

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu.

Betaferon zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w 1 fiole.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

* wytwarzany techniką inżynierii genetycznej przez szczep *Escherichia coli*.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Betaferon jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Betaferon należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu Betaferon to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu (patrz punkt 6.6), którą podaje się podskórnie co drugi dzień.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymującej produkt Betaferon w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon.

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki.

Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz Tabela A). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.

W celu stopniowego ustalania dawki w okresie rozpoczynania leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami (patrz punkt 6.5).

Tabela A: Schemat zwiększania dawki*

Dzień leczenia	Dawka	Objętość
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml

*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat.

Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby.

Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia podskórnego.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

W czasie stosowania produktu Betaferon rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.

Zaburzenia układu nerwowego

Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku (patrz również punkty 4.3 i 4.8).

Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczce opornej na leczenie (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Badania laboratoryjne

Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych.

Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, AlAT i γ -GT).

Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu).

Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu Betaferon w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Betaferon.

Zaburzenia serca

Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon.

Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu Betaferon na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca.

Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu Betaferon zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy - TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia

klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Betaferon.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu Betaferon i podjąć odpowiednie leczenie.

W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon, obserwowano martwicę (patrz punkt 4.8). Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy.

W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon.

Jeżeli powstaną zmiany wieloogniskowe, Betaferon należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:

- stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku,
- zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu.

Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych.

Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi Betaferon.

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach.

Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał.

W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem Betaferon; w tej grupie u 60%

(53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. clinically definite multiple sclerosis-CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów).

Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej.

W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że Betaferon reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach *in vivo* i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem Betaferon.

Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta niż tylko na podstawie aktywności neutralizacyjnej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nieznany jest również wpływ na metabolizm innych leków produktu Betaferon, podawanego co drugi dzień w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. Kortykosteroidy lub ACTH podawane do 28 dni w okresach rzutów choroby były dobrze tolerowane przez pacjentów przyjmujących Betaferon.

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH.

Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża liczba danych z rejestrów oraz zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu (ponad 1000 wyników ciąży) wskazuje na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych w związku z ekspozycją na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane były gromadzone w okresie, gdy stosowanie interferonu beta było przeciwwskazane w ciąży i leczenie prawdopodobnie przerywano po stwierdzeniu/potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Dane z badań na zwierzętach wskazują na możliwe zwiększone ryzyko samoistnego poronienia (patrz punkt 5.3). Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka

samoistnych poronień u kobiet w ciąży poddanych ekspozycji interferonu beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego ryzyka.

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Betaferon w ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące przenikania interferonu beta-1b do mleka ludzkiego oraz właściwości chemiczno/fizjologiczne interferonu beta wskazują, że ilości interferonu beta-1b wydzielanego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią.

Betaferon może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, występujące u pacjentów leczonych produktem Betaferon, mogą u wrażliwych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem Betaferon w dawce 250 mikrogramów (8,0 mln j.m.). Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu Betaferon (patrz punkt 4.2). Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć dzięki podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane na podstawie raportów z badań klinicznych (*Tabela 1, zdarzenia niepożądane oraz odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych*) i badań po wprowadzeniu leku do obrotu (*Tabela 2, częstość występowania – jeśli znana – w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$, bardzo rzadko $< 1/10\,000$)*). Doświadczenie ze stosowaniem produktu Betaferon w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane.

Tabela 1: Zdarzenia niepożądane i odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych o częstości występowania $\geq 10\%$ i odpowiadający im odsetek po stosowaniu placebo; działania niepożądane znacząco związane z leczeniem $<10\%$ w oparciu o zgłoszenia z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT) [#]	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
Zdarzenie niepożądane i odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenie	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Ropień	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zmniejszenie liczby limfocytów ($<1500/\text{mm}^3$) ^{×Λ°}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii ($<1500/\text{mm}^3$) ^{×Λ*°}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Zmniejszenie liczby leukocytów ($<3000/\text{mm}^3$) ^{×Λ*°}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi ($<55 \text{ mg/dl}$) [×]	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Zaburzenia psychiczne				
Depresja	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Lęk	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy [^]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Zawroty głowy	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Bezsenna	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migrena	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestezje	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Zaburzenia oka				
Zapalenie spojówek	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Zaburzenia widzenia [^]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Zaburzenia ucha i błędnika				
Ból ucha	0% (1%)	$<1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Zaburzenia serca				
Uczucie kołatania serca [*]	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT) [#]	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zaburzenia naczyniowe				
Rozszerzenie naczyń	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Nadciśnienie tętnicze ^o	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18% (19%)	3% (2%)		
Zapalenie zatok	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Wzmoczony kaszel	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Duszność*	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Zaparcia	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nudności	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Wymioty [^]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Ból w jamie brzusznej ^o	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT> 5-krotna wartość wyjściowa) ^{x^Λ*o}	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT> 5-krotna wartość wyjściowa) ^{x^Λ*o}	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Zaburzenia skórne	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Wysypka ^{^o}	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Wzmoczone napięcie ^o	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Bóle mięśniowe ^{*o}	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Nużliwość mięśni	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Ból pleców	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Ból kończyny	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Zatrzymanie moczu	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT) [#]	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Białko w moczu (> 1+) [*]	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Częste oddawanie moczu	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Nietrzymanie moczu	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Nagłe parcie na pęcherz	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Bolesne miesiączkowanie	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Zaburzenia miesiączkowania*	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Krwotok maciczny	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencja	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) ^{^*o§}	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Martwica w miejscu wstrzyknięcia ^{*o}	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Zespół objawów grypopodobnych ^{&^*o}	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Gorączka ^{^*o}	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Ból	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Ból w klatce piersiowej ^o	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Obrzęki obwodowe	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Oslabienie*	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Dreszcze ^{^*o}	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Potliwość*	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Złe samopoczucie*	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

Klasyfikacja układów i narządów	Pojedynczy epizod sugerujący stwardnienie rozsiane (badanie BENEFIT)[#]	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie europejskie)	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (badanie północno-amerykańskie)	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
Zdarzenie niepożądane i odchylenia od normy wyników badań laboratoryjnych	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)

× Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

[^] Znacząco związane ze stosowaniem produktu Betaferon w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem sugerującym SM, p <0,05

* Znacząco związane ze stosowaniem produktu Betaferon w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, p <0,05

[°] Znacząco związane ze stosowaniem produktu Betaferon w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, p <0,05

§ Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia, tj. następujące stany: krwotok w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz atrofia w miejscu wstrzyknięcia

& „Zespół objawów grypopodobnych” oznacza objawy grypy i (lub) połączenie co najmniej dwóch następujących zdarzeń niepożądanych: gorączka, dreszcze, ból mięśni, złe samopoczucie, potliwość.

[#]Podczas obserwacji w badaniu BENEFIT (follow-up study) nie obserwowano zmian w znanym profilu ryzyka stosowania produktu Betaferon.

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Tabela 2: Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu (częstość występowania – jeśli znana – obliczona w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych N = 1 093)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10) ¹	Często (≥1/100 do <1/10) ¹	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) ¹	Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000) ¹	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Małopłytkowość	Mikroangiopatia zakrzepowa w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) ³	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	Zespół przeciekania włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej ²
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy, Zaburzenia tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała, Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Jadłowstręt ²	
Zaburzenia psychiczne		Splątanie	Próby samobójcze (patrz również punkt 4.4), Niestabilność emocjonalna		
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki		
Zaburzenia serca		Tachykardia		Kardiomiopatia ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli ²	Tętnicze nadciśnienie płucne ⁴
Zaburzenia żołądka i jelit				Zapalenie trzustki	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10) ¹	Często (≥1/100 do <1/10) ¹	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) ¹	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) ¹	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, Zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), Niewydolność wątroby ²	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka, Świąd, Łysienie	Przebarwienie skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów				Toczeń rumieniowaty polekowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4) ^{2, 3}		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesiączkowy			
¹ Częstość występowania w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych (bardzo często ≥1/10, często ≥1/100 do <1/10, niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100, rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000, bardzo rzadko <1/10 000). ² Zdarzenia niepożądane pochodzące tylko z okresu po wprowadzeniu do obrotu. ³ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4). ⁴ Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętnicze nadciśnienie płucne.					

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dożylne podawanie interferonu beta-1b w indywidualnych dawkach do 5 500 mikrogramów (176 milionów j.m.) 3 razy w tygodniu nie powodowało ciężkich działań niepożądanych, upośledzających czynności życiowe dorosłych pacjentów z chorobami nowotworowymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny, Interferony

Kod ATC: L03 AB 08

Mechanizm działania

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach *in vivo* u ludzi.

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.

Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego

Przeprowadzono 1 kontrolowane badanie kliniczne, w którym produkt Betaferon zastosowano u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego zdolnych do samodzielnego poruszania się (przy początkowym stopniu niesprawności do 5,5 wg skali EDSS). Badanie wykazało, że u pacjentów otrzymujących Betaferon zmniejsza się częstość (30%) oraz stopień nasilenia rzutów choroby, jak również liczba hospitalizacji z powodu choroby. Ponadto, wydłużają się okresy remisji. Nie dowiedziono wpływu produktu Betaferon na czas trwania rzutów choroby ani na objawy występujące między rzutami, a także nie zaobserwowano znaczącego wpływu na postęp choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Przeprowadzono 2 kontrolowane badania kliniczne, w których produkt Betaferon zastosowano u 1657 pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (początkowy stopień niesprawności od 3 do 6,5 wg skali EDSS, tj. u pacjentów zdolnych do poruszania się). Nie badano pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby oraz pacjentów niezdolnych do samodzielnego poruszania się. W tych 2 badaniach uzyskano sprzeczne wyniki co do pierwotnego punktu końcowego tj. czasu do potwierdzonej progresji choroby, a zatem opóźnienia w postępie niesprawności.

Jedno z dwóch badań wykazało, iż u pacjentów leczonych produktem Betaferon nastąpiło statystycznie znaczące opóźnienie postępu niesprawności (współczynnik ryzyka = 0,69, 95% przedział ufności (0,55, 0,86), $p=0,0010$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 31% w czasie stosowania produktu Betaferon) i niesprawności zmuszającej do korzystania z wózka inwalidzkiego (współczynnik ryzyka = 0,61, 95% przedział ufności (0,44, 0,85), $p=0,0036$, co odpowiada

zmniejszeniu ryzyka o 39% w czasie stosowania produktu Betaferon). Działanie to utrzymywało się przez 33-miesięczny okres obserwacji pacjentów we wszystkich stopniach niesprawności i nie było zależne od aktywności rzutowej choroby.

W drugim badaniu klinicznym, w którym produkt Betaferon stosowano u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, nie zaobserwowano opóźnienia postępu niesprawności. Dowodzi to, że do tego badania włączono pacjentów w ogólnie mniej czynnym stadium choroby niż w poprzednim badaniu.

Po przeprowadzeniu retrospektywnej metaanalizy danych pochodzących z obu badań klinicznych stwierdzono, że ogólny wynik leczenia jest statystycznie znaczący ($p=0,0076$; porównanie pacjentów otrzymujących 8,0 mln j.m. produktu Betaferon z grupą otrzymującą placebo).

