkoholni blazinici

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SET ZA TITRIRANJE S 4 X 1 TRIDELNIM PAKIRANJEM (3 VIALE / 3 NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE), ZA PRVIH 12 INJICIRANJ / DNI ZDRAVLJENJA (S PODATKI ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: humani albumin, manitol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Set za titriranje

Sestavljen je iz 4 tridelnih pakiranj, vsako vsebuje:

- I. 3 viale s praškom za raztopino za injiciranje**, vsaka vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) na vialo. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b*.
- II. 3 napolnjene injekcijske brizge z vehiklom za rekonstitucijo**; vsaka vsebuje 1,2 ml natrijevega klorida 5,4 mg/ml.
- III. 3 adapterji za viale z iglami + 6 alkoholnih blazinic**

*Zdravilo Betaferon je pripravljeno tako, da vsebuje izračunan 20 % presežek.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/95/003/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Uporabite rumeno tridelno pakiranje 1 za 1., 3. in 5. dan zdravljenja.
Uporabite rdeče tridelno pakiranje 2 za 7., 9. in 11. dan zdravljenja.
Uporabite zeleno tridelno pakiranje 3 za 13., 15. in 17. dan zdravljenja.
Uporabite modro tridelno pakiranje 4 za 19., 21. in 23. dan zdravljenja.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA TRIDELNEGA PAKIRANJA (3 VIALE / 3 NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE) KOT ENOTA V SETU ZA TITRIRANJE (BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b po rekonstituciji.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: humani albumin, manitol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Tridelno pakiranje 1

1. korak odmerjanja (0,25 ml) za 1., 3. in 5. dan zdravljenja

Tridelno pakiranje 2

2. korak odmerjanja (0,5 ml) za 7., 9. in 11. dan zdravljenja

Tridelno pakiranje 3

3. korak odmerjanja (0,75 ml) za 13., 15. in 17. dan zdravljenja

Tridelno pakiranje 4

4. korak odmerjanja (1,0 ml) za 19., 21. in 23. dan zdravljenja

Del seta za titriranje. Ne prodaja se posamezno.

3 viale s praškom: 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) na vialo. Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b.

3 napolnjene injekcijske brizge z 1,2 ml vehikla: raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml

3 adapterji za viale z iglami + 6 alkoholnih blazinic

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Po rekonstituciji z 1,2 ml vehikla zdravilo injicirajte subkutano.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/95/003/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO (besedilo na notranji strani pokrova)

Dragi bolnik!

Tridelno pakiranje 1 je namenjeno vam v pomoč pri pripravi prvih treh injekcij (1., 3. in 5. dan).

Za raztopitev praška Betaferon v viali uporabite **ves** vehikel iz brizge.

Potegnite raztopino **do oznake na injekcijski brizgi:**

0,25 ml za prva tri injiciranja (na 1., 3. in 5. dan zdravljenja)

Vialo s preostalo raztopino zavržite.

Dragi bolnik!

Tridelno pakiranje 2 je namenjeno vam v pomoč pri pripravi naslednjih treh injekcij (7., 9. in 11. dan).
Za raztopitev praška Betaferon v viali uporabite **ves** vehikel iz brizge.
Potegnite raztopino **do oznake na injekcijski brizgi:**
0,5 ml za injiciranje na 7., 9. in 11. dan zdravljenja
Vialo s preostalo raztopino zavržite.

Dragi bolnik!

Tridelno pakiranje 3 je namenjeno vam v pomoč pri pripravi naslednjih treh injekcij (13., 15. in 17. dan).
Za raztopitev praška Betaferon v viali uporabite **ves** vehikel iz brizge.
Potegnite raztopino **do oznake na injekcijski brizgi:**
0,75 ml za injiciranje na 13., 15. in 17. dan zdravljenja
Vialo s preostalo raztopino zavržite.

Dragi bolnik!

Tridelno pakiranje 4 je namenjeno vam v pomoč pri pripravi naslednjih treh injekcij (19., 21. in 23. dan).
Za raztopitev praška Betaferon v viali uporabite **ves** vehikel iz brizge.
Potegnite raztopino **do oznake na injekcijski brizgi:**
1,0 ml za injiciranje na 19., 21. in 23. dan zdravljenja
Vialo s preostalo raztopino zavržite.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Betaferon

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO (VEHIKEL)

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Vehikel za rekonstitucijo Betaferona
1,2 ml raztopine natrijevega klorida 5,4 mg/ml

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA VIALO (BETA FERON)

1. IME ZDRAVILA

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek za raztopino za injiciranje
interferon beta-1b
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo je priporočljivo uporabiti takoj po rekonstituciji. Stabilnost med uporabo je dokazana za 3 ure pri temperaturi od 2 do 8 °C.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.)/ml po rekonstituciji

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje interferon beta-1b

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Betaferon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Betaferon
3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Betaferon
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Dodatek – postopek samoinjiciranja

1. Kaj je zdravilo Betaferon in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Betaferon

Zdravilo Betaferon je vrsta zdravila, znanega kot interferon, za zdravljenje multiple skleroze. Interferoni so beljakovine, ki jih proizvaja telo in pomagajo odvrnati napade na imunski sistem, kot so virusne okužbe.

Kako deluje zdravilo Betaferon

Multipla skleroza (MS) je dolgotrajno stanje, ki vpliva na osrednje živčevje, še zlasti na delovanje možganov in hrbtenjače. Pri MS vnetje uniči zaščitno ovojnico (imenovano mielinska ovojnica), ki obdaja živce v osrednjem živčevju in prepreči njihovo pravilno delovanje. Proces se imenuje *demielinizacija*.

Natančen vzrok za MS ni znan. Predvidevajo, da ima nenormalen odziv imunskega sistema telesa pomembno vlogo v procesu, ki uničuje osrednje živčevje.

Pri zagonu MS (*relapsu*) se lahko pojavijo **spremembe v osrednjem živčevju**, ki lahko povzročijo začasno prizadetost, na primer težave pri hoji. Simptomi lahko popolnoma izginejo ali le delno. Interferon beta-1b lahko spremeni odziv imunskega sistema in tako pomaga pri zmanjševanju učinka bolezni.

Kako zdravilo Betaferon pomaga v boju proti bolezni

Enkratni klinični dogodek, ki kaže na veliko tveganje za razvoj multiple skleroze: pokazali so, da zdravilo Betaferon upočasni napredovanje do dokončne multiple skleroze.

Recidivno-remitentna multipla skleroza: bolniki z recidivno-remitentno MS imajo občasne zagone ali relapse, med katerimi se simptomi znatno poslabšajo. Pokazali so, da zdravilo Betaferon zmanjša

pogostnost in resnost zagonov, zmanjša število dni v bolnišnici zaradi bolezni in podaljša čas brez relapsov.

Sekundarno progresivna multipla skleroza: V nekaterih primerih pri bolnikih z recidivno-remitentno MS ugotovijo večjo izraženost njihovih simptomov in napredovanje v drugo obliko MS, imenovano sekundarno progresivna MS. Bolniki s to obliko postajajo vedno bolj prizadeti, ne glede na to, ali imajo relapse ali ne. Zdravilo Betaferon lahko zmanjša pogostnost in resnost zagonov ter upočasnjuje napredovanje invalidnosti.

