

**DODATEK I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rekombinantni interferon beta-1b,\* 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.) na mililiter po pripravi.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Sterilni bel do belkast prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Betaferon je indiciran za zdravljenje

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Betaferonom se mora začeti pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega v zdravljenju te bolezni.

- Odrasli bolniki ( $\geq 18$  let):

Priporočeni odmerek Betaferona pri bolnikih z recidivno-remitentno ali sekundarno progresivno multiplo sklerozo je 250 mikrogramov (8,0 milijonov i.e.), kolikor ga vsebuje 1 ml pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.6), ki ga je treba injicirati subkutano vsak drugi dan.

Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka.

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

Preglednica A: Razpored titriranja odmerka\*

dan zdravljenja	odmerek	prostornina
-----------------	---------	-------------

\* Pridobljen z genetskim inženirstvom iz seva *Escherichie coli*.

1, 3, 5	62,5 mikrogramov	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramov	0,75 ml
≥ 19	250 mikrogramov	1,0 ml

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

Optimalni odmerek še ni povsem ugotovljen.

Trenutno ni znano, kako dolgo naj traja zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Za bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo obstajajo podatki o spremljanju v kontroliranih kliničnih pogojih za obdobje do 5 let, za bolnike s sekundarno progresivno multiplo sklerozo za obdobje do 3 let. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozii je dokazana učinkovitost zdravljenja za prvi dve leti.

Razpoložljivi podatki o dodatnih treh letih se skladajo s trajno učinkovitostjo zdravljenja z Betaferonom v celotnem časovnem obdobju.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki nakazuje multiplo sklerozo, je bila učinkovitost dokazana za obdobje dveh let.

Zdraviti ni priporočljivo bolnikov z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v zadnjih 2 letih doživeli manj kot 2 recidiva, in bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki v zadnjih 2 letih niso imeli aktivne bolezni.

Zdravljenje z Betaferonom je treba končati, če se bolnik ne odzove, npr. če kljub terapiji z Betaferonom stanje po EDSS 6 mesecev nenehno napreduje ali so v enoletnem obdobju kljub terapiji z Betaferonom potrebni vsaj 3 ciklusi zdravljenja z ACTH ali kortikosteroidi.

- Otroci in mladostniki (< 18 let)

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba Betaferona pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

### 4.3 Kontraindikacije

- Uvajanje zdravljenja med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje).
- Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katerokoli pomožne snovi
- Bolniki s hudimi depresivnimi motnjami in/ali samomorilnimi mislimi (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 4.8 Neželeni učinki).
- Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter. (glejte poglavja 4.4, 4.5, 4.8).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### *Bolezni imunskega sistema*

Uporaba citokinov pri bolnikih z obstoječo monoklonsko gamopatijo je povezana z razvojem sindroma sistemske kapilarne krvavitve s simptomi, podobnim šoku in smrtnim izidom.

#### *Bolezni prebavil*

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

### *Bolezni živčevja*

Betaferon morate previdno uporabljati pri bolnikih s predhodnimi ali trenutnimi depresivnimi motnjami, zlasti pri tistih, ki so že imeli samomorilna razmišljanja (glejte poglavje 4.3). Znano je, da sta depresija in samomorilno razmišljanje med bolniki z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferona pogostejša. Bolnikom, ki dobivajo Betaferon, je treba naročiti, naj o morebitnih simptomih depresije ali samomorilnega razmišljanja nemudoma obvestijo zdravnika, ki je predpisal zdravilo. Depresivne bolnike je treba med zdravljenjem z Betaferonom natančno nadzirati in ustrezno zdraviti. V poštev pride prekinitiv zdravljenja z Betaferonom (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

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

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

### *Laboratorijski testi*

Pri bolnikih z anamnezo motenega delovanja ščitnice so priporočljive redne preiskave delovanja ščitnice, kot je klinično indicirano.

Poleg laboratorijskih preiskav, ki se običajno uporabljajo pri spremljanju bolnikov z multiplo sklerozo, je pred začetkom zdravljenja z Betaferonom, ob rednih presledkih med zdravljenjem ter, če ni kliničnih simptomov, občasno po zdravljenju, priporočljivo opraviti celotno krvno sliko, diferencialno krvno sliko levkocitov, število trombocitov in biokemične krvne preiskave, vključno s preizkusi delovanja jeter (npr. AST (SGOT), ALT (SGPT) in  $\gamma$ -GT).

Pri bolnikih z anemijo, trombocitopenijo in levkopenijo (samo ali v kateri koli kombinaciji) bo morda potrebno pozornejše spremljanje celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in števila trombocitov. Pri bolnikih, pri katerih pride do nevtropenije, je treba pozorno spremljati povišano telesno temperaturo ali pojav okužb. Obstajajo poročila o trombocitopeniji z izrazitim zmanjšanjem števila trombocitov.

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med kliničnimi preskušanji so se pri bolnikih, ki so dobivali Betaferon, zelo pogosto pojavila asimptomatska zvišanja serumskih transaminaz, ki so bila večinoma blaga in prehodna. Tako kot pri drugih interferonih beta so bili tudi pri prejemnikih Betaferona opisani redki primeri hude okvare jeter, vključno s primeri odpovedi jeter. Najresnejši učinki so se pogosto pojavili pri bolnikih, ki so dobivali še druga zdravila ali snovi z znanimi hepatotoksičnimi učinki in pri bolnikih s sočasnimi boleznimi (npr. metastatsko maligno boleznijo, hudo okužbo in sepsa, zlorabo alkohola).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter. Zvišanje serumskih transaminaz zahteva skrbno nadziranje in preiskavo. Če se transaminaze pomembno zvišajo ali če jih spremljajo klinični simptomi zlatenice, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z Betaferonom. V odsotnosti kliničnih znakov okvare jeter in po normalizaciji jetrnih encimov je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z ustreznim nadaljnjim spremljanjem jetrnega delovanja.