Retrospektywna analiza wyników w podgrupach wykazała, że wpływ leczenia na postęp niesprawności jest bardziej prawdopodobny u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia choroba była w czynnym stadium (współczynnik ryzyka = 0,72, 95% przedział ufności (0,59; 0,88, $p=0,0011$, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka o 28% w czasie stosowania produktu Betaferon u pacjentów z rzutami choroby lub wyraźnie zaznaczonym postępem stopnia niesprawności wg skali EDSS, porównanie pacjentów otrzymujących 8,0 mln j.m. produktu Betaferon ze wszystkimi pacjentami otrzymującymi placebo). Z powyższych analiz wynika, że zarówno rzuty choroby jak i znaczne pogłębienie stopnia niesprawności wg skali EDSS (>1 punktu lub $>0,5$ punktu dla EDSS ≥ 6 w poprzednich 2 latach) mogą być pomocne w identyfikacji pacjentów w czynnym stadium choroby.

W obu badaniach stwierdzono, że produkt Betaferon zmniejsza częstość (30%) rzutów choroby u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Nie dowiedziono natomiast wpływu produktu Betaferon na czas trwania rzutów choroby.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Jedno kontrolowane badanie kliniczne z produktem Betaferon przeprowadzono u pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym i wynikami badania MRI sugerującymi stwardnienie rozsiane (co najmniej 2 zmiany nieme klinicznie w obrazach MRI T2-zależnych). Do badania włączono pacjentów z jednoogniskowym lub wieloogniskowym początkiem choroby (tj. pacjenci z klinicznie potwierdzoną odpowiednio pojedynczą lub co najmniej dwiema zmianami, w ośrodkowym układzie nerwowym). Wykluczono pacjentów z innymi chorobami niż stwardnienie rozsiane, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe. Badanie to składało się z dwóch części, fazy kontrolowanej placebo i następującej po niej zaplanowanej wcześniej fazy kontynuacji. Faza kontrolowana placebo była prowadzona przez 2 lata, lub do chwili, gdy u pacjenta stwierdzono klinicznie pewne stwardnienie rozsiane (CDMS), w zależności od tego, które z powyższych nastąpiło wcześniej. Po fazie kontrolowanej placebo, pacjent wchodził do zaplanowanej wcześniej fazy kontynuacji, w której stosowano produkt Betaferon w celu oceny efektów natychmiastowego względu opóźnionego rozpoczęcia leczenia produktem Betaferon, porównując pacjentów uprzednio randomizowanych do leczenia produktem Betaferon („grupa natychmiastowego leczenia”) lub do stosowania placebo („grupa odroczonego leczenia”). Wobec pacjentów i badaczy zachowano zaślepienie odnośnie pierwotnej alokacji do stosowanego leczenia.

Tabela 3: Podstawowe wyniki badań skuteczności BENEFIT i badania obserwacyjnego BENEFIT

	Wyniki roku 2 Faza kontrolowana placebo		Wyniki roku 3 Otwarta faza obserwacyjna		Wyniki roku 5 Otwarta faza obserwacyjna	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Natych- miastowy Betaferon 250 mcg n=292	Odro- czony Betaferon 250 mcg n=176	Natych- miastowy Betaferon 250 mcg n=292	Odro- czony Betaferon 250 mcg n=176
Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę badania	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Podstawowe parametry skuteczności						
Czas do wystąpienia CDMS						
Oszacowanie Kapłana-Meiera	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Redukcja ryzyka	47% wobec placebo		41% wobec odroczonego Betaferonu		37% wobec odroczonego Betaferonu	
Współczynnik ryzyka z 95% przedziałem ufności	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
test logarytmiczny rang	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	Betaferon wydłużał czas do wystąpienia CDMS o 363 dni: od 255 dni w grupie placebo do 618 dni w grupie otrzymującej Betaferon (na podstawie 25. percentyla)					
Czas do wystąpienia stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonalda						
Oszacowanie Kapłana-Meiera	69%	85%	Brak pierwszorzędownego punktu końcowego		Brak pierwszorzędownego punktu końcowego	
Redukcja ryzyka	43% wobec placebo					
Współczynnik ryzyka z 95% przedziałem ufności	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
test log-rank	p <0,00001					
Czas do potwierdzonej progresji wg skali EDSS						

Oszacowanie Kapłana-Meiera	Brak pierwszorzędnego punktu końcowego	16%	24%	25%	29%
Redukcja ryzyka		40% wobec odroczonego Betaferonu		24% wobec odroczonego Betaferonu	
Współczynnik ryzyka z 95% przedziałem ufności		HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
test log-rank		p = 0,022		p=0,177	

W fazie kontrolowanej placebo, produkt Betaferon powodował statystycznie i klinicznie istotne opóźnienie progresji od pierwszego epizodu klinicznego do CDMS. Na zdecydowany efekt leczenia wskazuje również opóźnienie rozwoju stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald (Tabela 3).

Analizy podgrup w odniesieniu do wskaźników wyjściowych dostarczyły dowodów skuteczności dotyczącej progresji do CDMS we wszystkich ocenianych podgrupach. W ciągu 2 lat ryzyko rozwoju CDMS było wyższe u pacjentów z jednoogniskowym początkiem choroby z co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych lub ze zmianami ulegającymi wzmocnieniu po gadolinie (Gd) w wyjściowym badaniu MRI mózgu. U pacjentów ze zmianami wieloogniskowymi ryzyko wystąpienia CDMS było niezależne od wyjściowych wyników badania MRI, co wskazuje na wysokie ryzyko rozwoju CDMS ze względu na rozsiany charakter choroby potwierdzony wynikami badań klinicznych. Aktualnie nie ma dobrej definicji pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej ostrożne podejście pozwala zaakceptować co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w trakcie pierwszego badania oraz co najmniej 1 nową zmianę w obrazach T2-zależnych lub ulegającą wzmocnieniu po gadolinie (Gd) w badaniu kontrolnym wykonanym co najmniej 1 miesiąc po pierwszym badaniu. W każdym przypadku leczenie należy rozważyć tylko u pacjentów wysokiego ryzyka.

Leczenie produktem Betaferon było dobrze tolerowane, na co wskazuje wysoki procent pacjentów, którzy ukończyli badanie (93% w grupie produktu Betaferon). W celu zwiększenia tolerancji produktu Betaferon zastosowano stopniowe zwiększanie dawki oraz na początku leczenia włączono niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ponadto, większość pacjentów używała w trakcie badania automatycznego wstrzykiwacza.

W otwartej fazie obserwacyjnej efekt leczenia na CDMS był nadal widoczny po 3 i 5 latach (Tabela 3), chociaż większość pacjentów z grupy placebo była leczona produktem Betaferon dopiero od drugiego roku. Progresja wg skali EDSS (potwierdzony wzrost wg skali EDSS o co najmniej jeden punkt w porównaniu z wartością wyjściową) była mniejsza w grupie natychmiastowego leczenia (Tabela 3, istotny efekt po 3 latach, brak istotnego efektu po 5 latach). U większości pacjentów w obu grupach nie doszło do rozwoju niepełnosprawności przez okres 5 lat. Odnośnie tego parametru nie udało się uzyskać silnego dowodu na korzyść grupy „natychmiastowego” leczenia. Nie zaobserwowano korzyści dotyczącej jakości życia (mierzonej poprzez FAMS – Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym: Wskaźnik Wyniku Leczenia) związanej z natychmiastowym leczeniem produktem Betaferon.

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (RRMS), wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS) oraz pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane
We wszystkich badaniach prowadzonych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, produkt Betaferon skutecznie zmniejszał aktywność choroby (ostry stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego i trwałe zmiany w tkankach), co potwierdzono w badaniu MRI. Zależność między aktywnością choroby, mierzoną w badaniu MRI, a obrazem klinicznym, nie jest przy obecnym stanie wiedzy w pełni zrozumiała.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie produktu Betaferon w surowicy oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie nie w pełni swoistych testów biologicznych. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy występowało po 1-8 godzinach, osiągając wartość około 40 j.m./ml. Na podstawie różnych badań, średnia wartość klirensu i okresu półtrwania fazy dyspozycji z surowicy wynosiły odpowiednio $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ i 5 godzin.

Podawanie produktu Betaferon co drugi dzień nie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy. W czasie leczenia nie zmieniają się również właściwości farmakokinetyczne leku.

Całkowita biodostępność interferonu beta-1b po podaniu podskórnym wynosiła około 50%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań toksyczności ostrej interferonu beta-1b. Gryzonie nie reagują na ludzki interferon beta i dlatego badania z podawaniem dawek wielokrotnych prowadzono na małpach z gatunku *Rhesus*. Obserwowano przemijającą hipertermię jak również znamienne zwiększenie liczby limfocytów oraz znamienne zmniejszenie liczby trombocytów i podzielonych granulocytów obojętnochłonnych.

Nie prowadzono żadnych długotrwałych badań. Badania reprodukcji prowadzone na małpach z gatunku *Rhesus* wykazały toksyczne działanie produktu u matek i zwiększoną częstość poronień, powodujące śmierć płodów przed urodzeniem. Nie stwierdzono występowania wad rozwojowych u zwierząt, które przeżyły. Nie badano wpływu produktu na płodność. Nie obserwowano wpływu leku na cykl rujowy u małp. Doświadczenia ze stosowaniem innych interferonów wskazują na możliwość zaburzenia przez nie płodności samic i samców.

W pojedyńczym badaniu genotoksyczności (test Ames) nie stwierdzono mutagennego działania produktu. Nie prowadzono badań rakotwórczości. Wyniki testów transformacji komórkowej w warunkach *in vitro* nie wykazały potencjalnego działania nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka (z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań):

Albumina ludzka

Mannitol

Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)):

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz załączonego rozpuszczalnika, wymienionego w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po przygotowaniu roztworu zaleca się jego niezwłoczne zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2 – 8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań):

Fiolka 3 ml (szkło typu I) z butylowym gumowym korkiem (typ I) i aluminiowym kapslem

Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)):

Ampułkostrzykawka 2,25 ml (szkło typu I) zawierająca 1,2 ml rozpuszczalnika.

Rodzaje opakowań:

- Opakowanie z 5 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie z 15 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie z 14 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie z 12 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie 2-miesięczne z 2x14 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie 3-miesięczne z 3x14 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Opakowanie 3-miesięczne z 3x15 oddzielnymi opakowaniami, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- Zestaw do stopniowego zwiększania dawki, który składa się z czterech potrójnych opakowań, odpowiednio oznaczonych różnymi kolorami i ponumerowanych:
 - kolorem żółtym oraz numerem 1 (1., 3., 5. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,25 ml)
 - kolorem czerwonym oraz numerem 2 (7., 9., 11. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,5 ml)
 - kolorem zielonym oraz numerem 3 (13., 15., 17. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,75 ml)
 - kolorem niebieskim oraz numerem 4 (19., 21., 23. dzień leczenia; strzykawka ze skalą od 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml do 1,0 ml)Każde potrójne opakowanie zawiera 3 fiołki z proszkiem, 3 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 3 łączniki fiolki ze wstępnie zamocowaną igłą oraz 6 wacików nasączonych alkoholem do przemywania skóry i fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Aby przygotować gotowy do wstrzyknięcia roztwór liofilizatu interferonu beta-1b, należy połączyć łącznik fiolki z igłą przymocowaną do fiolki. Do łącznika fiolki należy podłączyć ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem i wprowadzić 1,2 ml rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu w stężeniu

5,4 mg/ml (0,54% m/v)) do fiolki z produktem Betaferon. Proszek należy całkowicie rozpuścić, nie wstrząsając fiolki.