Za kaj se uporablja zdravilo Betaferon

Zdravilo Betaferon je namenjeno za uporabo pri bolnikih

- ▶ **ki so prvič imeli simptome, ki predstavljajo veliko tveganje za razvoj multiple skleroze.** Zdravnik bo pred zdravljenjem izključil možnost kakršnega koli drugega vzroka za te simptome.
- ▶ **z recidivno-remitentno multiplo sklerozo z vsaj dvema relapsoma v zadnjih dveh letih.**
- ▶ **s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki imajo aktivno bolezen, kar se kaže z relapsi.**

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Betaferon

Ne uporabljajte zdravila Betaferon

- **če ste alergični** (*preobčutljivi*) na naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
 - **če imate trenutno hudo depresijo, samomorilne misli ali oboje** (glejte Opozorila in previdnostni ukrepi in poglavje 4. Možni neželeni učinki),
 - **če imate hudo bolezen jeter** (glejte Opozorila in previdnostni ukrepi in Druga zdravila in zdravilo Betaferon in poglavje 4. Možni neželeni učinki).
- ▶ **Obvestite zdravnika**, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Betaferon se posvetujte z zdravnikom:

- **če imate monoklonsko gamopatijo.** To je **motnja imunskega sistema, pri kateri so v krvi prisotne nenormalne beljakovine.** Pri uporabi zdravil kot je Betaferon se lahko pojavijo težave z majhnimi žilami (*kapilarami*) (*sindrom sistemske kapilarne prepustnosti*). To lahko povzroči šok (*kolaps*) in celo smrt.
- **če ste že imeli depresijo, ste depresivni ali ste že kdaj imeli samomorilne misli.** Med zdravljenjem vas bo zdravnik pozorno nadzoroval. Če so vaša depresija in/ali samomorilne misli resne, vam ne bodo predpisali zdravila Betaferon (glejte tudi poglavje Ne uporabljajte zdravila Betaferon).
- **če ste imeli epileptične napade ali jemljete zdravila za zdravljenje epilepsije** (*antiepileptike*), vas bo zdravnik skrbno nadzoroval (glejte tudi poglavje Druga zdravila in zdravilo Betaferon in poglavje 4. Možni neželeni učinki).
- **če imate hude težave z ledvicami.** Med zdravljenjem bo zdravnik spremljal delovanje ledvic.

Med uporabo zdravila Betaferon morate zdravnika obvestiti tudi:

- če se pojavijo simptomi, kot je srbenje po vsem telesu, oteklost obraza in/ali jezika ali nenadna kratka sapa. To so lahko simptomi resne alergijske reakcije (*preobčutljivosti*), ki lahko postane življenjsko nevarna.
- če se počutite izrazito bolj žalostni ali brezupno, kot ste se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Betaferon, ali če se pojavijo samomorilne misli. Če postanete med uporabo zdravila Betaferon depresivni, vas bo morda treba posebej zdraviti, zdravnik pa vas bo pozorno nadzoroval ali pretehtal možnost prenehanja zdravljenja. Če imate hudo depresijo in/ali samomorilne misli, vam ne bodo predpisali zdravila Betaferon (glejte tudi poglavje Ne uporabljajte zdravila Betaferon).
- če opazite kakršne koli nenavadne modrice, čezmerne krvavitve po poškodbi ali če se vam zdi, da pogosto zboleвате za okužbami. To so lahko simptomi zmanjšanja števila celic v krvi ali števila trombocitov v krvi (celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi). Morda vas bo moral zdravnik posebej nadzorovati.
- če izgubite apetit, ste utrujeni, vam je slabo (*navzea*), se pojavi ponavljajoče bruhanje, predvsem, če opazite srbenje po vsem telesu, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter nagnjenost k podplutbam. Ti simptomi morda kažejo na težave z jetri. Spremembe v delovanju jeter so se pojavile pri bolnikih, ki so jih med kliničnimi študijami zdravili z zdravilom Betaferon. Kot pri drugih interferonih beta so pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Betaferon, opisali redke primere hude jetrne okvare, vključno s primeri odpovedi jeter. O resnih neželenih učinkih so poročali pri bolnikih, ki so jemali še druga zdravila ali so imeli bolezni, ki vplivajo na jetra (npr. zloraba alkohola, resne okužbe).
- če imate simptome, kot so nepravilen srčni utrip, otekanje gležnjev ali nog ali kratka sapa. Morda je to znak bolezni srčne mišice (*kardiomiopatija*), o kateri v redkih primerih poročajo pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Betaferon.
- če imate bolečine v trebuhu, ki se širijo v hrbet, in/ali vam je slabo ali imate zvišano telesno temperaturo. Morda to kaže na vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*), o katerem poročajo pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Betaferon. To je pogosto povezano s povečanjem vrednosti nekaterih maščob v krvi (*trigliceridov*).
 - ▶ **Takoj prenehajte uporabljati zdravilo Betaferon in obvestite zdravnika**, če se vam pojavi kar koli od naštetega.

Drugi dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri uporabi zdravila Betaferon

- **Opraviti morate krvne preiskave** za pregled celotne krvne slike, biokemične krvne preiskave in preiskave delovanja jeter. Preiskave je treba opraviti **preden začnete uporabljati zdravilo Betaferon, redno po začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon in v presledkih med njegovo uporabo**, tudi če nimate posebnih simptomov. Te krvne preiskave se opravijo poleg preiskav, ki so običajne za nadzor MS.
- Če imate bolezen srca vas bodo morda gripi podobni simptomi, ki se pogosto pojavijo na začetku zdravljenja, močno obremenjevali. Zdravilo Betaferon je treba uporabljati previdno. Zdravnik bo spremljal morebitno poslabšanje bolezni srca, še zlasti na začetku zdravljenja. Samo zdravilo Betaferon ne vpliva neposredno na srce.
- **Delovanje ščitnice je treba preverjati** redno ali tudi dodatno zaradi drugih razlogov, če tako presodi zdravnik.
- **Zdravilo Betaferon vsebuje humani albumin, zato obstaja morebitno tveganje za prenos virusnih bolezni.** Tveganja za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni mogoče izključiti.

- **Med zdravljenjem z zdravilom Betaferon lahko vaše telo izdelava snovi, imenovane nevtralizacijska protitelesa**, ki lahko reagirajo z zdravilom Betaferon (*nevtralizacija*). Ni še jasno, ali lahko nevtralizirajoča protitelesa zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Nevtralizacijska protitelesa ne nastajajo pri vseh bolnikih. Trenutno ni mogoče predvideti, kateri bolniki sodijo v to skupino.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Betaferon, se lahko pojavijo težave z ledvicami, ki poslabšajo delovanje ledvic, tudi brazgotinjenje (*glomeruloskleroza*)**. Zdravnik lahko opravi preiskave za oceno delovanja ledvic.
- **Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah**. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.
- **Med zdravljenjem se lahko pojavijo bledica, rumena koža ali temno obarvan urin, ki jih lahko spremlja nenavadna omotica, utrujenost ali kratka sapa**. To so lahko simptomi razpada rdečih krvnih celic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon. Zdravnik lahko opravi krvne preiskave. Obvestite zdravnika o drugih zdravilih, ki jih jemljete sočasno z zdravilom Betaferon.

Reakcije na mestu injiciranja

Med zdravljenjem z zdravilom Betaferon se bodo verjetno pojavile reakcije na mestu injiciranja. Simptomi vključujejo rdečico, otekanje, spremembo barve kože, vnetje, bolečino in preobčutljivost. O okužbi okoli mesta injiciranja in o primerih razkroja kože in poškodbe tkiva (*nekroza*) poročajo redkeje. Reakcije na mestu injiciranja postanejo sčasoma manj pogoste.