### *Bolezni sečil*

Pri uporabi interferona beta pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, je treba biti previden, bolnike pa pozorno spremljati.

## *Srčne bolezni*

Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih, ki imajo že obstoječe bolezni srca. Pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi srčnimi boleznimi, kot so kongestivna srčna odpoved, bolezen koronarnih arterij ali aritmija, je treba spremljati poslabšanje bolezni srca, zlasti pri začetku zdravljenja z Betaferonom.

Betaferon nima znane neposredne toksičnosti za srce, vendar je lahko kompleks gripi podobnih simptomov, povezan z uporabo interferonov, za bolnike z obstoječo pomembno boleznijo srca stresen. V postmarketinškem obdobju so prejeli zelo redka poročila o poslabšanju bolezni srca pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca, do katerega je prišlo na začetku zdravljenja z Betaferonom.

Poročali so o redkih primerih kardiomiopatije. Če sumite na povezavo z uporabo Betaferona, je treba zdravljenje prekiniti.

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij (redke, vendar hude akutne reakcije, kot je bronhospazem, anafilaksa in urtikarija). Če so reakcije hude, je treba zdravljenje z Betaferonom prekiniti in uporabiti ustrezne ukrepe.

Pri bolnikih, ki prejemajo Betaferon, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8). Lahko je razširjena in lahko zajame mišično fascijo in maščobe, kar lahko povzroči nastanek brazgotin. Za zdravljenje je včasih potrebno čiščenje in redkeje presaditev kože, zdravljenje pa lahko traja do 6 mesecev.

Če bolnik opazi poškodbo kože, ki je lahko povezana z otekanjem ali vlaženje na mestu injiciranja, mu je treba svetovati, da se pred nadaljevanjem injiciranja Betaferona posvetuje z zdravnikom.

Če ima bolnik več lezij, je treba zdravljenje z Betaferonom do njihove zacelitve prekiniti. Če nekroza ni preveč razširjena, lahko bolniki s posameznimi lezijami nadaljujejo zdravljenje z Betaferonom, ker je pri nekaterih bolnikih med jemanjem Betaferona prišlo do celjenja nekroze na mestu injiciranja.

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

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja,
- pri vsakem odmerku zamenjajo mesto injiciranja.

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

Bolnikov postopek samoinjiciranja je treba redno kontrolirati, zlasti če so se pojavile reakcije na mestu aplikacije.

### *Imunogenost*

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih, obstaja možnost nastanka imunogenosti. Za spremljanje nastanka protiteles proti Betaferonu so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih vsake 3 mesece odvzeli vzorce seruma.

V različnih nadzorovanih kliničnih preskušanjih se je pri 23 % do 41 % bolnikov pojavila nevtralizacijska aktivnost interferona beta-1b v serumu, ki so jo potrdili z vsaj dvema zaporednima pozitivnima titroma. 43 % do 55 % teh bolnikov je med poznejšim opazovalnim obdobjem posameznih preskušanj prišlo do konverzije v stabilni antigensko negativni status (na osnovi dveh zaporednih negativnih titrov).

Pojav nevtralizirajoče aktivnosti je povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti, le kar zadeva recidivno aktivnost. Nekatere analize kažejo, da bi bil ta učinek lahko večji pri bolnikih z višjim titrom nevtralizirajoče aktivnosti.

V študiji pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki kaže na multiplo sklerozo, so nevtralizacijsko aktivnost, izmerjeno vsakih 6 mesecev, opazili pri 16,5 do 25,2 % bolnikov, ki so prejeli Betaferon. Nevtralizacijsko aktivnost so vsaj enkrat opazili pri 30 % (75) bolnikov, ki so prejeli Betaferon; med njimi se jih je pred koncem študije 23 % (17) vrnilo na negativni status. V dveletnem obdobju trajanja študije razvoj nevtralizacijske aktivnosti ni bil povezan z zmanjšanjem klinične učinkovitosti (glede na čas do klinično dokončne multiple skleroze (clinically definite multiple sclerosis – CDMS)).

Pojav nevtralizacijske aktivnosti ni bil povezan z novimi neželenimi učinki.

In vitro je dokazano, da Betaferon navzkrižno reagira z naravnim interferonom beta, vendar to ni raziskano in vivo; klinični pomen tega ni gotov. Podatkov o bolnikih, pri katerih se je razvila nevtralizacijska aktivnost in so dokončali zdravljenje z Betaferonom, je malo in so nedokončni.

Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja mora temeljiti na kliničnem poteku bolezni, ne pa na prisotnost nevtralizirajoče aktivnosti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

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

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj Betaferona pri bolnikih z multiplo sklerozo ni priporočljivo uporabljati skupaj z drugimi imunomodulatorji (razen kortikosteroidov ali ACTH).

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

Študij medsebojnega delovanja z antiepileptiki ni bilo.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

- Nosečnost

Informacije o uporabi Betaferona med nosečnostjo so omejene. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da morda obstaja večje tveganje za spontani splav. Uvedba zdravljenja med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

- Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati kontracepcijo. Če bolnica med uporabo Betaferona zanosi ali načrtuje nosečnost, jo je treba seznaniti s potencialnimi nevarnostmi, v poštev pride prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 5.3). Pri bolnicah z visoko stopnjo relapsa je tveganje za resen relaps po prekinitvi zdravljenja z Betaferonom med nosečnostjo potrebno pretehtati glede na povečano tveganje spontanega splava.