Po przygotowaniu roztworu należy pobrać 1,0 ml roztworu z fiolki do strzykawki w celu podania 250 mikrogramów produktu Betaferon. Aby przygotować roztwór w schemacie stopniowego zwiększania dawki, należy pobrać odpowiednią objętość roztworu z fiolki do strzykawki, jak podano w punkcie 4.2.

Przed wstrzyknięciem należy odłączyć fiolkę z łącznikiem fiolki od ampułkostrzykawki. Betaferon można również podawać za pomocą właściwego automatycznego wstrzykiwacza.

Kontrola przed użyciem

Przed użyciem należy obejrzeć przygotowany roztwór. Powinien być przezroczysty lub jasnożółty, słabo opalizujący do opalizującego.

Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera jakiegokolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

Usuwanie produktu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 15 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

Opakowanie zbiorcze zawierające 5 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

Opakowanie zbiorcze zawierające 14 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

Opakowanie zbiorcze zawierające 12 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

- I. **1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierającą 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.). Po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b*.**
- II. **1 ampulkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika do przygotowania roztworu zawierającą roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml.**
- III. **1 łącznik fiolki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem**

*Produkt Betaferon zawiera wkalkulowany 20% nadmiar.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 1,2 ml rozpuszczalnika.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Betaferon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WIELOMIESIĘCZNE (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3-miesięczne opakowanie zawierające 45 (3x15) opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

3-miesięczne opakowanie zawierające 42 (3x14) opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

2-miesięczne opakowanie zawierające 28 (2x14) opakowań pojedynczych, z których każde zawiera:

I. 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierającą 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.). Po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b*.

II. 1 ampulkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika do przygotowania roztworu zawierającą roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml.

III. 1 łącznik fiolki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem

*Produkt Betaferon zawiera wkalkulowany 20% nadmiar.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 1,2 ml rozpuszczalnika.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Betaferon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE, BĘDĄCE OPAKOWANIEM POŚREDNIM, ZAWARTYM W OPAKOWANIU WIELOMIESIĘCZNYM (NIE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zawierające 15 opakowań pojedynczych, część 3-miesięcznego opakowania zawierającego 45 (3x15) opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Opakowanie zawierające 14 opakowań pojedynczych, część 3-miesięcznego opakowania zawierającego 42 (3x14) opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Opakowanie zawierające 14 opakowań pojedynczych, część 2-miesięcznego opakowania zawierającego 28 (2x14) opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Jedno opakowanie pojedyncze zawiera:

I. 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierającą 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.). Po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b*.

II. 1 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika do przygotowania roztworu zawierającą roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml.

III. 1 łącznik fiolki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem

*Produkt Betaferon zawiera wkalkulowany 20% nadmiar.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 1,2 ml rozpuszczalnika.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Betaferon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIE POJEDYNCZE, BĘDĄCE OPAKOWANIEM POŚREDNIM ZAWARTYM W OPAKOWANIU ZBIORCZYM LUB WIELOMIESIĘCZNYM (NIE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b po przygotowaniu roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Część opakowania zawierającego 15 opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 5 opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 15 opakowań pojedynczych w 3-miesięcznym opakowaniu 3x15 opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 14 opakowań. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 14 opakowań pojedynczych w 3-miesięcznym opakowaniu 3x14 opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 12 opakowań. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

Część opakowania zawierającego 14 opakowań pojedynczych w 2-miesięcznym opakowaniu 2x14 opakowań pojedynczych. Opakowania pojedyncze nie podlegają indywidualnej sprzedaży.

1 fiolka z proszkiem: 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) na fiolkę. Po przygotowaniu roztworu 250 mikrogramów/ml (8,0 milionów j.m./ml) interferonu beta 1-b.

1 ampułkostrzykawka z 1,2 ml rozpuszczalnika: roztwór chlorku sodu 5,4 mg/ml,

1 łącznik fiolki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 1,2 ml rozpuszczalnika.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Niezwłocznie po przygotowaniu roztworu zaleca się jego zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Betaferon

17 NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18: NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZESTAW DO STOPNIOWEGO ZWIĘKSZANIA DAWKI ZAWIERAJĄCY 4x1 POTRÓJNE OPAKOWANIA (3 FIOŁKI/ 3 AMPUŁKOSTRZYKAWKI) NA PIERWSZYCH 12 INIEKCJI/DNI LECZENIA (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b (po przygotowaniu roztworu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw przeznaczony do stopniowego zwiększania dawki, składający się z 4 potrójnych opakowań, z których każde zawiera:

- I. 3 fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, każda zawierająca 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.). Po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b*.**
- II. 3 ampułkostrzykawkę z 1,2 ml rozpuszczalnika do przygotowania roztworu, zawierające roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml.**
- III. 3 łączniki fiołki z igłą + 6 wacików nasączonych alkoholem**

*Produkt Betaferon zawiera wkalkulowany 20% nadmiar.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu zawartości fiołki w 1,2 ml rozpuszczalnika.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zaleca się zastosowanie roztworu niezwłocznie po jego przygotowaniu. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/003/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Żółte potrójne opakowanie oznaczone numerem 1 do użycia w 1., 3. i 5. dniu leczenia
Czerwone potrójne opakowanie oznaczone numerem 2 do użycia w 7., 9. i 11. dniu leczenia
Zielone potrójne opakowanie oznaczone numerem 3 do użycia w 13., 15. i 17. dniu leczenia
Niebieskie potrójne opakowanie oznaczone numerem 4 do użycia w 19., 21. i 23. dniu leczenia

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Betaferon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE POTRÓJNE (3 FIOŁKI / 3 AMPUŁKOSTRZYKAWKI)
BĘDĄCE OPAKOWANIEM POŚREDNIM ZAWARTYM W ZESTAWIE DO
STOPNIOWEGO ZWIĘKSZANIA DAWKI (NIE ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaferon, 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 ml zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b (po przygotowaniu roztworu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: albumina ludzka, mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Potrójne opakowanie numer 1:

1 etap stopniowego zwiększania dawki (0,25 ml) na 1., 3., 5. dzień leczenia

Potrójne opakowanie numer 2:

2 etap stopniowego zwiększania dawki (0,5 ml) na 7., 9., 11. dzień leczenia

Potrójne opakowanie numer 3:

3 etap stopniowego zwiększania dawki (0,75 ml) na 13., 15., 17. dzień leczenia

Potrójne opakowanie numer 4:

4 etap stopniowego zwiększania dawki (1,0 ml) na 19., 21., 23. dzień leczenia

Opakowanie to jest częścią zestawu przeznaczonego do stopniowego zwiększania dawki.

Poszczególne opakowania nie są dostępne w jednostkowej sprzedaży.

3 fiołki z proszkiem: 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) w fiołce. Po sporządzeniu roztworu 250 mikrogramów/1ml (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b.

3 ampułkostrzykawki z 1,2 ml rozpuszczalnika - roztworu chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml.

3 łączniki fiołek z igłami + 6 wacików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zaleca się zastosowanie roztworu niezwłocznie po jego przygotowaniu. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2–8 °C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/003/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA (tekst na wewnętrznej stronie wieczka)

Drogi pacjencie!

Potrójne opakowanie oznakowane numerem 1 przygotowano tak, aby ułatwić przeprowadzenie pierwszych trzech iniekcji (dzień 1., 3. i 5.)

Aby rozpuścić proszek w fiolce z lekiem Betaferon, należy użyć **całego** rozpuszczalnika

Następnie należy pobrać roztwór **do strzykawki do zaznaczonego na niej miejsca:**

0,25 ml dla pierwszych trzech wstrzyknień (w 1., 3. i 5. dniu terapii)

Należy wyrzucić fiolkę z resztą niewykorzystanego roztworu.

Drogi pacjencie!

Potrójne opakowanie oznakowane numerem 2 przygotowano tak, aby ułatwić przeprowadzenie pierwszych trzech iniekcji (dzień 7., 9. i 11.)

Aby rozpuścić proszek w fiolce z lekiem Betaferon, należy użyć **całego** rozpuszczalnika

Następnie należy pobrać roztwór **do strzykawki do zaznaczonego na niej miejsca:**

0,5 ml dla pierwszych trzech wstrzyknień (w 7., 9. i 11. dniu terapii)

Należy wyrzucić fiolkę z resztą niewykorzystanego roztworu.

Drogi pacjencie!

Potrójne opakowanie oznakowane numerem 3 przygotowano tak, aby ułatwić przeprowadzenie pierwszych trzech iniekcji (dzień 13., 15. i 17.)

Aby rozpuścić proszek w fiolce z lekiem Betaferon, należy użyć **całego** rozpuszczalnika

Następnie należy pobrać roztwór **do strzykawki do zaznaczonego na niej miejsca:**

0.75 ml dla pierwszych trzech wstrzyknień (w 13., 15. i 17. dniu terapii)

Należy wyrzucić fiolkę z resztą niewykorzystanego roztworu.

Drogi pacjencie!

Potrójne opakowanie oznakowane numerem 4 przygotowano tak, aby ułatwić przeprowadzenie pierwszych trzech iniekcji (dzień 19., 21. i 23.)

Aby rozpuścić proszek w fiolce z lekiem Betaferon, należy użyć **całego** rozpuszczalnika

Następnie należy pobrać roztwór **do strzykawki do zaznaczonego na niej miejsca:**

1,0 ml dla pierwszych trzech wstrzyknień (w 19., 21. i 23. dniu terapii)

Należy wyrzucić fiolkę z resztą niewykorzystanego roztworu.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Betaferon

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ (ROZPUSZCZALNIK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do przygotowania roztworu leku Betaferon
1,2 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ (BETAFERON)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Interferon beta-1b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po przygotowaniu zaleca się niezwłoczne zastosowanie. Przygotowany do użycia roztwór zachowuje stabilność do 3 godzin w temperaturze 2 – 8 °C.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w ml po przygotowaniu roztworu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Interferon beta-1b

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Betaferon i w jakim celu się go stosuje
 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Betaferon
 3. Jak stosować lek Betaferon
 4. Możliwe działania niepożądane
 5. Jak przechowywać lek Betaferon
 6. Zawartość opakowania i inne informacje
- Aneks – Jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie

1. Co to jest lek Betaferon i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Betaferon

Lek Betaferon jest rodzajem leku znanym jako interferon, który jest stosowany do leczenia stwardnienia rozsianego. Interferony są białkami wytwarzanymi przez organizm, które ułatwiają obronę przed atakami na układ immunologiczny, takimi jak zakażenia wirusowe.