Zaradi poškodbe kože in tkiva na mestu injiciranja lahko pride do brazgotinjenja. Če so težave hude, bo morda moral zdravnik odstraniti tujke in mrtvo tkivo (*deбри*). Manj pogosto je potrebna presaditev kože; celjenje lahko traja do 6 mesecev.

Za zmanjšanje tveganj reakcij na mestu injiciranja, kot sta okužba ali nekroza:

- uporabljajte sterilno (*aseptično*) tehniko injiciranja,
- pri vsakem odmerku menjavajte mesto injiciranja (glejte Dodatek: Postopek samoinjiciranja, del II, v drugem delu tega navodila).

Reakcije na mestu injiciranja so lahko redkejše, če uporabljate avtoinjektor in menjavate mesto injiciranja. O tem se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če vam počni koža zaradi otekanja ali iztekanja tekočine z mesta injiciranja:

- ▶ **prenehajte z injiciranjem zdravila Betaferon** in se posvetujte z zdravnikom,
- ▶ **če je poškodovano le eno mesto injiciranja (*lezija*) in poškodbe tkiva (*nekroza*) niso obsežne, lahko nadaljujete z uporabo zdravila Betaferon,**
- ▶ **če imate več poškodovanih mest injiciranja (*multiple lezije*), morate prenehati uporabljati zdravilo Betaferon, dokler se koža ne zaceli.**

Zdravnik bo redno preverjal vaš postopek samoinjiciranja, še zlasti, če se pojavijo reakcije na mestu injiciranja.

Otroci in mladostniki

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli.

Vendar pa so za otroke in mladostnike, stare od 12 do 16 let, na voljo nekateri podatki. Ti podatki kažejo, da je varnostni profil za to starost enak kot za odrasle, ki uporabljajo zdravilo Betaferon 8,0 milijonov i.e. podkožno vsak drugi dan. Ni informacij o uporabi zdravila Betaferon pri otrocih, starih manj kot 12 let. Zato se zdravilo Betaferon pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Betaferon

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ugotovili vpliv zdravila Betaferon na druga zdravila, niso izvedli.

Uporaba zdravila Betaferon z drugimi zdravili, ki spreminjajo odziv imunskega sistema, ni priporočljiva; izjema so protivnetna zdravila imenovana *kortikosteroidi* in *adrenokortikotropni hormon (ACTH)*.

Zdravilo Betaferon je treba uporabljati previdno z

- **zdravili, ki potrebujejo določen jetrni encimski sistem** (t.i. *sistem citokrom P450*) za odstranitev iz telesa, na primer z zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot je fenitoin),
- **zdravili, ki vplivajo na nastajanje krvnih celic.**

Zdravilo Betaferon skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Betaferon se injicira pod kožo, zato vpliva hrane ali pijače ni mogoče pričakovati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje. Zdravilo Betaferon se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Betaferon lahko povzroči neželene učinke osrednjega živčevja (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Če ste posebno občutljivi, lahko to vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Zdravilo Betaferon vsebuje manitol, humani albumin in natrij

Zdravilo Betaferon vsebuje kot pomožni snovi:

- majhne količine manitola (naravni sladkor) in humanega albumina (beljakovina).
- natrij - to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Če veste, da ste alergični (*preobčutljivi*) na katero koli sestavino zdravila ali nanjo postanete preobčutljivi, zdravila Betaferon ne smete uporabljati.

3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon

Zdravljenje z zdravilom Betaferon je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočeni odmerek je:

Vsak drugi dan (enkrat na dva dni) 1 ml pripravljene raztopine zdravila Betaferon (glejte Dodatek: Postopek samoinjiciranja v drugem delu tega navodila), injicirane pod kožo (*subkutano*). To ustreza 250 mikrogramom (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b.

Bolniki bolje prenašajo, če se na začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon odmerek postopoma povečuje, tj. začne se samo z 0,25 ml zdravila in nato povečuje po vsaki tretji injekciji najprej do 0,5 ml, nato 0,75 ml in nato končno do celotnega (1 ml) odmerka zdravila Betaferon. Zdravnik se lahko skupaj z vami odloči za spremembo presledka med povečanjem odmerkov glede na neželene učinke na začetku zdravljenja. Za lažje povečevanje odmerkov med prvimi 12 injekcijami, lahko uporabite poseben **set za titriranje**, ki vsebuje štiri različno obarvana pakiranja s posebej označenimi injekcijskimi brizgami in podrobnejšimi ločenimi navodili za uporabo seta za titriranje.

Priprava injekcije

Pred injiciranjem je treba raztopino zdravila Betaferon pripraviti iz vial s praškom zdravila Betaferon in 1,2 ml vehikla iz napolnjene injekcijske brizge. To bodo naredili bodisi zdravnik ali medicinska sestra bodisi vi sami, potem ko se boste za to zadostno usposobili. Glede podrobnejših navodil o uporabi raztopine za injiciranje Betaferon glejte Dodatek: Postopek samoinjiciranja, del I.

Podrobnejša navodila za samoinjiciranje zdravila Betaferon pod kožo so navedena v delu IE v dodatku - Postopek samoinjiciranja.

Mesto injiciranja morate redno menjavati (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi in upoštevajte navodila v delu II, Menjavanje mest injiciranja in delu III (Kartica o uporabi zdravila Betaferon) v dodatku - Postopek samoinjiciranja.

Trajanje zdravljenja

Trenutno ni znano, kako dolgo mora trajati zdravljenje z zdravilom Betaferon. **O trajanju zdravljenja se bo zdravnik odločil skupaj z vami.**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Betaferon, kot bi smeli

Uporaba odmerka zdravila Betaferon, ki je večkrat presegel odmerek priporočen za zdravljenje multiple skleroze, ni vodila do življenjsko ogrožajočih stanj.

- ▶ **Posvetujte se z zdravnikom**, če ste si injicirali preveč zdravila Betaferon ali če ste si ga injicirali prepogosto.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Betaferon

Če si zdravilo pozabite samoinjicirati ob določenem času, to storite takoj ko se spomnite in nato ponovno čez 48 ur.

Ne injicirajte si dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Betaferon

Pogovorite se z zdravnikom, če ste prenehali ali želite prenehati z zdravljenjem. Če nehate uporabljati zdravilo Betaferon, ni pričakovati akutnih odtegnitvenih simptomov.

- ▶ Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Betaferon lahko povzroči tudi resne neželene učinke. Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

► **Zdravnika nemudoma obvestite in prenehajte uporabljati zdravilo Betaferon:**

- če se pojavijo simptomi, kot je **srbenje po vsem telesu, otekanje obraza in/ali jezika ali nenadna kratka sapa,**
- če se počutite **izrazito bolj žalostni ali brezupno, kot ste se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Betaferon, ali če se vam pojavijo samomorilne misli,**
- če opazite **kakršne koli nenavadne modrice, čezmerne krvavitve po poškodbi ali če se vam zdi, da pogosto zboleвате za okužbami,**
- če **izgubite apetit, ste utrujeni, vam je slabo, se pojavi ponavljajoče bruhanje, predvsem, če opazite srbenje po vsem telesu, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter nagnjenost k podplutbam,**
- če imate simptome, kot so **nepravilen srčni utrip, otekanje gležnjev ali nog ali kratka sapa,**
- če imate **bolečine v trebuhu, ki se širijo v hrbet, in/ali vam je slabo ali imate zvišano telesno temperaturo.**

► **Takoj obvestite zdravnika:**

- če se vam pojavijo nekateri ali vsi od naštetih simptomov: **penast urin, utrujenost, otekanje, zlasti gležnjev in vek, povečanje telesne mase,** saj so to lahko znaki možne ledvične bolezni.

Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo.

Najpogostejši neželeni učinki so

- **gripi podobni simptomi,** kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v sklepih, splošno slabo počutje, znojenje, glavobol ali bolečine v mišicah. Te simptome je mogoče ublažiti z jemanjem paracetamola ali nesteroidnih protivnetnih zdravil, kot je na primer ibuprofen.
- **reakcije na mestu injiciranja.** Simptomi so lahko rdečica, otekanje, sprememba barve kože, vnetje, okužba, bolečina, preobčutljivost, poškodbe tkiva (*nekroza*). Če opazite reakcije na mestu injiciranja, glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi. Uporaba avtoinjektorja in menjavanje mesta injiciranja lahko zmanjša simptome. Za več informacij se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Za zmanjšanje neželenih učinkov na začetku zdravljenja bo zdravnik začel z majhnim odmerkom zdravila Betaferon, ki ga bo postopoma povečeval (glejte poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Betaferon).

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na poročilih iz kliničnih preskušanj z zdravilom Betaferon in neželenih učinkih, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila.

► **zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- zmanjšanje števila **belih krvnih celic**
- **glavobol**
- nespečnost
- bolečine v trebuhu
- vrednosti določenega jetrnega encima (alanin aminotransferaza ali ALAT) se lahko povečajo (to pokažejo krvne preiskave)
- izpuščaji
- bolezni **kože**
- bolečina v mišicah (*mialgija*)
- otrdelost **mišic** (*hipertonija*)
- boleči sklepi (*artralgija*)
- nujna na mokrenje
- reakcije na **mestu injiciranja** (vključno z rdečico, otekanjem, spremembo barve kože, vnetjem, bolečino, okužbo, alergijskimi reakcijami (preobčutljivostjo))
- **gripi podobni** simptomi, bolečina, zvišana telesna temperatura, mrzlica, kopičenje tekočine v rokah ali nogah (periferni edem), pomanjkanje/izguba moči (*astenija*)

► **pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov)**

- otekanje **bezgavk** (*limfadenopatija*)
- zmanjša se lahko število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- motnje v delovanju ščitnice (proizvede se premalo hormona) (*hipotiroidizem*)
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase
- zmedenost
- nenormalno hiter srčni utrip (*tahikardija*)
- zvišan **krvni tlak** (*hipertenzija*)
- vrednosti določenega jetrnega encima (aspartat aminotransferaza ali ASAT) se lahko povečajo (to pokažejo krvne preiskave)
- **kratka sapa** (*dispneja*)
- povečajo se lahko vrednosti rdečkasto rumenega barvila (*bilirubin*), ki nastaja v jetrih (to pokažejo krvne preiskave)
- otekli in običajno srbeči predeli kože ali sluznice (*urtikarija*)
- srbenje (*pruritus*)
- izpadanje las (*alopecija*)
- menstruacijske motnje (*menoragija*)
- močne krvavitve iz maternice (*metroragija*), zlasti med mesečnimi krvavitvami
- **impotenca**
- razkroj kože in poškodbe tkiva (*nekroza*) na mestu injiciranja (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi)
- bolečine v prsnem košu
- splošno slabo počutje

► **občasni (pojavi se lahko pri največ 1 do 100 bolnikov)**

- zmanjša se lahko število trombocitov (ki pomagajo pri strjevanju krvi) (*trombocitopenija*)
- povečajo se lahko vrednosti določenih vrst maščob v krvi (*trigliceridi*) (to pokažejo krvne preiskave), glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi
- poskus samomora
- nihanja v razpoloženju
- konvulzije
- poveča se lahko vrednost specifičnega jetrnega encima (*gama GT*), ki nastaja v jetrih (to pokažejo krvne preiskave)
- vnetje jeter (*hepatitis*)
- sprememba barve kože

- ledvične bolezni, tudi brazgotinjenje (*glomeruloskleroza*), ki lahko poslabša delovanje ledvic

► **redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (*trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom*). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, zvišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, omotico ali vrtoglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- motnje v delovanju ščitnice (bolezni ščitnice), proizvede se preveč hormona (hipertiroidizem)
- huda izguba apetita, ki povzroči zmanjšanje telesne mase (*anoreksija*)
- obolenje srčne mišice (*kardiomiopatija*)
- nenadna kratka sapa (*bronhospazem*)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi
- nepravilno delovanje jeter (poškodba jeter, vključno s hepatitisom, odpovedjo jeter)

► **neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

- razpad rdečih krvnih celic (hemolitična anemija)
- pri uporabi zdravil, kot je zdravilo Betaferon, se lahko pojavijo težave z majhnimi krvnimi žilami (sindrom sistemske kapilarne prepustnosti)
- **depresija, tesnoba**
- omotica
- nepravilno, hitro bitje ali utripanje srca (*palpitacije*)
- rdečica in/ali vročinski oblivi obraza zaradi širjenja žil (*vazodilatacija*)
- hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča (*pljučna arterijska hipertenzija*). Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, lahko tudi nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Betaferon.
- občutek siljenja na bruhanje
- bruhanje
- driska
- izpuščaj, pordelost kože na obrazu, bolečina v sklepih, zvišana telesna temperatura, šibkost in drugi, z zdravilom povzročeni neželeni učinki (*eritematozni lupus*, povzročen z zdravili)
- **menstruacijske motnje**
- znojenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Betaferon

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Po pripravi je treba raztopino nemudoma uporabiti. Če to ni mogoče, jo lahko hranite 3 ure na temperaturi od 2 do 8 °C (v hladilniku).

Ne uporabljajte zdravila Betaferon, če opazite, da vsebuje delce ali je obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Betaferon

Učinkovina je interferon beta-1b, 250 mikrogramov na mililiter po rekonstituciji.

Druge sestavine zdravila so

- v prašku: manitol in humani albumin,
- v vehiklu (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)): natrijev klorid, voda za injekcije.

Prašek zdravila Betaferon je na voljo v 3-mililitrski viali, ki vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta-1b na vialo. Po rekonstituciji vsebuje vsak mililiter 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b.

Vehikel za zdravilo Betaferon je na voljo v 2,25-mililitrski napolnjeni brizgi in vsebuje 1,2 ml raztopine natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v).

Izgled zdravila Betaferon in vsebina pakiranja

Zdravilo Betaferon je sterilen bel do belkast prašek za raztopino za injiciranje.

Zdravilo Betaferon je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo:

- pakiranje sestavljeno iz 5 posameznih pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- pakiranje sestavljeno iz 12 posameznih pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- pakiranje sestavljeno iz 14 posameznih pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- pakiranje sestavljeno iz 15 posameznih pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 2-mesečno pakiranje z 2 x 14 posameznimi pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 3-mesečno pakiranje s 3 x 15 posameznimi pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- 3-mesečno pakiranje s 3 x 14 posameznimi pakiranj; vsako posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, 1 adapter za vialo z iglo, 2 alkoholni blazinici ali
- set za titriranje (za prvih 12 injekcij), ki vsebuje štiri tridelna pakiranja; vsako tridelno pakiranje vsebuje 3 vialo s praškom, 3 napolnjene injekcijske brizge z vehiklom, 3 adapterje za vialo z iglami, 6 alkoholnih blazinic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Proizvajalec
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Dodatek: POSTOPEK SAMOINJICIRANJA

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Betaferon za zdravljenje multiple skleroze. Na začetku zdravljenja boste zdravilo Betaferon bolje prenašali, če boste zdravljenje začeli z manjšimi odmerki in jih postopoma povečevali do celotnega odmerka (glejte prvi del navodila, poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon). Za bolj enostavno povečevanje odmerkov prvih 12 injekcij, vam je na voljo poseben set za titriranje, ki je sestavljen iz štirih različno obarvanih tridelnih pakiranj s posebej označenimi brizgami in s podrobnejšimi navodili v ločenem navodilu za uporabo seta za titriranje. Brizge v tem setu za titriranje so ustrezno označene z odmerki (0,25; 0,5; 0,75 in 1 ml).