- Dojenje

Ni znano, ali se interferon beta-1b izloča v materinem mleku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov Betaferona pri dojenih otrocih se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z Betaferonom.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Z Betaferonom povezani neželeni učinki na osrednje živčevje bi pri dovzetnih bolnikih lahko imeli zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

- a) Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo. Najpogostejši neželeni učinki so kompleks gripi podobnih simptomov (zvišana telesna temperatura, mrzlica, artralgijska, splošno slabo počutje, znojenje, glavobol ali mialgija) in reakcije na mestu aplikacije do katerega pride predvsem zaradi farmakoloških učinkov zdravila in reakcij na mestu aplikacije. Po uporabi Betaferona pogosto pride do reakcij na mestu aplikacije. Z uporabo 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.) Betaferona so statistično pomembno povezane naslednje reakcije: rdečica, otekanje, sprememba barve, vnetje, bolečina, preobčutljivost, nekroza in nespecifične reakcije. Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča titracija odmerka, da bi povečali toleranco za Betaferon (glejte poglavje 4.2). Bolezenski znaki podobni gripi, se lahko zmanjšajo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pogostnost reakcij na mestu aplikacije se lahko zmanjša z uporabo avtoinjektorja.
- b) Spodnja seznama neželenih učinkov temeljita na poročilih iz kliničnih raziskav (*preglednica 1, neželeni učinki in nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav*) in iz pomarketiškega nadzora (*preglednica 2, pogostnost navedb na temelju spontanij prijav neželenih učinkov zdravila; razvrstitev: zelo pogosto  $\geq 1/10$ , pogosto  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , občasno  $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ , redko  $\geq 1/10,000$  do  $1/1,000$ , zelo redko  $< 1/10,000$ ) uporabe Betaferona. Izkušnje z Betaferonom so pri bolnikih z MS omejene, zato je mogoče, da neželeni učinki, ki se pojavljajo zelo redko, še niso bili opaženi:*

*Preglednica 1 (neželeni učinki in nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav s pogostnostjo  $\geq 10\%$  in ustrezni odstotki pri placebo; statistično značilno povezani neželeni učinki  $< 10\%$ )*

Organski sistem neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla skleroza (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla skleroza (severnoame riška raziskava)	recidivno- remitentna multipla skleroza
	Betaferon 250 mikrogramov (Placebo) n = 292 (n = 176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 360 (n = 358)	Betaferon 250 mikrogramo v (placebo) n = 317 (n = 308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 124 (n = 123)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>				
Infekcije	6 % (3 %)	13 % (11%)	11 % (10%)	14 % (13%)
Absces	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5%)	1 % (6 %)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
zmanjšano število limfocitov ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>×Λο</sup>	79 % (45%)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)

Organski sistem  neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (severnoame riška raziskava)	recidivno- remitentna multipla sklerozo
	Betaferon 250 mikrogramov (Placebo) n = 292 (n = 176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 360 (n = 358)	Betaferon 250 mikrogramo v (placebo) n = 317 (n = 308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 124 (n = 123)
zmanjšano absolutno število nevtrofilcev (< 1500/mm <sup>3</sup> ) <sup>×Λ*ο</sup>	11 % (2%)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
zmanjšano število levkocitov (< 3000/mm <sup>3</sup> ) <sup>×Λ*ο</sup>	11 % (2%)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
limfadenopatija	1 % (1%)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				
zmanjšana raven glukoze (< 55 mg/dl) <sup>×</sup>	3 % (5%)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
<b>Psihiatrične motnje</b>				
depresija	10 % (11 %)	24 % (31%)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
tesnoba	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
<b>Bolezni živčevja</b>				
glavobol <sup>Λ</sup>	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
omotica	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
nespečnost	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
migrena	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
parestezija	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
<b>Očesne bolezni</b>				
konjunktivitis	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
motnje vida <sup>Λ</sup>	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7% (4%)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>				
bolečine v ušesu	0 % (1 %)	< 1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
<b>Srčne bolezni</b>				
palpitacije *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
<b>Žilne bolezni</b>				
vazodilatacija	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
hipertenzija <sup>ο</sup>	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
okužbe zgornjih dihal	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
sinuzitis	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
stopnjevanje kašlja	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
dispneja *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
<b>Bolezni prebavil</b>				
driska	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
zaprtje	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
navzeja	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
bruhanje <sup>Λ</sup>	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
bolečine v trebuhu <sup>ο</sup>	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
<b>Bolezni hepatobiliarnega sistema</b>				
zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (SGPT > 5- kratna izhodiščna vrednost) <sup>×Λ*ο</sup>	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)

Organski sistem  neželeni učinek in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (evropska raziskava)	sekundarno progresivna multipla sklerozo (severnoame riška raziskava)	recidivno- remitentna multipla sklerozo
	Betaferon 250 mikrogramov (Placebo) n = 292 (n = 176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 360 (n = 358)	Betaferon 250 mikrogramo v (placebo) n = 317 (n = 308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 124 (n = 123)
zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze (SGOT > 5- kratna izhodiščna vrednost) <sup>× ^ * °</sup>	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
kožne motnje	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
izpuščaji <sup>^ °</sup>	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>				
hipertonija <sup>°</sup>	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
mialgija <sup>* °</sup>	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
miastenija	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
bolečine v hrbtu	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
bolečine v okončinah	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
<b>Bolezni sečil</b>				
zastoj urina	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	–
pozitiven izvid beljakovin v seču (> 1+) <sup>×</sup>	25 % (26 %)	14 % (11%)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
pogosto uriniranje	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
urinska inkontinenca	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
nuja za mokrenje	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				
dismenoreja	2 % (0 %)	< 1 % (< 1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
menstruacijske motnje <sup>*</sup>	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
metroragija	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
impotenca	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
reakcija na injekcijskem mestu (različne vrste) <sup>^ * ° §</sup>	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
nekroza na injekcijskem mestu <sup>* °</sup>	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
gripi podobni simptomi <sup>&amp; ^ * °</sup>	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
zvišana telesna temperatura <sup>^ * °</sup>	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
bolečine	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
bolečine v prsih <sup>°</sup>	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
periferni edem	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
astenija <sup>*</sup>	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
mrzlica <sup>^ * °</sup>	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
potenje <sup>*</sup>	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
splošno slabo počutje <sup>*</sup>	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