Jak działa lek Betaferon

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis – **MS**) jest przewlekłą chorobą, która dotyczy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wpływającą w szczególności na pracę mózgu i rdzenia kręgowego. W MS proces zapalny niszczy osłonkę ochronną (o nazwie *mielina*) wokół nerwów w OUN i uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie nerwów. Zjawisko to nazywa się *demyelinizacją*. Dokładna przyczyna MS nie jest znana. Uważa się, że ważną rolę w procesie, który uszkadza OUN, odgrywa nieprawidłowa odpowiedź układu immunologicznego organizmu.

Uszkodzenie OUN może wystąpić w trakcie ataku MS (*rzut*). Może powodować przejściową niepełnosprawność, taką jak trudności w chodzeniu. Objawy mogą ustąpić całkowicie lub częściowo. Wykazano, że interferon beta-1b zmienia odpowiedź układu immunologicznego i ułatwia zmniejszenie aktywności choroby.

Jak lek Betaferon ułatwia walkę z chorobą

Pojedynczy epizod kliniczny wskazujący na duże ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego: wykazano, że lek Betaferon opóźnia progresję do pełnego stwardnienia rozsianego.

Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego: u osób z ustępująco-nawracającą postacią MS sporadycznie występują ataki lub rzuty choroby, w trakcie których objawy stają się

dostrzegalnie nasilone. Wykazano, że lek Betaferon ogranicza liczbę ataków i zmniejsza ich nasilenie. Lek zmniejsza częstość pobytów w szpitalu spowodowanych chorobą i wydłuża czas bez rzutów choroby.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego: w niektórych przypadkach osoby z ustępująco-nawracającą postacią MS odczuwają nasilenie objawów i przejście do następnej formy MS nazywanej wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W tej postaci pacjenci odczuwają postępujące pogorszenie sprawności, niezależnie od tego, czy mają lub nie mają rzutów choroby. Lek Betaferon może zmniejszać liczbę i nasilenie ataków oraz spowalniać postęp niepełnosprawności.

W jakim celu stosuje się lek Betaferon

Lek Betaferon jest wskazany do stosowania u pacjentów

- ▶ **u których po raz pierwszy wystąpiły objawy, wskazujące na duże ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego.** Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykluczy wszelkie inne powody, które mogłyby tłumaczyć wystąpienie tych objawów.
- ▶ **z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.**
- ▶ **z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby, potwierdzonym rzutami.**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Betaferon

Kiedy nie stosować leku Betaferon

- **jeśli pacjent ma uczulenie (*nadwrażliwość*) na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);**
 - **jeśli u pacjenta występuje obecnie ostra depresja i (lub) myśli samobójcze** (patrz: „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”);
 - **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby** (patrz: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, „Lek Betaferon a inne leki” i punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- ▶ **Należy powiedzieć lekarzowi,** jeśli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Betaferon należy omówić to z lekarzem:

- **jeśli u pacjenta występuje *gammopatia monoklonalna*.** Jest to **zaburzenie w układzie immunologicznym, w którym we krwi znajduje się nieprawidłowe białko.** U pacjentów, którzy stosują leki tego typu co lek Betaferon, mogą wystąpić problemy z drobnymi naczyniami krwionośnymi (*włośniczkami*) (*uogólniony zespół przesiąkania włośniczek*). Może to prowadzić do wstrząsu (*zapaści*), a nawet do zgonu.
- **jeśli u pacjenta występowała lub występuje depresja lub występowały w przeszłości myśli o popełnieniu samobójstwa.** W trakcie leczenia pacjent będzie ściśle monitorowany przez lekarza. Jeśli depresja i (lub) myśli samobójcze są nasilone, lekarz nie zapisze pacjentowi leku Betaferon (patrz również „Kiedy nie stosować leku Betaferon”).

- **jeśli u pacjenta wystąpiły kiedykolwiek drgawki lub jeśli pacjent zażywa leki na padaczkę (leki przeciwpadaczkowe)**, lekarz prowadzący będzie starannie monitorować leczenie (patrz również „Lek Betaferon a inne leki” i punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
- **jeśli u pacjenta występują poważne problemy z nerkami**, w trakcie leczenia lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek pacjenta.

Podczas stosowania przez pacjenta leku Betaferon lekarz musi również wiedzieć o następujących zdarzeniach:

- **jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak swędzenie całego ciała, obrzęk twarzy i (lub) języka lub nagła duszność**. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (*nadwrażliwości*), które mogą zagrażać życiu.
- **jeśli u pacjenta wystąpią zauważalne okresy większego smutku i poczucia beznadziejności niż przed rozpoczęciem leczenia lekiem Betaferon lub pojawią się myśli samobójcze**. Jeśli w trakcie leczenia lekiem Betaferon u pacjenta wystąpi depresja, konieczne może być włączenie specjalnej terapii i lekarz prowadzący będzie ściśle monitorować pacjenta; może ponadto rozważyć przerwanie stosowania leku Betaferon. Pacjent z nasiloną depresją i (lub) myślami samobójczymi, nie będzie leczony lekiem Betaferon (patrz również „Kiedy nie stosować leku Betaferon”).
- **jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek nienaturalne siniaczenie, nadmierne krwawienie po urazie lub częste występowanie zakażeń**. Mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek lub liczby płytek we krwi (komórki, które ułatwiają krzepnięcie krwi). Pacjent może wymagać dodatkowego monitorowania przez lekarza prowadzącego.
- **jeśli pacjent zauważy utratę apetytu, zmęczenie, uczucie mdłości (*nudności*), nawracające wymioty, a zwłaszcza w przypadku zaobserwowania uogólnionego świądu, zażółcenia skóry lub białkówki oczu oraz łatwe powstawanie siniaków**. Objawy te mogą sugerować problemy z wątrobą pacjenta. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Betaferon występowały zmiany wartości parametrów czynnościowych wątroby. Tak jak dla innych interferonów beta, u pacjentów przyjmujących lek Betaferon rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, w tym o przypadkach niewydolności wątroby. Najcięższe przypadki obserwowano u pacjentów stosujących inne leki lub chorujących na inne choroby wątroby (np. wyniki z nadużywania alkoholu, ciężkiego zakażenia).
- **jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nieregularne bicie serca lub obrzęki, na przykład kostek lub podudzi, albo duszność**. Mogą one sugerować chorobę mięśnia sercowego (*kardiomiopatię*), która była rzadko obserwowana u pacjentów stosujących lek Betaferon.
- **jeśli pacjent poczuje ból brzucha promieniujący do pleców i (lub) wystąpią nudności lub gorączka**. Może to sugerować zapalenie trzustki, które obserwowano podczas stosowania leku Betaferon. Jest to często związane ze zwiększeniem stężeń pewnych tłuszczów we krwi (*trójglicerydy*).
 - Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych stanów, **należy przerwać stosowanie leku Betaferon i natychmiast powiadomić o tym lekarza**.

Podczas stosowania leku Betaferon należy ponadto uwzględnić, że:

- **Konieczne będzie wykonywanie badań krwi**, aby zmierzyć ilość krwinek, poziomy parametrów biochemicznych i enzymów wątrobowych. Badania będą przeprowadzane **przed rozpoczęciem stosowania leku Betaferon, regularnie po rozpoczęciu leczenia lekiem Betaferon i okresowo podczas leczenia**, nawet jeśli u pacjenta nie występują żadne szczególne objawy. Te badania krwi zostaną przeprowadzone dodatkowo, oprócz badań wykonywanych standardowo w celu monitorowania przebiegu MS.

- **Jeśli u pacjenta występuje choroba serca, objawy grypopodobne, które występują często na początku leczenia, mogą okazać się stresujące.** Lek Betaferon trzeba stosować z zachowaniem ostrożności, a lekarz prowadzący będzie monitorować pacjenta pod kątem pogorszenia stanu serca, szczególnie na początku leczenia. Lek Betaferon nie wpływa bezpośrednio na serce.
- **Badanie czynności tarczycy pacjenta będzie przeprowadzane** regularnie lub w każdym przypadku, gdy lekarz uzna to za konieczne.
- **Lek Betaferon zawiera albuminę ludzką i z tego względu istnieje ryzyko przeniesienia chorób wirusowych.** Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfelda-Jakoba (CJD).
- **W trakcie leczenia lekiem Betaferon organizm pacjenta może wytwarzać substancje nazywane przeciwciałami neutralizującymi,** które mogą reagować z lekiem Betaferon (*aktywność neutralizująca*). Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy przeciwciała neutralizujące zmniejszają skuteczność leczenia. Przeciwciała neutralizujące nie są wytwarzane u każdego pacjenta. Obecnie nie można przewidzieć, którzy pacjenci należą do tej grupy.
- **W trakcie leczenia lekiem Betaferon mogą wystąpić zaburzenia pracy nerek, w tym stwardnienie kłębuszków nerkowych (*glomerulosclerosis*), co może ograniczyć czynność nerek.** Lekarz może zlecić badanie, żeby sprawdzić pracę nerek.
- **W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych.** Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Może się to zdarzyć po kilku tygodniach, a nawet kilku latach od rozpoczęcia leczenia lekiem Betaferon. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas leczenia lekiem Betaferon u pacjenta mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Do objawów należą zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie skóry, zapalenie, ból i nadwrażliwość. Rzadziej obserwowano przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanek (*martwicę*) wokół miejsca wstrzyknięcia. Z czasem reakcje w miejscu wstrzyknięcia zwykle stają się mniej częste.

Uszkodzenie skóry i tkanek w miejscu wstrzyknięcia może spowodować powstanie blizn. W ciężkich przypadkach lekarz może usunąć obce i martwe tkanki (*opracowanie chirurgiczne rany*); rzadziej konieczne jest przeszczepienie skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy.

Aby zmniejszyć ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjent musi:

- używać jałowej (*aseptycznej*) techniki wstrzyknięcia,
- zmieniać miejsca każdego kolejnego wstrzyknięcia (patrz Aneks „Procedura samodzielnego wstrzykiwania”, Część II, w drugiej części tej ulotki).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą być rzadsze w przypadku stosowania automatycznego wstrzykiwacza. Więcej informacji na ten temat udzieli lekarz prowadzący lub pielęgniarka.

Jeśli wystąpi przerwanie ciągłości skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk i wyciek płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy:

- **Przerwać wstrzyknięcie leku Betaferon i skonsultować się z lekarzem prowadzącym.**
- **Jeśli rana (odczyn) dotyczy tylko jednego miejsca wstrzyknięcia i uszkodzenie tkanek (*martwica*) nie jest zbyt rozległe, można kontynuować stosowanie leku Betaferon.**

- **Jeśli powstanie więcej niż jedna rana w miejscu wstrzyknięcia (zmiany mnogie)**, lek Betaferon musi być odstawiony do czasu całkowitego ustąpienia zmian skórnych.

Lekarz powinien regularnie kontrolować sposób wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza gdy występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych u dzieci i młodzieży.