Naslednja navodila in slike pojasnjujejo, kako zdravilo Betaferon pripravite za injiciranje in kako si ga sami injicirate. Navodila natančno preberite in jim sledite korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta naučila postopka samoinjiciranja. Zdravila si ne poskušajte dajati sami, če niste povsem prepričani, da razumete vse zahteve za pripravo raztopine za injiciranje in njeno samoinjiciranje.

DEL I: NAVODILA PO KORAKIH

Navodila obsegajo naslednje korake

- A) Splošni nasveti**
- B) Priprava na injiciranje**
- C) Rekonstitucija raztopine po korakih**
- D) Izvlek količine za injiciranje**
- E) Priprava injekcije**
- F) Kratek pregled postopka**

A) Splošni nasveti

► Dobro se pripravite!

V nekaj tednih bo zdravljenje postalo rutinsko. Na začetku vam bodo v pomoč naslednji koraki:

- Izberite stalno, primerno, otrokom nedosegljivo mesto, kjer boste imeli zdravilo Betaferon in druge pripomočke vedno pri roki.
Za podrobnosti glede pogojev shranjevanja glejte poglavje 5, Shranjevanje zdravila Betaferon v prvem delu tega navodila za uporabo.
- Če je mogoče, si zdravilo injicirajte vedno ob istem času dneva. Tako si lažje zapomnite in načrtujete čas, ko ne želite, da vas med injiciranjem kdo prekine.
- Vsak odmerek pripravite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje. Ko pripravite zdravilo Betaferon, si ga morate takoj injicirati (če zdravila Betaferon ne uporabite takoj, glejte poglavje 5, Shranjevanje zdravila Betaferon v prvem delu tega navodila za uporabo).

► Pomembni napotki

- Bodite dosledni - zdravilo Betaferon uporabljajte, kot je opisano v poglavju 3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon v prvem delu tega navodila za uporabo. Vedno dvakrat preverite svoj odmerek.
- Brizge in posode za odstranjevanje brizg shranjujte nedosegljivo otrokom; če je mogoče, hranite pribor zaklenjen.
- Brizg ali igel nikoli ne uporabite dvakrat.
- Vedno uporabite sterilno (*aseptično*) tehniko, kot je opisano.
- Rabljeno brizgo vedno spravite v ustrezno posodo za odstranjevanje.

B) Priprava na injiciranje

► Izbira mesta injiciranja

Preden pripravite injekcijo, si izberite mesto injiciranja. Zdravilo Betaferon injicirajte v maščobno plast med kožo in mišico (to je subkutano, približno 8 do 12 mm pod kožo). Najboljše mesto za injiciranje je predel, kjer je koža mlahava in mehka, ne v bližini sklepov, živcev in kosti, na primer trebuh, roka, stegno ali zadnjica.

Pomembno: Ne uporabljajte predelov, na katerih čutite zatrdline, bulice, čvrste vozličke, predelov, ki so boleči, ali predelov, na katerih je koža spremenjena, vdrta, pokrita s krastami ali ranjena. O vseh takšnih ali drugih neobičajnih spremembah, ki jih najdete, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Vsak odmerek si injicirajte na drugo mesto. Če katera mesta težko dosežete, prosite za pomoč člana družine ali prijatelja, da vam pomaga pri injiciranju. Upoštevajte vrstni red, opisan v razporedu na koncu dodatka (glejte del II, Menjavanje mest injiciranja). Na prvo mesto injiciranja se boste vrnili po 8 injekcijah (16 dneh). Tako si bo mesto injiciranja povsem opomoglo, preden ga boste ponovno uporabili za injiciranje.

Oglejte si načrt menjavanja na koncu tega dodatka, da se naučite izbrati mesto injiciranja. Priložen je primer zapisovanja o uporabi zdravila (glejte Dodatek, del III). Z njim si pomagajte oblikovati evidenco zapisovanja mest in datumov injiciranja.

► Preverjanje vsebine pakiranja

Zavoj zdravila Betaferon vsebuje:

- 1 vialo zdravila Betaferon (s praškom za raztopino za injiciranje),
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom za zdravilo Betaferon (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)),
- 1 adapter za vialo z iglo,
- 2 alkoholna robčka.

Dodatno boste potrebovali tudi posodo za odstranjevanje uporabljenih brizg in igel.

Za razkuževanje kože uporabite ustrezno razkužilo.

Če imate set za titiranje zdravila Betaferon, boste v njem našli štiri različno obarvana in oštevilčena tridelna pakiranja, ki vsebujejo:

- 3 vialo zdravila Betaferon (s praškom za raztopino za injiciranje),
- 3 napolnjene injekcijske brizge z vehiklom za zdravilo Betaferon (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)),
- 3 adapterje za vialo z iglami,
- 6 alkoholnih robčkov.

Dodatno boste potrebovali tudi posodo za odstranjevanje uporabljenih brizg in igel.

Za razkuževanje kože uporabite ustrezno razkužilo.

Začnite z **rumenim tridelnim pakiranjem 1**, ki vsebuje 3 brizge z oznako 0,25 ml za 1., 3. in 5. dan zdravljenja.

Potem uporabite **rdeče tridelno pakiranje 2**, ki vsebuje 3 brizge z oznako 0,5 ml za 7., 9. in 11. dan zdravljenja.

Nadaljujte z **zelenim tridelnim pakiranjem 3**, ki vsebuje 3 brizge z oznako 0,75 ml za 13., 15. in 17. dan zdravljenja.

Uporabite **modro tridelno pakiranje 4**, ki vsebuje 3 brizge z oznakami 0,25, 0,5, 0,75 in 1 ml za 19., 21. in 23. dan zdravljenja.

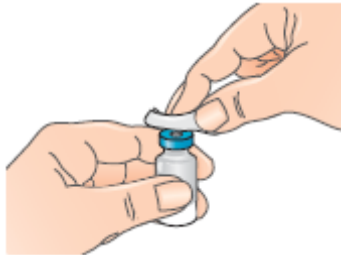
C) Rekonstitucija raztopine po korakih



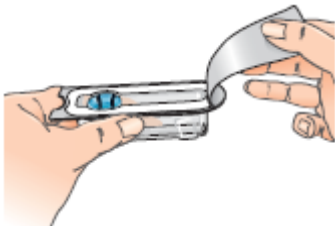
1 - Pred začetkom postopka si temeljito umijte roke z milom in vodo.



2 - Odprite vialo z zdravilom Betaferon in jo položite na mizo. Ne odpirajte je z nohtom, ker se lahko zlomi. Odprite jo s palcem.