<b>Organski sistem</b>  <b>neželeni učinek</b> in nenormalen rezultat laboratorijske preiskave	<b>dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo (BENEFIT)</b>	<b>sekundarno progresivna multipla sklerozna (evropska raziskava)</b>	<b>sekundarno progresivna multipla sklerozna (severnoameriška raziskava)</b>	<b>recidivno-remitentna multipla sklerozna</b>
	<b>Betaferon 250 mikrogramov (Placebo) n = 292 (n = 176)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 360 (n = 358)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 317 (n = 308)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n = 124 (n = 123)</b>
<p>× nenormalen rezultat laboratorijske preiskave</p> <p>^ pomembno povezano z zdravljenjem z Betaferonom pri bolnikih s prvim dogodkom, ki kaže na MS, <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>* statistično značilno povezano z uporabo Betaferona pri RRMS, <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>° statistično značilno povezano z uporabo Betaferona pri SPMS, <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>§ reakcije na mestu injiciranja (različne vrste) sestavljajo vsi neželeni učinki na mestu injiciranja, tj. naslednji učinki: krvavitev na mestu injiciranja, preobčutljivost na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, masa na mestu injiciranja, nekroza na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja in atrofija na mestu injiciranja</p> <p>&amp; "kompleks gripi podobnih simptomov" pomeni sindrom gripe in/ali kombinacijo vsaj dveh imed naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, mrzlica, mialgija, občutek neugodja, potenje.</p>				

Za opis določene reakcije je uporabljen najustreznejši izraz po MedDRA, njegove sopomenke in povezana stanja.

*Preglednica 2 (pogostnost navedb (zelo pogosto  $\geq 1/10$ , pogosto  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , občasno  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ , redko  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ , zelo redko  $< 1/10.000$ ) na temelju spontanij prijav neželenih učinkov zdravila)*

Organski sistem	Zelo pogosto $\geq 1/10$	Pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasno $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redko $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			anemija, trombocitopenija, levkopenija	limfadenopatija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				anafilaktične reakcije
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>				hipertiroidizem, hipotiroidizem, motnje ščitnice
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				povečana vrednost trigliceridov v krvi, anoreksija
<b>Psihiatrične motnje</b>			Depresija (glejte poglavje 4.4)	zmedenost, tesnoba, emocionalna labilnost, poskus samomora (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni živčevja</b>				konvulzije
<b>Srčne bolezni</b>				kardiomiopatija, tahikardija, palpitanje
<b>Žilne bolezni</b>			hipertenzija	

Organski sistem	Zelo pogosto ≥ 1/10	Pogosto ≥ 1/100 do < 1/10	Občasno ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redko ≥ 1/10.000 do < 1/1000
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				bronhospazem, dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>			bruhanje, navzeja	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			povečane vrednosti amino transferaze, povečane vrednosti aspartat amino transferaze.	povečane vrednosti bilirubina v krvi, povečane vrednosti gamaglutamil-transferaze, hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			urtikarija, izpuščaj, pruritus, alopecija	razbarvanje kože
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</b>			mialgija, hipertonijska	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				menstrualne motnje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	znaki, podobni gripi*, mrzlica*, povečana telesna temperatura*, reakcije na mestu injiciranja*, vnetje na mestu injiciranja*, bolečina na mestu injiciranja	nekroza na mestu injiciranja*		bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje, potenje
<b>Preiskave</b>				Zmanjšanje telesne teže

\* pogostnost na temelju kliničnih preskušanj

Za opis določene reakcije je uporabljen najustreznejši izraz po MedDRA, njegove sopomenke in povezana stanja.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Interferon beta-1b so brez resnih neželenih učinkov, ki bi ogrozili vitalne funkcije, dajali odraslim bolnikom z rakom v individualnih odmerkih do 5,500 mikrogramov (176 milijonov i.e.) intravensko trikrat na teden.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Citokini, interferoni, Oznaka ATC: L03 AB 08

Interferoni spadajo v družino citokinov, ki so naravne beljakovine. Njihova molekulska masa je od 15.000 do 21.000 daltonov. Znane so tri glavne skupine interferonov: alfa, beta in gama. Interferoni alfa, beta in gama imajo prekrivajoče se, vendar med seboj različno biološko delovanje. Delovanje interferona beta-1b je omejeno na vrsto, zato najrelevantnejše informacije o farmakologiji interferona beta-1b izvirajo iz raziskav človeških celic v kulturah in iz *in vivo* študij pri ljudeh.

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

O vplivu Betaferona na srce in ožilje, dihala in delovanje endokrinih organov ni bilo posebnih raziskav.

#### Klinična preskušanja:

##### *RR-MS:*

Opravljen je bila ena kontrolirana klinična raziskava Betaferona pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so lahko hodili brez pomoči (izhodiščni EDSS 0 do 5,5). Bolniki, ki so dobivali Betaferon, so imeli redkejša (30 %) in manj hude klinične recidive in manj hospitalizacij zaradi bolezni. Poleg tega se je podaljšalo obdobje brez recidiva. Ni dokazov, da bi Betaferon vplival na trajanje recidivov ali na simptome med recidivi, in opazili niso nobenega pomembnega vpliva na napredovanje bolezni pri recidivno-remitentni multipli sklerozi.

##### *SP-MS:*

Narejeni sta bili dve kontrolirani klinični raziskavi z Betaferonom, ki sta skupaj zajeli 1657 bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (izhodiščni EDSS 3 do 6,5, tj. bolniki so lahko hodili). Bolnikov z blago boleznijo in bolnikov, nezmožnih hoje, niso proučevali. Izsledki obeh raziskav niso konsistentni, kar zadeva primarno končno točko do potrjenega napredovanja, ki pomeni odlog napredovanja invalidnosti.