Dostępne są jednak pewne dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 16 lat. Dane te sugerują, że u pacjentów w tym wieku stosujących lek Betaferon w dawce 8,0 milionów j.m. pod skórę, co drugi dzień, profil bezpieczeństwa jest taki sam, jak u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania leku Betaferon u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie należy stosować leku Betaferon w tej grupie wiekowej.

Lek Betaferon a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji, mających na celu określenie, czy lek Betaferon wpływa na inne leki lub podlega wpływowi innych leków.

Nie zaleca się stosowania leku Betaferon z innymi lekami, które modyfikują odpowiedź układu immunologicznego, z wyjątkiem leków przeciwzapalnych nazywanych *kortykosteroidami* lub *hormonem adrenokortykotropowym (ACTH)*.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania leku Betaferon z:

- **lekami, które do wydalania z organizmu wymagają układu enzymów wątrobowych** (o nazwie *układ cytochromu P450*), np. leki stosowane do leczenia padaczki (jak fenytoina).
- **lekami, które mają wpływ na wytwarzanie komórek krwi.**

Stosowanie leku Betaferon z jedzeniem i piciem

Lek Betaferon wstrzykuje się podskórnie, dlatego uważa się, że jedzenie i picie nie mają wpływu na działanie leku Betaferon.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na noworodka/niemowlę karmione piersią. Betaferon może być stosowany podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Betaferon może powodować działania niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”). U szczególnie wrażliwych pacjentów może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

Lek Betaferon zawiera mannitol, albuminę ludzką i sól

W składzie substancji pomocniczych znajduje się:

- niewielka ilość mannitolu, naturalnie występującego cukru i albumina ludzka, białko
- sól - ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.

Jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (*nadwrażliwość*) na któryś z tych składników lub rozwinie się ona w trakcie leczenia nie wolno stosować leku.

3. Jak stosować lek Betaferon

Leczenie lekiem Betaferon należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka to:

1 ml przygotowanego roztworu leku Betaferon (patrz Aneks „Jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie” w drugiej części niniejszej ulotki) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym **co drugi dzień** (raz na dwa dni). Odpowiada to dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b.

Na początku leczenie lekiem Betaferon najlepiej jest tolerowane, gdy stopniowo zwiększamy dawkę, np. rozpoczynając leczenie od dawki 0,25 ml i zwiększając ją co trzecią iniekcję do, kolejno, najpierw do 0,5 ml, później do 0,75 ml, kończąc na pełnej dawce (1 ml).

Lekarz w porozumieniu z pacjentem może zdecydować o zmianie przedziałów czasowych w jakich zwiększana jest dawka, co zależy od działań niepożądanych, które mogą wystąpić na początku leczenia. Aby ułatwić pacjentowi stopniowe zwiększanie dawki przez pierwsze 12 iniekcji, wprowadzono nowe opakowanie, zawierające 4 opakowania potrójne oznaczone różnymi kolorami, zawierające specjalnie oznaczone strzykawki oraz szczegółową instrukcję dla pacjenta.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Przed wstrzyknięciem należy przygotować roztwór leku Betaferon. W tym celu do zawartości fiolki z lekiem Betaferon w postaci proszku dodaje się 1,2 ml rozpuszczalnika znajdującego się w ampułkostrzykawce. Wstrzyknięcia mogą być wykonywane przez lekarza lub pielęgniarkę lub samodzielnie przez pacjenta, który został starannie przeszkolony. Szczegółowe informacje, jak przygotować roztwór leku Betaferon, znajdują się w Części I Aneksu „Procedura samodzielnego wykonywania wstrzyknięć”.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych leku Betaferon znajdują się w Aneksie „Procedura samodzielnego wykonywania wstrzyknięć”, Część IE.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać regularnie. Patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i wskazówki w punkcie „Zmiana miejsc wstrzyknięć” w Części II oraz w Części III (Zapis leczenia lekiem Betaferon) Aneksu „Procedura samodzielnego wykonywania wstrzyknięć”.

Czas trwania leczenia

Obecnie nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie lekiem Betaferon. **Decyzję o czasie trwania podejmuje lekarz wspólnie z pacjentem.**

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Betaferon

Podanie dawki leku Betaferon wielokrotnie większej niż zalecana w leczeniu stwardnienia rozsianego nie stwarzało zagrożenia dla życia.

- ▶ **Należy porozmawiać z lekarzem** w przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki leku Betaferon lub zbyt częstego wstrzyknięcia leku.

Pominięcie zastosowania leku Betaferon

Jeżeli zapomni się o wykonaniu samodzielnego wstrzyknięcia leku we właściwym czasie, należy zrobić to możliwie jak najszybciej, a kolejne wstrzyknięcie należy wykonać po upływie 48 godzin.

Nie wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki pojedynczej.

Przerwanie stosowania leku Betaferon

W przypadku przerwania leczenia lub chęci przerwania leczenia należy porozmawiać z lekarzem. Zaprzestanie stosowania leku Betaferon nie powoduje ostrych objawów związanych z odstawieniem leku.

- ▶ W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek Betaferon może powodować poważne działania niepożądane. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

- ▶ **Należy natychmiast powiadomić lekarza i przerwać stosowanie leku Betaferon:**

- jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak **swędzenie całego ciała, obrzęk twarzy i (lub) języka lub nagła duszność**.
- jeśli pacjent czuje się wyraźnie bardziej **smutny i ma większe poczucie beznadziejności niż przed rozpoczęciem leczenia lekiem Betaferon lub pojawiają się u niego myśli samobójcze**.
- jeśli pacjent zauważy **jakikolwiek nietypowe siniaczenie się, nadmierne krwawienie po urazie lub częste zakażenia**.
- jeśli pacjent **utraci apetyt, odczuwa zmęczenie, ma nudności, nawracające wymioty, a zwłaszcza gdy zauważy swędzenie znacznego obszaru skóry, zażółcenie skóry lub białkówki oczu lub łatwe powstawanie siniaków**.
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak **nieregularne bicie serca, obrzęki, na przykład kostek lub podudzi, albo duszność**.
- jeśli u pacjenta wystąpi **ból brzucha promieniujący do pleców i (lub) nudności lub gorączka**.

- ▶ **Należy natychmiast powiadomić lekarza:**

- jeśli u pacjenta wystąpią niektóre lub wszystkie wymienione objawy: **spieniony mocz, zmęczenie, obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek i przyrost masy ciała**, ponieważ to mogą być objawy problemów z nerkami.

Na początku leczenia działania niepożądane są częste, ale zazwyczaj w trakcie leczenia stają się rzadsze.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą:

- ▶ **Objawy grypopodobne**, takie jak gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy lub bóle mięśniowe. Objawy te można złagodzić, stosując paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak ibuprofen.

- **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.** Do objawów mogą należeć zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, uszkodzenie tkanek (*martwica*). Patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w punkcie 2, aby uzyskać więcej informacji oraz wskazówki dotyczące postępowania, jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Można je zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Aby zmniejszyć działania niepożądane na początku leczenia lekarz powinien rozpocząć leczenie od małej dawki leku Betaferon i stopniowo ją zwiększać (patrz punkt 3. „Jak stosować lek Betaferon”).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone w raportach z badań klinicznych z zastosowaniem leku Betaferon (lista 1) i badań po wprowadzeniu leku do obrotu (lista 2).

Lista 1: Bardzo częste działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych z zastosowaniem leku Betaferon (co najmniej 10% przypadków) i częstsze niż po stosowaniu placebo. Tabela zawiera również rzadziej występujące działania niepożądane (o częstości <10%), ale istotnie związane ze stosowanym leczeniem:

- **zakażenie**, ropień
- zmniejszenie liczby **krwinek białych**, obrzęk **węzłów chłonnych** (*limfadenopatia*)
- zmniejszenie **stężenia cukru we krwi** (*hipoglikemia*)
- **depresja, lęk**
- **ból głowy, zawroty głowy**, bezsenność, migrena, **uczucie drętwienia lub mrowienie** (*parestezje*)
- **zapalenie oka** (*zapalenie spojówek*), **zaburzenia widzenia**
- **ból ucha**
- nieregularne, szybkie bicie lub pulsowanie **serca** (*kołatanie*)
- zaczerwienienie twarzy i (lub) uderzenia gorąca na twarzy spowodowane rozszerzeniem **naczyń krwionośnych**, podwyższenie **ciśnienia krwi** (*nadciśnienie*)
- **katar**, kaszel, chrypka spowodowane zakażeniem górnych **dróg oddechowych**, zapalenie zatok, nasilony kaszel, **zadyszka** (*duszność*)
- biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, ból brzucha
- zwiększenie aktywności we krwi enzymów wytwarzanych przez **wątrobę** (wykazane w badaniach krwi)
- zaburzenia **skóry**, wysypka
- sztywność **mięśni** (*wzmoczone napięcie*), bolesność mięśni (*mialgia*), osłabienie mięśni (*miastenia*), ból **pleców**, bóle w **kończynach**, takie jak bóle palców rąk i nóg
- trudności z oddawaniem moczu (*zatrzymanie moczu*), obecność białka w **moczu** (wykazana w badaniach moczu), częste oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz
- bolesne miesiączkowanie (*bolesne menstruacje*), **zaburzenia miesiączkowania**, obfite krwawienie z macicy (*krwotok maciczny*), zwłaszcza pomiędzy miesiączkami, **impotencja**
- reakcja w **miejscu wstrzyknięcia** (w tym zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, zapalenie, ból, reakcja alergiczna (*nadwrażliwość*), przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanek (*martwica*) w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”),
- **objawy grypopodobne**, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej, **gromadzenie płynu** w ramieniu, nodze lub twarzy (*obrzęk obwodowy*), **brak/utrata siły** (*astenia*), dreszcze, pocenie się, złe samopoczucie

Dodatkowo po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane.

Lista 2: Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (ze zgłoszeń spontanicznych, częstość występowania - jeśli znana - na podstawie badań klinicznych)

- **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 użytkowników):**

- bóle stawów (*artralgia*)

- **Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 użytkowników):**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*)
- nieprawidłowe działanie tarczycy (wytwarzana jest zbyt mała ilość hormonu) (*niedoczynność tarczycy*)
- zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
- splątanie
- nieprawidłowo szybkie bicie serca (*tachykardia*)
- zwiększenie czerwonożółtego barwnika (*bilirubiny*), produkowanego przez wątrobę (wykaza to badania krwi)
- obrzęknięte i zwykle swędzące wykwity na skórze lub błonach śluzowych (*pokrzywka*)
- świąd
- wypadanie włosów (*łysienie*)
- zaburzenia miesiączkowania (*krwotoki miesięczne*)

► **Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 użytkowników):**

- zmniejszenie liczby płytek krwi (które ułatwiają krzepnięcie krwi) (*małopłytkowość*)
- zwiększenie stężenia niektórych tłuszczów we krwi (*triglicerydów*) (wykazane w badaniach krwi), patrz punkt 2 "Ostrzeżenia i środki ostrożności"
- próby samobójcze
- zmiany nastroju
- drgawki
- zwiększenie aktywności swoistego enzymu (*gamma GT*), produkowanego przez wątrobę (wykazane w badaniach krwi)
- zapalenie wątroby
- zmiana zabarwienia skóry

► **Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 użytkowników):**

- ciężkie reakcje alergiczne (*anafilaktyczne*)
- nieprawidłowe działanie tarczycy (*zaburzenia tarczycy*), wytwarzana jest zbyt duża ilość hormonu (*nadczynność tarczycy*)
- zapalenie trzustki, patrz punkt 2 "Ostrzeżenia i środki ostrożności"
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: nasilone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo znaczne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek.