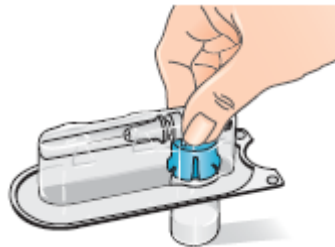
3 - Z alkoholnim robčkom obrišite vrh vial. Vialo obrišite samo v eni smeri. Na koncu robček pustite na vrhu vial.



4 - Odprite pretisni omot z adapterjem za vialo, vendar ga pustite v omotu.

Adapterja za vialo ne vzemite iz pretisnega omota.

Ne dotikajte se adapterja za vialo, da ostane sterilen.



5 - Pred namestitvijo adapterja odstranite in odvrzite alkoholni robček, viala naj bo na ravni površini.

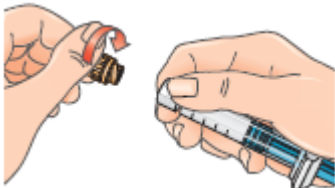
6 - Pretisni omot držite na zunanji strani in ga namestite na vrh vial. Potisnite ga navzdol, dokler ne začutite, da je skočil v pravi položaj.

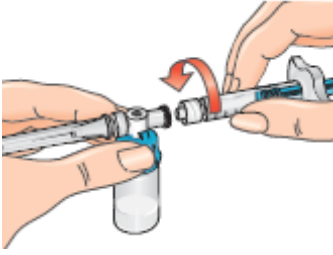


7 - Pretisni omot primite za robove in ga odstranite iz adapterja za vialo. Zdaj lahko pritrdite napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom na adapter za vialo.

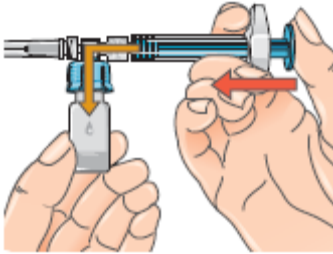


8 - Vzemite brizgo. Prepričajte se, da je oranžni pokrov trdno pritrjen na brizgo z vehiklom. Odstranite pokrov z obračanjem in ga zavržite.

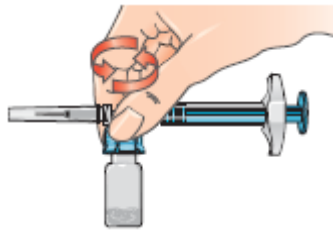




9 - Povežite brizgo z odprtino na stranici adapterja za vialo, tako da vstavite konico brizge, jo potisnete in zasučete v smeri urnega kazalca (glejte puščico) ter tako sestavite sklop brizge.

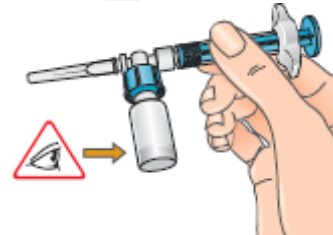


10 - Sklop brizge držite na dnu viale. Bat brizge počasi potisnite do konca in ves vehikel prenesite v vialo. Sprostite bat. Morda se bo vrnil v prvotni položaj. To se nanaša tudi na set za titriranje.



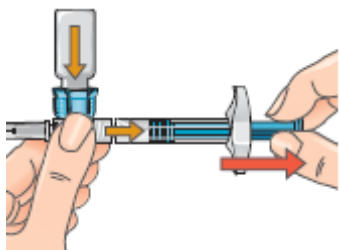
11 - Medtem ko je sklop brizge še vedno pritrjen, vialo nežno zavrtite, da se suh prašek zdravila Betaferon povsem raztopi.

Ne stresajte viale.



12 - Raztopino pozorno preglejte. Biti mora bistra in brez delcev. Če je raztopina obarvana ali vsebuje delce, jo zavrzite in postopek začnite znova z novim paketom. Če je v viali pena, kar se lahko zgodi, če jo premočno pretresete ali zavrtite, pustite vialo mirovati, da pena izgine.

D) Izvlek količine za injiciranje



13 - Če se je bat vrnil v prvotni položaj, ga znova potisnite in držite v tem položaju. Za pripravo injekcije sklop obrnite, tako da je viala na vrhu, pokrovček pa obrnjen navzdol. Tako bo raztopina lahko stekla v brizgo.

Brizgo držite v vodoravnem položaju.

Bat počasi povlecite nazaj in vso raztopino iz viala izvlecite v brizgo.

Pri pakiranju za titriranje, potegnite vehikel **samo do oznake na brizgi:**

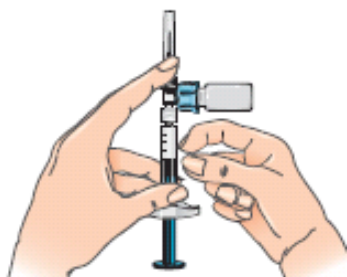
0,25 ml za prva tri injiciranja (1., 3. in 5. dan zdravljenja) **ali**

0,5 ml za injiciranje na 7., 9. in 11. dan zdravljenja **ali**

0,75 ml za injiciranje na 13., 15. in 17. dan zdravljenja.

Viale z ostankom raztopine zavržite.

Od 19. dneva zdravljenja injicirajte **celoten odmerek 1 ml.**

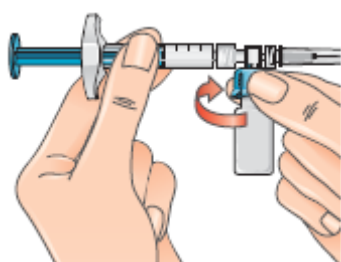


14 - Po izvleku raztopine sklop brizge obrnite tako, da je igla obrnjena navzgor. Tako bodo zračni mehurčki na površini raztopine.

15 - Zračne mehurčke odstranite tako, da nežno potrkate po brizgi, bat pa potisnete do oznake za 1 ml, oziroma do prostornine, ki vam jo je predpisal zdravnik.

Če ste pri titriranju injicirali manj kot 1 ml, zračni mehurčki verjetno niso prisotni, vendar se pri injiciranju celotnega odmerka zračni mehurčki lahko dvignejo. Odstranite jih z rahlim potrkavanjem na brizgo in potisnite bat do ustrezne oznake na brizgi.

Če je v raztopini preveč zračnih mehurčkov, jo vrnite v vodoravni položaj (glejte sliko 13) in povlecite bat malo nazaj in izvlecite raztopino iz viala nazaj v brizgo.



16 - Nato primite modri adapter za vialo na katerem je pritrjena viala in ga odstranite z brizge tako, da ga zavrtite in nato povlečete stran od brizge.

Med odstranjevanjem držite le modri plastični adapter. Brizga naj bo v vodoravnem položaju, viala pa pod njo.



Če vialo in adapter odstranite z brizge, boste zagotovili, da bo raztopina pri injiciranju tekla iz igle.

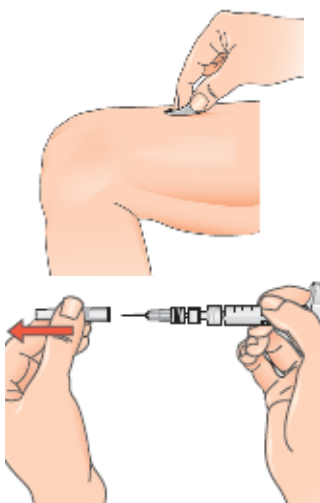
17 - Vialo in neporabljen del raztopine zavržite v posodo za odpadke.

18 - Sedaj ste pripravljeni na injiciranje.