Prva od njiju je pri bolnikih, ki so dobivali Betaferon, ugotovila statistično značilen odlog do napredovanja invalidnosti (razmerje tveganja = 0,69, 95 % interval zaupanja (0,55, 0,86),  $p = 0,0010$ , kar ustreza 31 % zmanjšanju tveganja zaradi Betaferona) in do priklenjenosti na voziček (razmerje tveganja = 0,61, 95 % interval zaupanja (0,44, 0,85),  $p = 0,0036$ , kar ustreza 39 % zmanjšanju tveganja zaradi Betaferona). Ta vpliv se je nadaljeval med obdobjem opazovanja do 33 mesecev. Učinek zdravljenja se je pojavil pri bolnikih z vsemi raziskovanimi stopnjami invalidnosti in neodvisno od recidivne aktivnosti.

V drugi raziskavi Betaferona pri sekundarno progresivni multipli sklerozi niso opazili odloga do napredovanja invalidnosti. Obstajajo dokazi, da so imeli bolniki v tej raziskavi v celoti manj aktivno bolezen kot v omenjeni prvi raziskavi pri sekundarno progresivni multipli sklerozi.

Z retrospektivno metaanalizo podatkov obeh raziskav so ugotovili statistično značilen celotni učinek zdravljenja ( $p = 0,0076$ ; 8 milijonov i.e. Betaferona v primerjavi z vsemi bolniki na placebo).

Retrospektivne analize v podskupinah so pokazale, da je učinek zdravljenja na napredovanje invalidnosti najverjetnejši pri bolnikih, ki imajo aktivno bolezen, preden se začne zdravljenje (razmerje tveganja = 0,72, 95 % interval zaupanja (0,59, 0,88),  $p = 0,0011$ , kar ustreza 28 % zmanjšanju tveganja zaradi Betaferona pri bolnikih z recidivi ali izrazitim napredovanjem EDSS; 8 milijonov i.e. Betaferona v primerjavi z vsemi bolniki na placebo). Te retrospektivne analize podskupin so pokazale, da lahko recidivi in izrazito napredovanje EDSS ( $EDSS > 1$  točko ali  $> 0,5$  točke pri  $EDSS \geq 6$  v zadnjih dveh letih) pomagajo odkriti bolnike z aktivno boleznijo.

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

#### *Enkratni demielinizacijski dogodek, ki nakazuje MS*

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom in izvidi preiskave MRS, ki kažejo na multiplo sklerozo (vsaj dve klinično tihi leziji na T2-poudarjenem magnetnoresonančnem slikanju) so opravili kontrolirano klinično preskušanje. Vključili so bolnike z monofokalnim (bolnike s kliničnimi znaki ene lezije osrednjega živčevja) in multifokalnim (bolnike s kliničnimi znaki vsaj dveh lezij osrednjega živčevja) začetkom bolezni. Izključena je morala biti kakršna koli bolezen, ki bi boljje ustrezala bolnikovim znakom in simptomom.

Betaferon je statistično in klinično pomembno upočasnil napredek od prvega kliničnega dogodka do klinično dokončne multiple skleroze (CDMS). Zmanjšanje tveganja je bilo 47-odstotno (razmerje tveganja = 0,53, interval zaupanja = 95 % (0,39, 0,73),  $p < 0,0001$ ). V dveletnem obdobju trajanja študije se je CDMS pojavil pri 45 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, in pri 28 % bolnikov, ki so prejeli Betaferon (metoda Kaplan-Meier). Betaferon je podaljšal čas do CDMS za 363 dni, od 255 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, na 618 dni pri bolnikih, ki so prejeli Betaferon (na temelju 25. percentila).

Robustnost učinka zdravljenja je pokazala tudi upočasnitev napredovanja v multiplo sklerozo po merilih po McDonaldu. V dveh letih je bilo zmanjšanje tveganja v skupini placebo 85-odstotno v skupini Betaferon 69-odstotno (razmerje tveganja = 0,57, interval zaupanja = 95 % (0,46, 0,71),  $p < 0,00001$ ).

Analiza podskupin glede na izhodiščne dejavnike je pokazala dokaze o učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah. Pomembne učinke so dosegli tudi pri bolnikih z manj diseminirano in manj aktivno boleznijo v času prvega dogodka, tveganje do napredovanja do CDMS v dveh letih pri bolnikih z monofokalnim začetkom je bilo pri placebo 47 % in 24 % pri Betaferonu, brez ojačitve z gadolinijem (Gd) 41 % in 20 %, z manj kot 9 lezij T2 39 % in 18 %. Nadaljnja analiza podskupin kaže na veliko tveganje za napredovanje do CDMS v 2 letih pri monofokalnih bolnikih z vsaj 9 lezijami T2 (55-odstotno tveganje pri placebo, 26 % z Betaferonom) ali ojačanjem z Gd (63 % proti 33%). Pri multifokalnih bolnikih je bilo tveganje za CDMS neodvisno od izhodiščnih rezultatov preiskav MRS. Ti bolniki imajo veliko tveganje za nastanek CDMS, zaradi diseminacije bolezni, za katere dajejo dokaze klinična preskušanja. Vendar je dolgotrajen učinek zgodnjega zdravljenja z Betaferonom neznan tudi pri teh podskupinah z velikim tveganjem, kajti študija je bila namenjena ocenjevanju časa do CDMS, ne pa dolgotrajnega razvoja bolezni. Poleg tega do sedaj ni dobro utemeljene opredelitve bolnika z velikim tveganjem. Vendar je sprejemljivejši konzervativen pristop, to pomeni vsaj 9 hiperintenzivnih lezij T2 v prvi preiskavi in vsaj ena nova T2 ali ena nova lezija po ojačanjem z Gd v naslednji preiskavi, ki je izvedena vsaj 1 mesec po prvi preiskavi. V vsakem primeru je treba možnost zdravljenja upoštevati le pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko.

Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom je bilo zdravljenje z Betaferonom dobro sprejeto, na kar kaže veliko število bolnikov, ki so zaključili preskušanje (92,8 % v skupini, ki je prejela Betaferon). Da bi povečali toleranco na Betaferon so v študiji pri bolnikih s prvim kliničnim dogodkom odmerki titrirali, na začetku zdravljenja pa so uporabili nesteroidna protivnetna zdravila. Poleg tega so pri večini bolnikov ves čas trajanja študije uporabili avtoinjektor.

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

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

Koncentracijo Betaferona v serumu so pri bolnikih in prostovoljcih spremljali z ne povsem specifičnim biološkim preizkusom. Največjo koncentracijo v serumu okrog 40 i.e./ml so izmerili od 1 do 8 ur po subkutani injekciji 500 mikrogramov (16,0 milijonov i.e.) interferona beta-1b. Na temelju različnih raziskav je bil ocenjeni povprečni očistek največ 30 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, razpolovni čas dispozicijske faze iz seruma pa 5 ur.

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

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij akutne toksičnosti ni bilo. Ker se glodalci ne odzovejo na človeški interferon beta, so študije ponavljajočih odmerkov naredili na opicah rhesus. Opazili so prehodno hipertermijo, pomembno povečanje števila limfocitov in pomembno zmanjšanje števila trombocitov in segmentiranih nevtrofilcev.

Dolgoročnih študij niso izvajali. Reprodukcijske študije pri opicah rhesus so razkrile maternalno toksičnost in povečano pogostost splavov, ki sta povzročila prenatalno umrljivost. Med preživelimi živalmi niso opazili malformacij. Raziskav o plodnosti ni bilo. Vpliva na estrusni cikel opic niso ugotovili. Izkušnje z drugimi interferoni nakazujejo možnost okvare moške in ženske plodnosti.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

humani albumin  
manitol

Vehikel: raztopina natrijevega klorida (0,54 % m/v)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte!

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prašek za raztopino za injiciranje:

3 ml prozorna viala (steklo tipa I) z zamaškom iz butilne gume (tip I) in aluminijsko prekrivno zaporo ter

Vehikel:

1,2 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I).

Pakiranja 5 ali 15 vialami praška in 5 ali 15 napolnjenimi injekcijskimi brizgami z vehiklom.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Za pripravo liofiliziranega interferona beta-1b za injiciranje je treba v vialo z Betaferonom z napolnjeno injekcijsko brizgo in iglo vbrizgati 1,2 ml vehikla (raztopina natrijevega klorida, 0,54 % m/v).

Prašek je treba raztopiti popolnoma, brez pretresanja.

Pripravljeni izdelek je treba pred uporabo pregledati. Pripravljeni zdravilo je brezbarvno do rumenkasto in rahlo opalescentno do opalescentno.

Če vsebuje delce ali je obarvano, se ga ne sme uporabiti, temveč ga je treba zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Schering Aktiengesellschaft  
D-13342 Berlin  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

EU/1/95/003/003

EU/1/95/003/004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prvega dovoljenja za promet: 30. november 1995

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 31. januar 2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## **DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE  
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK  
DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA  
SPROŠČANJE SERIJE**

**Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine**

Boehringer Ingelheim Austria,  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11,  
A-1121, Dunaj, Avstrija

Chiron Corporation,  
4560 Horton Street,  
Emeryville, CA 94608,  
ZDA

**Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije v Evropskem gospodarskem  
prostoru (EEA).**

Schering Aktiengesellschaft  
D-13342 Berlin  
Nemčija

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU  
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glej Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO  
ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****(15 VIAL / 15 NAPOLNJENIH INJEKCIJSKIH BRIZG)****1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Rekombinantni interferon beta-1b 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.) na 1 ml po rekonstituciji

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

humani albumin, manitol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

15 vial s praškom za raztopino za injiciranje + 15 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom za parenteralno uporabo

I. 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje vsebuje interferon beta-1b 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.)/1 ml rekonstituirane raztopine\*

II. 1 napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2 ml topila za parenteralno uporabo: raztopina natrijevega klorida (0,54 % m/v)

\* Ena viala Betaferona vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta – 1b po izračunanem 20 % presežku. Po rekonstituciji vsak ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov interferona beta-1b (8 milijonov i.e.).

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do {MM/LLLL}

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzujte!

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

Schering AG  
D-13342 Berlin  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/95/003/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****(5 VIAL / 5 NAPOLNJENIH INJEKCIJSKIH BRIZG)****1. IME ZDRAVILA**

Betaferon 250 mikrogramov/ml Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
Interferon beta-1b

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Rekombinantni interferon beta-1b 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.) na 1 ml po rekonstituciji

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Humani albumin, manitol

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

5 vial s praškom za raztopino za injiciranje + 5 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom za parenteralno uporabo

- I. 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje vsebuje interferon beta-1b 250 mikrogramov (8 milijonov i.e.)/1 ml rekonstituirane raztopine \*
- II. 1 napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2 ml topila za parenteralno uporabo: raztopina natrijevega klorida (0,54 % m/v)

\* Ena viala Betaferona vsebuje 300 mikrogramov (9,6 milijonov i.e.) interferona beta – 1b po izračunanem 20 % presežku. Po rekonstituciji vsak ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov interferona beta-1b (8 milijonov i.e.)/ml.

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do {MM/LLLL}

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzujte!