Działania niepożądane zgłaszane dopiero po wprowadzeniu do obrotu:

- zaburzenia pracy nerek, w tym stwardnienie kłębuszków nerkowych (*glomerulosclerosis*), co może ograniczyć czynność nerek, niezbyt często
- znaczna utrata apetytu prowadząca do zmniejszenia masy ciała (*anoreksja*), rzadko
- choroba mięśnia sercowego (*kardiomiopatia*), rzadko
- nagła duszność (*skurcz oskrzeli*), rzadko
- nieprawidłowe działanie wątroby (*choroba wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby*), rzadko
- zaburzenia dotyczące małych naczyń krwionośnych mogące wystąpić podczas stosowania takich leków jak Betaferon (*układowy zespół przeciekania włosniczkowego*), częstość nieznana
- wysypka, zaczerwienienie skóry twarzy, ból stawów, gorączka, osłabienie i inne objawy spowodowane przez lek (toczeń rumieniowaty polekowy), częstość nieznana
- poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc (tętnicze nadciśnienie płucne), częstość nieznana. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnym czasie w trakcie leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia produktem Betaferon.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Betaferon

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie zamrażać.

Roztwór należy wykorzystać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli jednak wykonanie wstrzyknięcia nie będzie wówczas możliwe, lek będzie nadawać się do użycia przez 3 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2-8 °C (w lodówce).

Nie stosować leku Betaferon, jeśli zauważy się w nim jakiegokolwiek cząstki, lub że lek zmienił zabarwienie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Betaferon

Substancją czynną leku jest interferon beta-1b, 250 mikrogramów w mililitrze sporządzonego roztworu

Pozostałe składniki leku to

- w proszku: mannitol i albumina ludzka,
- w rozpuszczalniku: (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54 %)): sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

Proszek leku Betaferon jest dostarczany w fiolce 3 mililitry, zawierającej 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) interferonu beta-1b na fiolkę. Po rozpuszczeniu każdy mililitr zawiera 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) interferonu beta-1b.

Rozpuszczalnik dla leku Betaferon jest dostarczany w ampułkostrzykawce 2,25 mililitrów i zawiera 1,2 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v).

Jak wygląda lek Betaferon i co zawiera opakowanie

Lek Betaferon jest sterylnym białym lub zbliżonym do białego proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Lek Betaferon jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- opakowania zbiorcze zawierające po 5 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania zbiorcze zawierające po 12 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania zbiorcze zawierające po 14 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania zbiorcze zawierające po 15 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania 2-miesięczne zawierające 2x14 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania 3-miesięczne zawierające 3x15 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- opakowania 3-miesięczne zawierające 3x14 opakowań pojedynczych, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 łącznik fiolki z igłą, 2 waciki nasączone alkoholem lub
- zestaw dla pierwszych 12 iniekcji, przeznaczony do stopniowego zwiększania dawki zawierający 4 potrójne opakowania, każde zawierające 3 fiolki z proszkiem, 3 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 3 łączniki z igłą i 6 wacików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB

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

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0) 118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

Aneks: JAK SAMODZIELNIE WYKONAĆ WSTRZYKNIĘCIE

Lekarz przepisał lek Betaferon do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Na początku terapii lek jest najlepiej tolerowany, jeśli dawki są stopniowo zwiększane, zaczynając od najmniejszej, a kończąc na pełnej dawce, patrz część pierwsza Ulotki, punkt 3 „Jak stosować lek Betaferon”. Aby ułatwić stosowanie leku w ten sposób, dostępne jest specjalne opakowanie przeznaczone do stopniowego zwiększania dawki, zawierające 4 oznaczone różnymi kolorami, potrójne opakowania ze specjalnie oznaczonymi strzykawkami i ze szczegółowymi instrukcjami. Strzykawki, przeznaczone do użycia podczas stopniowego zwiększania dawki, oznaczone są kolejno odpowiednimi dawkami (0,25 ml; 0,5ml; 0,75 ml i 1,0 ml)

Niniejsza instrukcja i zdjęcia wyjaśniają, jak należy przygotować roztwór leku Betaferon do wstrzyknięcia i jak samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Betaferon. Należy uważnie przeczytać instrukcję i stosować się do podanych w niej zaleceń. Ze sposobem samodzielnego podawania zapozna pacjenta lekarz lub pielęgniarz. Nie należy samodzielnie wstrzykiwać leku, jeśli pacjent nie ma pewności, że zrozumiał jak przygotować roztwór do wstrzykiwań i jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie.

CZĘŚĆ I: INSTRUKCJA SZCZEGÓŁOWA

Niniejsza instrukcja obejmuje następujące główne zagadnienia:

- A) Uwagi ogólne**
- B) Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia**
- C) Sporządzanie roztworu, krok po kroku**
- D) Pobieranie roztworu do wstrzyknięcia**
- E) Wykonywanie wstrzyknięcia**
- F) Krótki przegląd procedury**

A) Uwagi ogólne

► Na dobry początek!

Po kilku tygodniach pacjent przekona się, że leczenie stanie się naturalną częścią jego rozkładu dnia. Na początku przydatne mogą być następujące wskazówki:

- Należy ustalić stałe, dogodne miejsce przechowywania leku, niewidoczne i niedostępne dla dzieci, tak aby lek Betaferon i inne potrzebne materiały były zawsze łatwo dostępne. Szczegółowe informacje na temat warunków przechowywania znajdują się w punkcie 5.: „Jak przechowywać lek Betaferon”, w pierwszej części tej Ulotki.
- Należy starać się wstrzykiwać lek o tej samej porze dnia. Ułatwi to zapamiętanie i wygospodarowanie czasu, w którym pacjent będzie miał zapewniony spokój.
- Każdą dawkę leku należy sporządzić dopiero wtedy, kiedy pacjent jest przygotowany do wykonania wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie należy wykonać bezpośrednio po zmieszaniu leku Betaferon (jeśli lek Betaferon nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, patrz punkt 5. „Jak przechowywać lek Betaferon” w pierwszej części Ulotki).

► Ważne wskazówki do zapamiętania

- Należy postępować konsekwentnie – lek Betaferon należy używać zgodnie z opisem w punkcie 3.: „Jak stosować lek Betaferon” w pierwszej części tej Ulotki. Dawkę należy zawsze sprawdzić dwukrotnie.
- Strzykawki i pojemnik na zużyte strzykawki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci; jeśli to możliwe, materiały należy zawsze przechowywać w zamknięciu.

- Nigdy nie wolno ponownie używać strzykawek ani igieł.
- Zawsze należy stosować jałową (*aseptyczną*) technikę opisaną w niniejszej ulotce.
- Zużyte strzykawki należy wyrzucać do odpowiednich pojemników na odpady.

B) Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

► Wybór miejsca wstrzyknięcia

Przed przygotowaniem roztworu należy wybrać miejsce zamierzonego wstrzyknięcia. Lek Betaferon należy wstrzyknąć w tkankę tłuszczową, położoną pomiędzy skórą i mięśniami (czyli podskórną, około 8 do 12 mm pod skórą). Najlepsze miejsca do wstrzyknięć stanowią okolice, w których skóra jest luźna i miękka oraz miejsca oddalone od stawów, nerwów, kości, np. brzuch, ramię, udo lub pośladki.

Ważne: Nie podawać leku w okolicę, w której wyczuwalne są guzki, zgrubienia, twarde węzły, ból lub przebarwienia, zagłębienia, strupy lub pęknięcia skóry. Należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką te i inne odstępstwa od typowego obrazu skóry, które mogą wystąpić.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać przy każdym wstrzyknięciu. Jeśli wykonanie wstrzyknięcia w niektórych okolicach jest zbyt trudne, konieczne może być poproszenie o pomoc w wykonaniu tych wstrzyknięć kogoś z rodziny lub przyjaciela. Należy zastosować kolejność opisaną w schemacie na końcu Aneksu (patrz Część II: Zmiana miejsc wstrzyknięć); wówczas powrót do okolicy miejsca pierwszego wstrzyknięcia nastąpi po 8 wstrzyknięciach (16 dniach). Daje to możliwość pełnego wygojenia się każdego miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem kolejnego wstrzyknięcia.

Aby nauczyć się wybierać miejsca wstrzyknięcia, należy posłużyć się schematem rotacji zamieszczonym na końcu tego Aneksu. Dołączono także przykładowy zapis leczenia (patrz Aneks Część III). Ma to na celu zobrazowanie możliwego sposobu notowania miejsc i dat wykonania wstrzyknięć.

► Sprawdzanie zawartości opakowania

W opakowaniu z lekiem Betaferon znajdują się:

- 1 fiolka z lekiem Betaferon (z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),
- 1 ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem leku Betaferon (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% w/v)),
- 1 łącznik fiolki z wstępnie zamocowaną igłą,
- 2 waciki nasączone alkoholem do oczyszczenia skóry i fiolki.

Dodatkowo potrzebny będzie pojemnik na odpady na zużyte strzykawki i igły.
Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego.

W zestawie przeznaczonym do stopniowego zwiększania dawki znajdują się 4 różnokolorowe i różnie ponumerowane opakowania, z których każde zawiera:

- 3 fiolki z lekiem Betaferon (proszek to sporządzenia roztworu do wstrzykiwań),
- 3 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem leku Betaferon (roztwór chlorku sodu 5,4 mg/ml; (0,54 % w/v)),
- 3 łączniki fiolki z wstępnie zamocowaną igłą,
- 6 wacików nasączonych alkoholem do oczyszczenia skóry i fiolki.

Dodatkowo potrzebny będzie pojemnik na odpady na zużyte strzykawki i igły.
Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego.

Dawkowanie należy rozpocząć od **żółtego potrójnego opakowania oznakowanego numerem 1**, które zawiera 3 strzykawki z zaznaczoną skalą 0, 25 ml, przeznaczone na 1., 3. i 5. dzień leczenia.

Następnie należy użyć **czerwonego potrójnego opakowania, oznakowanego numerem 2**, które zawiera 3 strzykawki z zaznaczoną skalą 0,5 ml, przeznaczone na 7., 9. i 11. dzień leczenia. Należy kontynuować leczenie, stosując **zielone potrójne opakowanie, oznakowane numerem 3**, które zawiera 3 strzykawki z zaznaczoną skalą 0,75 ml przeznaczone na 13., 15. i 17. dzień leczenia. Na koniec należy użyć **niebieskiego potrójnego opakowania, oznakowanego numerem 4**, które zawiera 3 strzykawki z zaznaczoną skalą 0,25 ml; 0,5 ml; 0,75 ml i 1,0 ml przeznaczone na 19., 21. i 23. dzień leczenia.