Če si zaradi kakršnega koli razloga zdravila Betaferon ne morete vbrizgati takoj, lahko rekonstituirano raztopino v brizgi do 3 ure hranite v hladilniku. Raztopine ne zamrzujte, do injiciranja pa ne čakajte več kot 3 ure. Če mine več kot 3 ure, zavržite rekonstituirano raztopino zdravila Betaferon in pripravite novo injekcijo. Injekcijo pred injiciranjem segrejte med dlanmi, da preprečite bolečino.

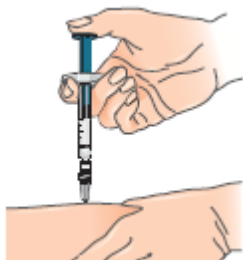
E) Priprava injekcije

1 - Izberite mesto injiciranja (glejte nasvet na začetku in diagrame na koncu tega dodatka) in dogodek zabeležite v kartici uporabe zdravila.



2 - Z alkoholnim robčkom obrišite mesto injiciranja. Pustite, da se posuši na zraku. Robček zavržite.
Za razkuževanje kože uporabite ustrezno razkužilo.

3 - Snemite pokrov z igle. Pokrov povlecite, ne upogibajte ga.



4 - Kožo okoli dezinficiranega mesta nežno stisnite (da jo nekoliko dvignete).

5 - Brizgo primite kot svinčnik ali puščico za pikado in iglo s hitrim, odločnim gibom zapičite naravnost v kožo pod kotom 90°.
Pomembno: Zdravilo Betaferon lahko dajate tudi z avtoinjektorjem.

6 - S počasnim, enakomernim potiskanjem na bat injicirajte zdravilo.
(Bat potisnite do konca, dokler ne izpraznite brizge.)

7 - Brizgo zavržite v posodo za odstranjevanje.

F) Kratek pregled postopka

- Iz pakiranja vzemite vse potrebno za pripravo ene injekcije.
- Adapter za vialo pritrdite na vialo.
- Povežite brizgo z adapterjem za vialo.
- Potisnite bat brizge in prenesite vehikel v vialo.
- Sklop brizge obrnite navzgor in izvlecite potrebno količino raztopine.
- Vialo odstranite z brizge. Sedaj ste pripravljeni na injiciranje.

OPOMBA: Raztopino si injicirajte nemudoma po pripravi (če to ni možno, raztopino shranite v hladilnik in si jo injicirajte v 3 urah). Ne zamrzujte.

DEL II: MENJAVANJE MEST INJICIRANJA

Za vsako injiciranje je treba izbrati drugo mesto injiciranja, da si predeli opomorejo in da preprečite okužbo. Nasvet o predelih, primernih za injiciranje, je v prvem delu dodatka. Svetujemo, da se za mesto injiciranja odločite vnaprej, preden pripravite brizgo. Razpored na diagramu vam bo pomagal ustrezno menjavati mesta. Če si npr. prvo injekcijo date v desno stran trebuha, izberite za drugo injekcijo levo stran, nato za tretjo injekcijo desno stegno in tako naprej po diagramu, dokler ne uporabite na telesu vseh primernih mest. Zapisujte si, kam in kdaj ste si nazadnje dali injekcijo. Ena možnost za vodenje takšne evidence je zapisovanje na priloženo kartico o uporabi zdravila.

Če boste upoštevali takšen časovni razpored, boste prvi predel (npr. na desno stran trebuha) ponovno uporabili po 8 injicijah (16 dneh). To je t. i. rotacijski cikel. V našem razporedu je vsak predel razdeljen na 6 mest injiciranja (kar skupno tvori 48 mest injiciranja): na zgornji, srednji in spodnji del na levi in desni strani. Če se po enem rotacijskem ciklu vrnete na isti predel, izberite mesto injiciranja znotraj tega predela, ki je najbolj oddaljeno od prejšnjega. Če vas predel začne boleti, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro o drugih mestih injiciranja.

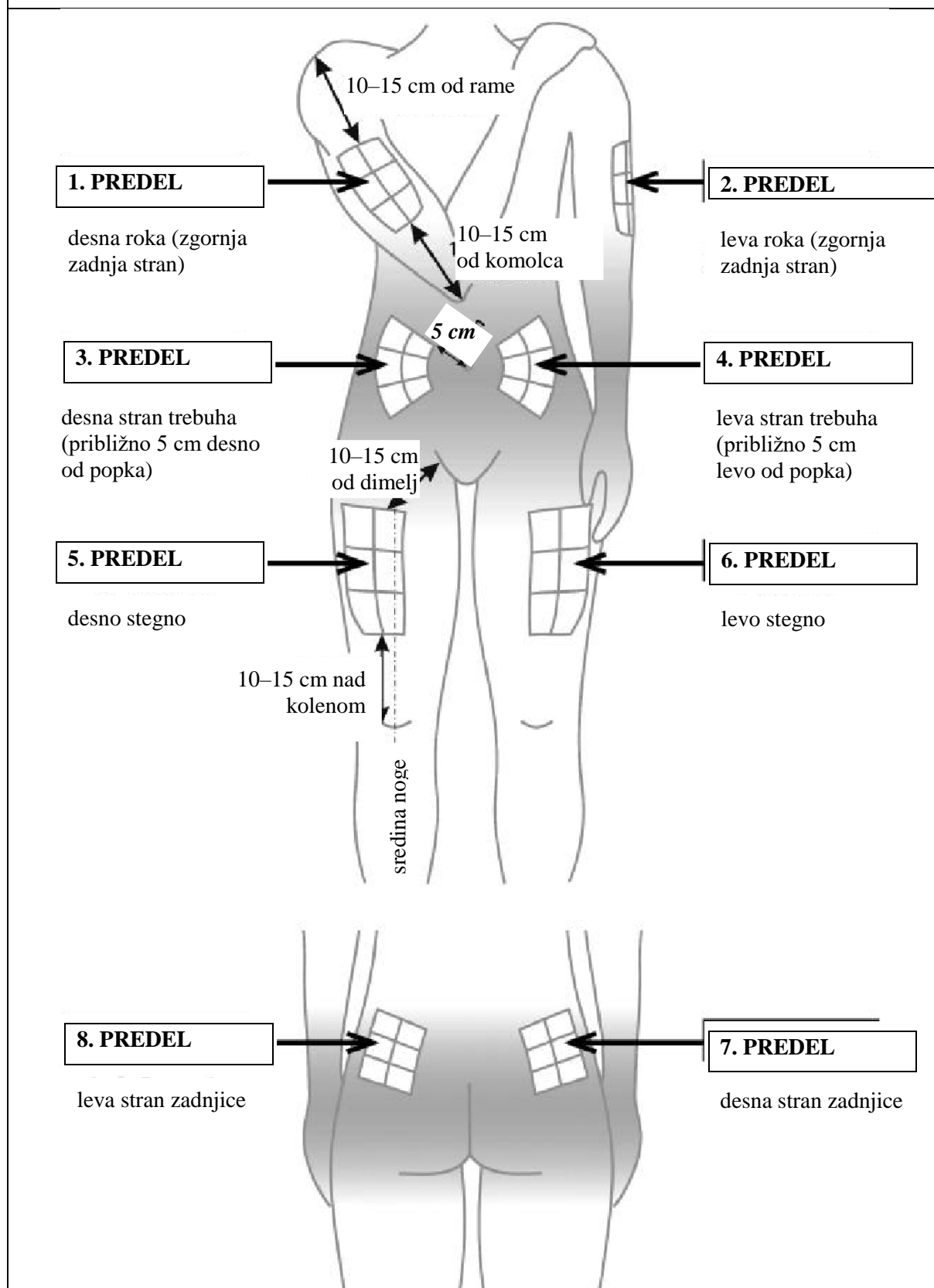
Načrt menjavanja mest injiciranja

Da bi ustrezno menjavali mesta injiciranja, priporočamo, da si datum in mesto injiciranja zapišete. Lahko uporabite naslednji načrt.