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

Schering AG  
D-13342 Berlin  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/95/003/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU  
(VEHIKEL / PRETISNI OMOT NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Vehikel za parenteralno uporabo Betaferona  
1,2 ml raztopine natrijevega klorida (0,54 % m/v)

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Schering AG  
D-13342 Berlin  
Nemčija

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številka}

**5. DRUGI PODATKI**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**(VEHIKEL / NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Vehikel za parenteralno uporabo Betaferona  
1,2 ml raztopine natrijevega klorida (0,54 % m/v)

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številka}

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

1,2 ml raztopine natrijevega klorida (0,54 % m/v)

**6. OSTALO**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**(VIALE BETAFERONA (VIALE / NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE))**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Betaferon 250 mikrogramov/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
Interferon beta-1b  
Subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do {MM/LLLL}

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

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija {številka}

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

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

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO: INFORMACIJE ZA UPORABNIKE

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

Interferon beta-1b

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano za vas osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Betaferon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili Betaferon
3. Kako uporabljati Betaferon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Betaferon
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO BETAFERON IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Betaferon spada v farmakoterapevtsko skupino interferonov, ki so naravne beljakovine.

#### **Kako deluje zdravilo Betaferon**

Multipla skleroza (MS) je bolezen centralnega živčnega sistema (CŽS) (t.j. možganov in hrbtenjače), dejanski vzrok njenega nastanka pa ni znan. Pomembno vlogo pri okvarah CŽS ima nenormalni odziv imunskega sistema.

Interferon beta-1b spremeni odziv imunskega sistema in tako pomaga pri zmanjševanju učinka bolezni.

#### **Za kaj se uporablja zdravilo Betaferon**

**Betaferon je namenjen** za uporabo pri bolnikih, ki so prvič imeli simptome, ki pomenijo veliko tveganje za razvoj multiple skleroze. Zdravnik bo izključil možnost kakršnega koli drugega vzroka za te simptome preden boste zdravljeni.

Betaferon je tudi namenjen za uporabo pri ambulantnih bolnikih (bolnikih, ki lahko hodijo) z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki so v dveletnem obdobju doživeli vsaj dva napada nevroloških motenj, napadom pa je sledilo popolno ali nepopolno okrevanje. Dokazano je, da Betaferon v tej skupini bolnikov zmanjša pogostnost in izrazitost kliničnih ponovitev bolezni, zmanjša število sprejemov v bolnišnico zaradi multiple skleroze in podaljša čas brez ponovitev bolezni.

Betaferon je poleg tega namenjen tudi bolnikom s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki imajo aktivno bolezen, kar se kaže s ponovitvami bolezni. V tej skupini se uporablja za upočasnitev napredovanja invalidnosti in zmanjšanje pogostnosti ponovitev bolezni.

## 2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO BETAFERON

Uporaba Betaferona ni priporočljiva, če imate t.i. "recidivno-remitentno multiplo sklerozo", pa ste v zadnjih dveh letih doživeli manj kot dva napada te bolezni. Če imate t.i. "sekundarno progresivno" multiplo sklerozo, Betaferona ni priporočljivo uporabljati, če v zadnjih dveh letih niste imeli aktivne bolezni. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Ne uporabljajte zdravila Betaferon, če:

- če ste noseči, ker zdravljenja z Betaferonom ne smete začeti (glejte "Nosečnost").
- če ste bili kdaj alergični na (preobčutljivi za) naravni ali rekombinantni interferon beta, humani albumin ali katerokoli drugo sestavino Betaferona.
- če imate trenutno hudo depresijo, samomorilne misli ali oboje (glejte "Bodite posebno pozorni" in 4., "Možni neželeni učinki").
- če ste kdaj imeli odpoved jeter

### Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Betaferon:

- Če imate **okvaro imunskega sistema, pri kateri so v krvi prisotne nenormalne beljakovine** (monoklonalno gamopatijo), se morate pred uporabo zdravila Betaferon posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo redko bolezen, imenovano monoklonalna gamopatija, lahko pri uporabi zdravil, kot je Betaferon, pride do težav z majhnimi krvnimi žilami (kapilarami), ki lahko povzročijo šok (kolaps), ki je lahko smrtno nevaren. Glejte tudi poglavje 4 Možni neželeni učinki.
- Če veste, da imate **povečano raven nekaterih maščob v krvi** (trigliceridov) ali če imate **pankreatitis**, obvestite zdravnika. V redkih primerih so pri uporabi Betaferona opazili pankreatitis, ki je pogosto bil povezan s povečanjem ravni trigliceridov.
- Če se počutite **izrazito bolj žalostni ali brezupno kot ste se pred začetkom zdravljenja ali če se vam pojavijo samomorilne misli**, nemudoma obvestite zdravnika. Če ste imeli kdaj pred zdravljenjem z Betaferonom depresijo ali ste razmišljali o samomoru, morate to povedati zdravniku. Bolniki so opisovali takšne neželene učinke. Če se vam pojavijo takšni simptomi, vas bo zdravnik med zdravljenjem natančno nadziral in vas zaradi depresije oz. samomorilnih misli zdravil. V poštev pride tudi prekinitev zdravljenja z Betaferonom.
- Zdravilo vsebuje človeški albumin in zato obstaja **možno tveganje za prenos virusnih bolezni**. Teoretično tveganje za prenos Creutzfeld-Jakobove bolezni (CJD) ni možno izključiti.
- Če ste kdaj imeli **napade krčev**, morate to povedati zdravniku. Povejtu svojemu zdravniku če, jemljete antiepileptična zdravila, glejte tudi poglavji "Uporaba drugih zdravil" in 4., "Možni neželeni učinki". Zdravnik bo v takšnem primeru zdravljenje izvajal previdneje.
- Pri bolnikih, ki so kdaj imeli moteno delovanje ščitnice, so priporočljive redne preiskave delovanja ščitnice (zdravniku morate povedati, če ste kdaj imeli težave s ščitnico); takšne preiskave pridejo v poštev tudi, če zdravnik presodi, da so potrebne iz drugih razlogov.
- Poleg laboratorijskih preiskav, ki se običajno uporabljajo pri spremljanju vaše bolezni, bo zdravnik pred začetkom uporabe zdravila Betaferon in redno ob njegovem jemanju predpisal **krvne preiskave** (celotno krvno sliko in preiskave jetrnih encimov v krvi)
- Če opazite kakršne koli **nenavadne modrice, prekomerne krvavitve po poškodbi** ali če se vam zdi, da **pogosto zboleвате za okužbami**, obvestite svojega zdravnika. Zdravnik bo ocenil, ali potrebujete več krvnih preiskav za preverjanje krvne slike. Če se vam **število belih krvnih celic v krvi zmanjša**, vas mora zdravnik skrbno nadzorovati, da bi odkril zvišanje telesne

temperature ali okužbo. Število trombocitov (ki sodelujejo pri strjevanju krvi) se tudi lahko zmanjša.