C) Proces przygotowania roztworu, krok po kroku



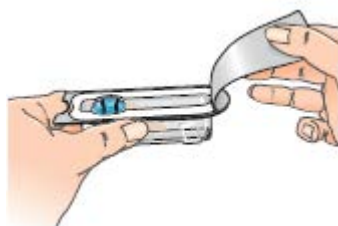
1 - Przed rozpoczęciem tego procesu dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.



2 - Otworzyć fiolkę z lekiem Betaferon i położyć ją na stole. Najlepiej używać kciuka, a nie paznokcia, ponieważ może się złamać.



3 - Oczyszczyć górną powierzchnię fiolki wacikiem nasączonym alkoholem, przesuwając wacik tylko w jednym kierunku. Pozostawić wacik na górnej części fiolki.



4 – Otworzyć opakowanie blistrowe zawierające łącznik fiolki, ale pozostawić łącznik fiolki w opakowaniu.

Nie wyjmować łącznika fiolki z opakowania blistrowego na tym etapie.

Nie wolno dotykać łącznika fiolki. Należy zachować jego jałowość.



5 – Przed zamocowywaniem łącznika, zdjąć i wyrzucić wacik nasączony alkoholem, a następnie oprzeć fiolkę na płaskiej powierzchni.

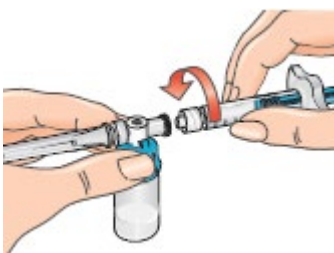
6 – Uchwycić łącznik przez zewnętrzną część opakowania blistrowego i umieścić na szczycie fiolki. Wecisnąć mocno, aż wskoczy na swoje miejsce.



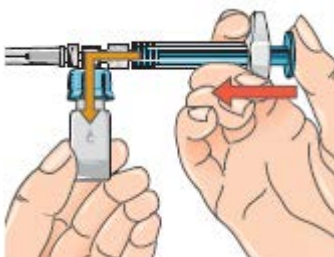
7 - Zdjąć opakowanie blistrowe z łącznika fiolki trzymając za krawędzie blistra. Teraz można przystąpić do podłączenia ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem do łącznika fiolki.



8 - Wziąć strzykawkę. Upewnić się, że pomarańczowa nasadka ściśle przylega do strzykawki z rozpuszczalnikiem! Odkręcić pomarańczową nasadkę, a następnie wyrzucić ją.

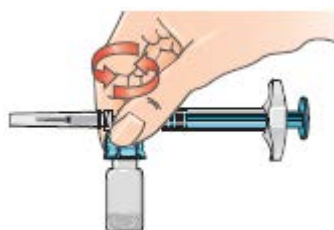


9 - Podłączyć strzykawkę do otworu z boku łącznika fiolki, wsuwając końcówkę strzykawki i dokładnie ją zaciskając ruchem posuwisto-obrotowym zgodnym z kierunkiem ruchu wskazówek zegara (patrz strzałka) w celu zmontowania zestawu strzykawki.



10 - Trzymać zestaw strzykawki za dolną część fiolki. Powoli wciskać do końca tłok strzykawki, aby dodać cały rozpuszczalnik do fiolki. Zwolnić tłok, który może powrócić do swojego pierwotnego położenia.

Procedura ta odnosi się również do opakowania przeznaczonego do stopniowego zwiększania dawki.



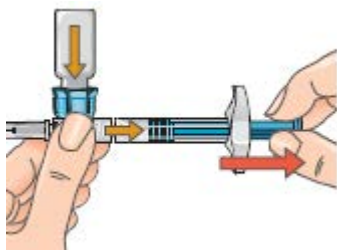
11 – Mając podłączony zestaw strzykawki zamieszać zawartość fiolki kręcąc nią delikatnie w celu całkowitego rozpuszczenia proszku leku Betaferon.

Nie wstrząsać fiolki.



12 – Dokładnie obejrzeć roztwór. Powinien być przezroczysty i nie powinien zawierać cząstek. Jeśli roztwór jest odbarwiony lub zawiera cząstki, należy go wyrzucić i rozpocząć procedurę od początku, używając nowego oddzielnego opakowania z materiałami. Jeśli powstała piana – co może wystąpić w razie zbyt intensywnego wstrząsania lub wirowania fiolki – należy odstawić fiolkę do czasu ustąpienia spienienia.

D) Pobieranie roztworu do wstrzyknięcia



13 – Jeśli tłok powrócił do swojego pierwotnego położenia, należy go wcisnąć ponownie i przytrzymać na miejscu. W celu przygotowania wstrzyknięcia obrócić zestaw tak, aby fiolka znajdowała się na górze, a część boczna nasadki była skierowana ku dołowi. Umożliwi to spłynięcie roztworu do strzykawki.

Strzykawkę trzymać poziomo.

Powoli odciągnąć tłok, aby pobrać cały roztwór z fiolki do strzykawki.

Dla opakowania przeznaczonego do stopniowego zwiększania dawki, należy pobrać roztwór **tylko do zaznaczonego miejsca na strzykawce:**

0,25 ml dla pierwszych trzech iniekcji (1., 3., 5. Dzień leczenia)

lub

0,5 ml dla iniekcji w 7., 9., 11. Dniu leczenia

lub

0,75 ml dla iniekcji w 13., 15., 17. Dniu leczenia

Po każdym pobraniu wyrzucić fiolkę z pozostałością.

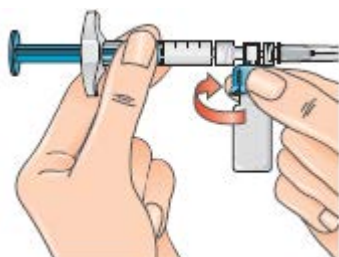
Od 19. Dnia terapii należy pobierać pełną dawkę **1,0 ml**.



14 – Po pobraniu roztworu do strzykawki, obrócić zestaw strzykawkowy tak, aby igła była skierowana ku górze. Umożliwia to przemieszczenie wszystkich pęcherzyków powietrza w górę roztworu.

15 - Usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza delikatnie pukając w strzykawkę i przesuwając tłok do zaznaczonego miejsca na strzykawce 1 ml lub do objętości określonej przez lekarza. Gdy wstrzykiwana jest objętość roztworu mniejsza niż 1 ml, jak ma to miejsce w terapii z wykorzystaniem opakowania przeznaczonego do stopniowego zwiększania dawki, może nie być pęcherzyków powietrza. Jednak dla dawki 1 ml, takie pęcherzyki mogą się pojawić. Należy wówczas delikatnie popukać w strzykawkę i przesunąć tłok do zaznaczonego miejsca na strzykawce.

Jeśli wraz z powietrzem do fiolki przepchnięto zbyt dużą ilość roztworu, należy ustawić zestaw strzykawkowy w pozycji poziomej (patrz rys.13) i odciągnąć nieznacznie tłok, aby wycofać roztwór z fiolki do strzykawki.



16 - Następnie uchwycić niebieski łącznik fiolki z zamocowaną fiolką i odkręcić go od strzykawki.

Podczas zdejmowania trzymać tylko za niebieski plastikowy łącznik. Trzymać strzykawkę poziomo i ustawić fiolkę poniżej strzykawki.



Odłączenie fiolki i łącznika od strzykawki zapewnia, że roztwór w czasie wstrzyknięcia wypłynie przez igłę.

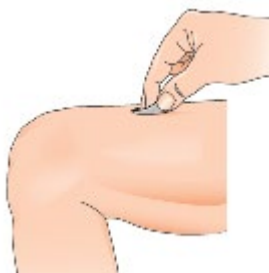
17 - Wyrzucić fiolkę z pozostałą niewykorzystaną ilością roztworu do pojemnika na odpady.

18 - Teraz można wykonać wstrzyknięcie.

Jeśli z jakiegoś powodu niezwłoczne wstrzyknięcie leku Betaferon nie będzie możliwe, można przechować przygotowany lek w strzykawce w lodówce przez maksymalnie 3 godziny przed użyciem. Nie zamrażać roztworu i nie odkładać wstrzyknięcia na dłużej niż 3 godziny. Jeśli upłynie więcej niż 3 godziny, wyrzucić przygotowany roztwór leku Betaferon i przygotować nową dawkę. Lepiej jest ogrzać roztwór w rękach przed podaniem, aby uniknąć bólu.

E) Wykonywanie wstrzyknięcia

1 – Wybrać obszar do wykonania wstrzyknięcia (patrz porada na początku i diagramy na końcu tego Aneksu) i zapisać go w dokumentacji leczenia.



2 – Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odczekać do wyschnięcia skóry. Wyrzucić wacik. Do dezynfekcji skóry należy użyć odpowiedniego środka dezynfekującego.



3 - Zdjąć nasadkę z igły pociągając, ale nie odkręcając.



4 – Delikatnie ująć skórę w fałd wokół odkażonego miejsca wstrzyknięcia (aby ją lekko unieść).

5 – Trzymając strzykawkę podobnie jak ołówek lub rzutkę, wbić igłę prosto w skórę (pod kątem 90°) szybkim zdecydowanym ruchem, Betaferon można również podawać, stosując automatyczny wstrzykiwacz.

6 – Wstrzyknąć lek, powoli i miarowo naciskając tłok. (Wcisnąć całkowicie tłok do opróżnienia strzykawki).

7- Wyrzucić strzykawkę do pojemnika na odpady.

F) Krótki przegląd procedury

- Wyjąć opakowanie z dawką leku potrzebną do sporządzenia jednej iniekcji.
- Podłączyć łącznik fiolki do fiolki.
- Podłączyć strzykawkę do łącznika fiolki.
- Wcisnąć tłok strzykawki, aby wlać rozpuszczalnik do fiolki.
- Odwrócić zestaw strzykawkowy i odciągnąć tłok.
- Odłączyć fiolkę od strzykawki — można wykonać wstrzyknięcie.

UWAGA: Wstrzyknięcie należy wykonać niezwłocznie po zmieszaniu roztworu (jeżeli wykonanie iniekcji opóźnia się, roztwór należy przechowywać w lodówce i wstrzyknąć w ciągu 3 godzin). Nie zamrażać.

CZEŚĆ II: ZMIANA MIEJSC WSTRZYKNIĘĆ

Miejsce wstrzykiwania leku należy zmieniać przy każdym podaniu, gdyż pozwala to na wygojenie skóry i zapobiega zakażeniu. Zalecenia dotyczące wyboru miejsc zostały podane w pierwszej części Aneksu. Zaleca się wybranie miejsca zamierzonego wstrzyknięcia przed przygotowaniem leku w strzykawce. Schemat przedstawiony na diagramie poniżej ułatwi pacjentowi właściwą zmianę miejsc wstrzyknięć. Na przykład: jeżeli pierwsze wstrzyknięcie wykonano po prawej stronie brzucha, drugie należy zrobić po stronie lewej, kolejne – trzecie – na prawym udzie i następne według diagramu tak, aby wykorzystać wszystkie odpowiednie okolice ciała. Miejsce i datę ostatnio wykonanego wstrzyknięcia powinno się zanotować. Jednym ze sposobów jest zaznaczanie miejsca wstrzyknięcia w załączonym formularzu leczenia.