Zaporedoma upoštevajte vse rotacijske cikle. Vsak cikel sestavlja 8 injicij (16 dni), ki se zaporedoma dajejo v predele od 1 do 8. Z upoštevanjem tega zaporedja omogočite, da si mesta injiciranja opomorejo pred naslednjo injekcijo.

- Rotacijski cikel 1:** zgornji levi del vsakega predela
- Rotacijski cikel 2:** spodnji desni del vsakega predela
- Rotacijski cikel 3:** srednji levi del vsakega predela
- Rotacijski cikel 4:** zgornji desni del vsakega predela
- Rotacijski cikel 5:** spodnji levi del vsakega predela
- Rotacijski cikel 6:** srednji desni del vsakega predela

NAČRT MENJAVANJA MEST INJICIRANJA



DEL III: KARTICA O UPORABI ZDRAVILA BETA FERON

Navodila za zapisovanje mest injiciranja in datumov

- Izberite mesto injiciranja za vašo prvo injekcijo.
- Z alkoholnim robčkom obrišite mesto injiciranja. Pustite, da se posuši na zraku.
- Po injiciranju v tabelo na kartici vpišite datum in mesto injiciranja, ki ste ga uporabili (glejte primer Zapisovanje mest injiciranja in datumov).

PRIMER KARTICE O UPORABI ZDRAVILA

Zapisovanje mest injiciranja in datumov

desna roka

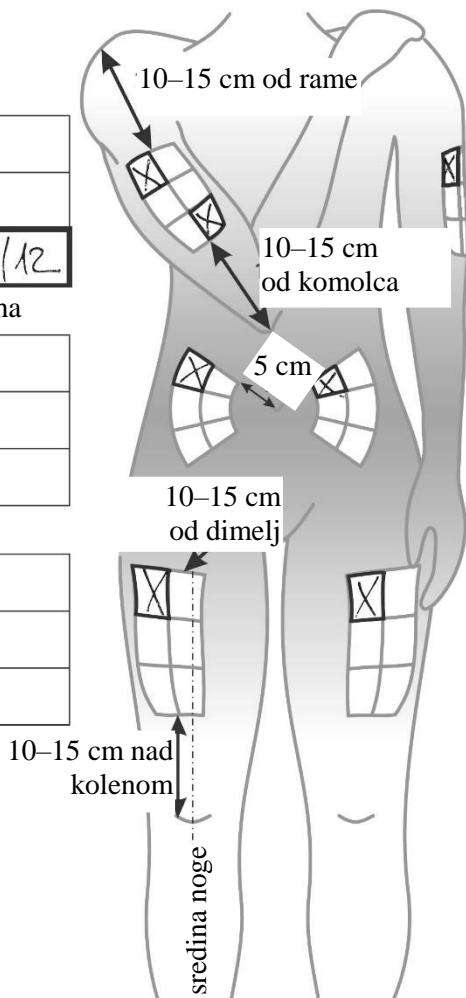
04/12	
	20/12

desna stran trebuha

08/12	

desno stegno

12/12	



leva roka

06/12	

leva stran trebuha

10/12	

levo stegno

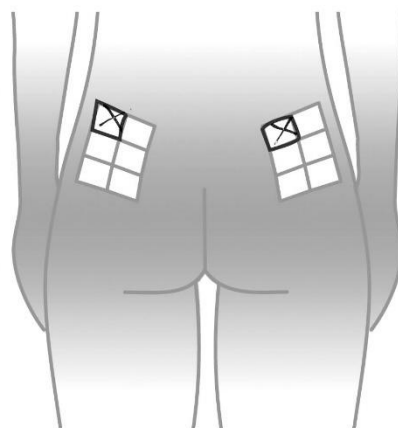
14/12	

leva stran zadnjice

18/12	

desna stran zadnjice

16/12	



Posebna priloga: NAVODILO ZA UPORABO SETA ZA TITRIRANJE

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Betaferon za zdravljenje multiple skleroze. Na začetku zdravljenja boste zdravilo Betaferon bolje prenašali, če boste zdravljenje začeli z manjšimi odmerki in jih postopoma povečevali do celotnega odmerka (glejte prvi del navodila, poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon). Brizge v tem setu za titriranje so ustrezno označene z odmerki (0,25; 0,5; 0,75 in 1 ml).

► Preverjanje vsebine pakiranja

V setu za titriranje so štiri različno obarvana in oštevilčena tridelna pakiranja, ki vsebujejo:

- 3 viala zdravila Betaferon (s praškom za raztopino za injiciranje),
- 3 napolnjene injekcijske brizge z vehiklom za prašek Betaferon (raztopina natrijevega klorida 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)),
- 3 adapterje za viala z iglami,
- 6 alkoholnih robčkov.

Vsako tridelno pakiranje vsebuje tudi brizge, ki jih boste potrebovali za pripravo vsakega odmerka. Brizge imajo posebne oznake za odmerke. Upoštevajte navodila za uporabo, ki so opisana spodaj. Za vsako titriranje uporabite celotno količino vehikla za rekonstitucijo praška Betaferon, nato pa potegnite želeni odmerek v brizgo.

Začnite z uporabo **rumenega tridelnega pakiranja**, ki je jasno označeno s številko »1« na zgornji strani škatle.

To prvo tridelno pakiranje je namenjeno za uporabo 1., 3. in 5. dan zdravljenja.

Vsebuje brizge z oznako **0,25 ml**. To vam bo v pomoč, da boste injicirali samo zahtevani odmerek.

Po končani uporabi rumenega tridelnega pakiranja, začnite z uporabo **rdečega tridelnega pakiranja**, ki je jasno označeno s številko »2« na zgornji strani škatle.

To drugo tridelno pakiranje je namenjeno za uporabo 7., 9. in 11. dan zdravljenja.

Vsebuje brizge z oznako **0,5 ml**. To vam bo v pomoč, da boste injicirali samo zahtevani odmerek.

Po končani uporabi rdečega tridelnega pakiranja, začnite z uporabo **zelenega tridelnega pakiranja**, ki je jasno označeno s številko »3« na zgornji strani škatle.

To tretje tridelno pakiranje je namenjeno za uporabo 13., 15. in 17. dan zdravljenja.

Vsebuje brizge z oznako **0,75 ml**. To vam bo v pomoč, da boste injicirali samo zahtevani odmerek.

Na koncu, po končani uporabi zelenega tridelnega pakiranja, začnite z uporabo **modrega tridelnega pakiranja**, ki je jasno označeno s številko »4« na zgornji strani škatle. To zadnje tridelno pakiranje je namenjeno za uporabo 19., 21. in 23. dan zdravljenja.

Vsebuje brizge z oznakami **0,25, 0,5, 0,75 in 1 ml**. S trojnim pakiranjem »4« lahko injicirate celotni odmerek 1 ml.

Za navodila kako pripraviti in uporabiti zdravilo Betaferon, glejte poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo Betaferon v prvem delu navodila za uporabo in dodatek - Postopek za samoinjiciranje v drugem delu navodila za uporabo.

Dodatno boste potrebovali tudi posodo za odstranjevanje uporabljenih brizg in igel.