Po zastosowaniu się do powyższych zaleceń, ponowne wstrzyknięcie leku w miejsce wybrane jako pierwsze (tzn. prawa strona brzucha) nastąpi po około 8 wstrzyknięciach (16 dniach). Jest to cykl rotacyjny. Na przedstawionym przykładowym schemacie każda okolica jest podzielona na 6 miejsc wstrzyknięć (co daje łącznie 48 miejsc wstrzyknięć), część lewą, prawą, górną, środkową i dolną każdej okolicy. Jeśli powróci się do danej okolicy po jednym cyklu rotacyjnym, należy wybrać najbardziej odległe miejsce wstrzyknięcia w obrębie tej okolicy. Jeśli okolica stała się bolesna, należy zasięgnąć porady lekarza lub pielęgniarki odnośnie wyboru innych miejsc wstrzykiwania leku.

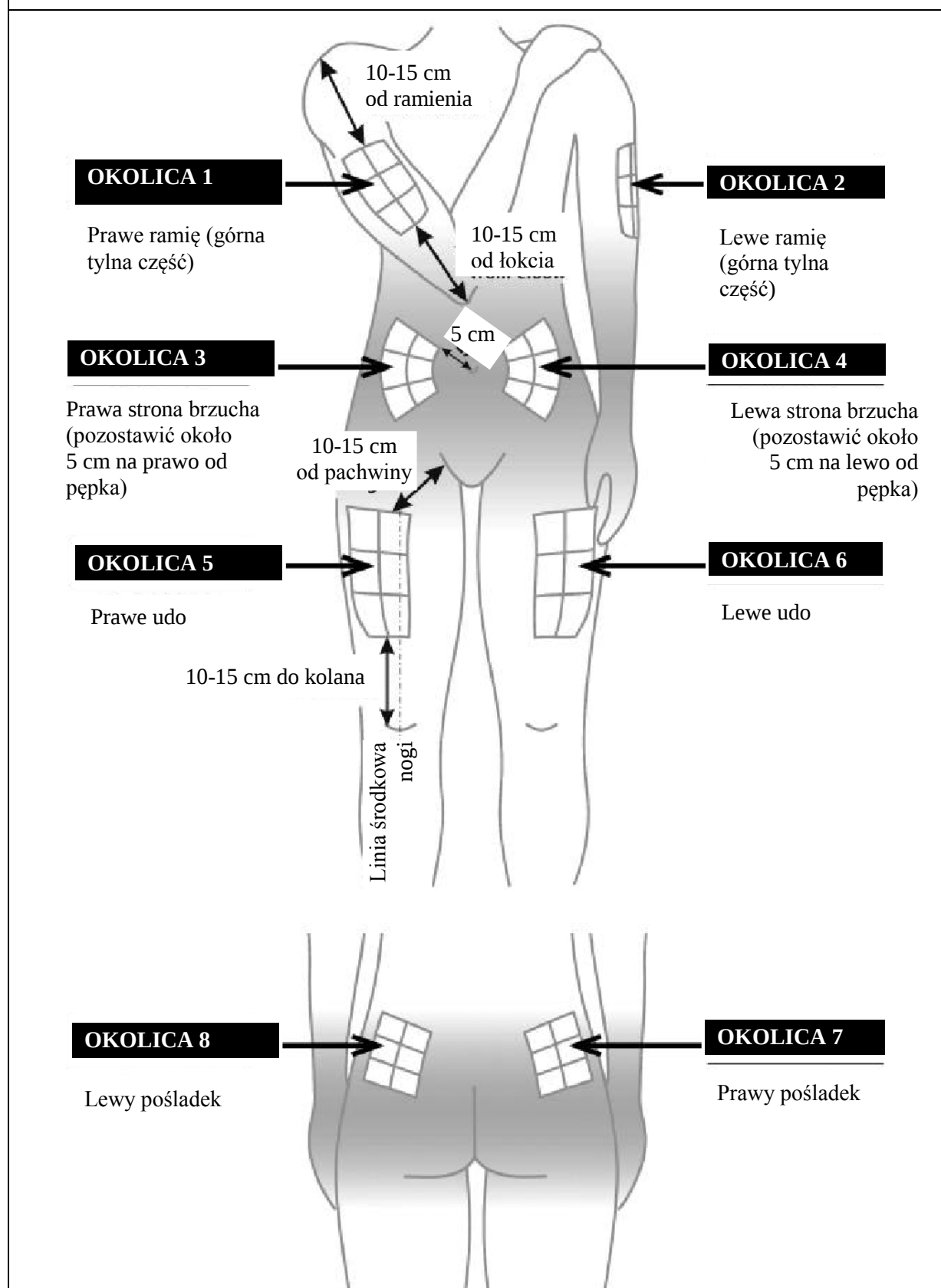
Schemat rotacji:

Aby ułatwić właściwą zmianę miejsc wstrzyknięć, zaleca się zapisywanie daty i miejsca wstrzyknięcia leku. Można zastosować następujący schemat rotacji.

Należy kolejno stosować każdy cykl rotacji. Każdy cykl obejmuje 8 wstrzyknięć (16 dni), podawanych kolejno w okolice od 1 do 8. Zastosowanie powyższego schematu umożliwia wygojenie się każdej okolicy przed wykonaniem kolejnego wstrzyknięcia.

- Cykl rotacyjny 1:** Górna lewa część każdej okolicy
- Cykl rotacyjny 2:** Dolna prawa część każdej okolicy
- Cykl rotacyjny 3:** Środkowa lewa część każdej okolicy
- Cykl rotacyjny 4:** Górna prawa część każdej okolicy
- Cykl rotacyjny 5:** Dolna lewa część każdej okolicy
- Cykl rotacyjny 6:** Środkowa prawa część każdej okolicy

SCHEMAT ROTACJI:



CZĘŚĆ III: DOKUMENTACJA LECZENIA LEKIEM BETAFERON

Instrukcja jak zapisywać miejsca wstrzyknięć i daty wykonania iniekcji

- Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia dla pierwszej iniekcji.
- Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Odczekać do wyschnięcia skóry.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy zapisać, gdzie je wykonano i kiedy w tabelce w dokumentacji leczenia (patrz przykład: „Prowadzenie notatek dotyczących miejsc i dat wykonania wstrzyknięć”).

PRZYKŁADOWY ZAPIS LECZENIA:

Prowadzenie notatek dotyczących miejsc i dat wykonania wstrzyknień

Prawe ramię

04/12	
	20/12

Prawa strona brzucha

08/12	

Prawe udo

12/12	

Lewe ramię

06/12	

Lewa strona brzucha

10/12	

Lewe udo

14/12	

Lewy pośladek

18/12	

Prawy pośladek

16/12	

10-15 cm od ramienia

10-15 cm od łokcia

5 cm

10-15 cm od pachwiny

10-15 cm do kolana

Linia środkowa nogi

Odrębny Aneks: ULOTKA DLA PACJENTA STOSUJĄCEGO ZESTAW DO STOPNIOWEGO ZWIĘKSZANIA DAWKI

Lekarz przepisał lek Betaferon do leczenia stwardnienia rozsianego (SM). Na początku terapii lek jest najlepiej tolerowany, jeśli dawki są stopniowo zwiększane, zaczynając od najmniejszej, a kończąc na pełnej dawce, patrz część pierwsza Ulotki, punkt 3 „Jak stosować lek Betaferon”. Strzykawki znajdujące się w tym zestawie oznakowano zgodnie z odpowiednimi dawkami (0,25 ml; 0,5ml; 0,75 ml i 1,0 ml).

➤ Sprawdzanie zawartości opakowania:

W zestawie leku Betaferon znajdują się 4 potrójne, oznakowane różnymi kolorami i numerami opakowania, z których każde zawiera:

- 3 fiołki z lekiem Betaferon (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań)
- 3 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem (roztwór chlorku sodu 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 3 łączniki fiołki z wstępnie zamocowaną igłą
- 6 wacików nasączonych alkoholem do oczyszczania skóry i fiołki

Każde potrójne opakowanie zawiera 3 strzykawki potrzebne do sporządzenia każdej z dawek. Strzykawki oznaczone są odpowiednio dla każdej dawki. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. Do każdego etapu zwiększania dawki należy użyć całą ilość rozpuszczalnika do przygotowania roztworu z proszku Betaferon, następnie pobrać do strzykawki wymaganą dawkę.

Leczenie należy rozpocząć od **żółtego potrójnego opakowania** oznaczonego wyraźnie numerem **1** w górnym, prawym rogu pudełka.

Pierwsze potrójne opakowanie powinno być użyte w 1., 3. oraz 5. dniu leczenia.

Opakowanie zawiera specjalnie oznaczone strzykawki z zaznaczoną dawką **0,25 ml**, co pozwoli odmierzyć tylko wymaganą dawkę.

Po zużyciu zawartości żółtego opakowania, należy kontynuować leczenie, używając **czerwonego potrójnego opakowania** oznaczonego wyraźnie numerem **2** w prawym górnym rogu pudełka.

Drugie potrójne opakowanie powinno być użyte w 7., 9. oraz 11. dniu leczenia.

Opakowanie zawiera specjalnie oznaczone strzykawki z zaznaczoną dawką **0,50 ml**, co pozwoli odmierzyć tylko wymaganą dawkę.

Po zużyciu zawartości czerwonego opakowania, należy kontynuować leczenie używając **zielonego potrójnego opakowania** oznaczonego wyraźnie numerem **3** w prawym górnym rogu pudełka.

Trzecie potrójne opakowanie powinno być użyte w 13., 15. oraz 17. dniu leczenia.

Opakowanie zawiera specjalnie oznaczone strzykawki z zaznaczoną dawką **0,75 ml**, co pozwoli odmierzyć tylko wymaganą dawkę.

Na koniec, po zużyciu zawartości zielonego opakowania, należy kontynuować leczenie używając **niebieskiego potrójnego opakowania** oznaczonego wyraźnie numerem **4** w prawym górnym rogu pudełka.

Czwarte potrójne opakowanie powinno być użyte w 19., 21. oraz 23. dniu terapii.

Zawiera ono specjalnie oznaczone strzykawki z zaznaczonymi dawkami **0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml i 1,0 ml**. Opakowanie potrójne oznakowane numerem 4 pozwala na wstrzyknięcie całej dawki 1,0 ml.

Informacje dotyczące sporządzania i stosowania leku Betaferon znajdują się w pierwszej części Ulotki, punkt 3: „Jak stosować lek Betaferon”, oraz w Aneksie znajdującym się w drugiej części Ulotki: „Instrukcja samodzielnego wykonywania wstrzyknięć”.

Dodatkowo potrzebny będzie pojemnik na odpady na zużyte strzykawki i igły.