- **Doživite lahko okvaro jeter.** Med kliničnimi študijami so se pri bolnikih, ki so dobivali Betaferon, zelo pogosto pojavile zvišane vrednosti pri preiskavah delovanja jeter; te spremembe so bile večinoma blage in prehodne. Tako kot pri drugih interferonih beta so bili tudi pri prejemnikih Betaferona opisani redki primeri hude okvare jeter, vključno s primeri odpovedi jeter. Med simptomi sprememb v jetrih so lahko izguba apetita, navzeja, ponavljajoče bruhanje, srbenje po celem telesu, rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter nagnjenost k podplutbam. Če doživite takšne simptome, morate obvestiti zdravnika. Zdravniku morate tudi povedati za vsa druga zdravila ali snovi, ki jih jemljete.
- Če imate **hude težave z ledvicami**, se bo vaš zdravnik odločil ali bo med zdravljenjem nadzoroval njihovo delovanje.
- Če imate **kakšno bolezen srca**, je treba Betaferon uporabljati previdno. O tem morate povedati zdravniku. Nadziral vas bo glede možnega poslabšanja srčne bolezni, zlasti na začetku zdravljenja z Betaferonom. Če imate kakšno bolezen srca, je gripi podobni sindrom na začetku zdravljenja z Betaferonom za vas lahko stresen.
- Če občutite simptome, kot so **nepravilnost srčnega utripa, zastajanje tekočine** (otekanje) v spodnjem delu telesa (npr. gležnjih ali nogah) **ali kratko sapo**, takoj pokličite zdravnika. Med zdravljenjem z zdravilom Betaferon so v redkih primerih poročali o bolezni srčne mišice (kardiomiopatiji).
- Ni znano, ali Betaferon neugodno vpliva na **vašo plodnost**, toda glede na izkušnje z drugimi interferoni ni mogoče izključiti zmanjšanja plodnosti pri moških in ženskah.
- Če se pojavi resna **preobčutljivostna reakcija** (katere možni simptomi so, na primer: srbenje po vsem telesu, otekanje obraza ali jezika, ali hudo oteženo dihanje), takoj pokličite zdravnika, ker takšne reakcije lahko postanejo smrtno nevarne. Zdravljenje z zdravilom Betaferon je treba prekiniti.
- **Pogoste so reakcije na mestu injiciranja**, med njimi pordelost, oteklost, razbarvanje, vnetje, bolečine, preobčutljivost in nespecifične reakcije. Redkeje so poročali o okvarah kože in odmrtni tkiva (nekrozi). Pogostnost reakcij na mestu aplikacije se sčasoma ponavadi zmanjša.
- Okvare kože in odmrtni tkiva (nekroza, glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki”) na mestu injiciranja so lahko obsežne in lahko zajamejo tako mišično ovojnico kot maščevje ter zato povzročijo brazgotinjenje. Včasih je potrebna kirurška oskrba (odstranitev tujkov in odmrlega tkiva), redkeje presaditev kože; celjenje lahko traja do 6 mesecev.
- Če opazite poškodbo kože, ki je lahko povezana z otekanjem ali vlaženje na mestu injiciranja, se pred nadaljevanjem injiciranja Betaferona posvetujte z zdravnikom.
- Če imate **več takšnih sprememb**, je treba zdravljenje z Betaferonom prekiniti, dokler se ne zacelijo. Bolniki s posameznimi spremembami lahko zdravljenje z Betaferonom nadaljujejo ob injiciranju na različna mesta, če nekroza ni preobsežna, kajti nekaterim bolnikom se je nekroza na mestu aplikacije zacelila med zdravljenjem z Betaferonom.
- Da boste **tveganje za nekrozo na mestu injiciranja omejili na najmanjšo možno mero**:
  - uporabljajte aseptičen način injiciranja,
  - pri vsakem odmerku krožno menjavajte mesto injiciranja aplikacije.Reakcije na mestu injiciranja so lahko redkejše, če uporabljate samoinjektor.

- Postopek samoinjiciranja mora redno nadzirati vaš zdravnik, zlasti če ste doživeli reakcije na mestu aplikacije.
- Med zdravljenjem z Betaferonom lahko vaše telo proizvede snovi, imenovane nevtralizirajoča protitelesa. Ni mogoče predvideti, ali ste v skupini bolnikov, pri katerih se to zgodi. Prav tako ni znano, ali ta nevtralizirajoča protitelesa zmanjšajo učinkovitost zdravljenja.

### **Uporaba drugih zdravil:**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Betaferona se ne sme uporabljati s snovmi, ki spreminjajo odziv imunskega sistema; izjema so kortikoidi in ACTH (protivnetna zdravila).

Previdnost je potrebna pri uporabi interferona beta-1b v kombinaciji z drugimi zdravili, ki za presnovo potrebujejo določen jetrni encimski sistem (t.i. sistem citokroma P450). Med takšna zdravila spadajo nekateri široko uporabljani antipiretiki (zdravila proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam) in antiepileptiki.

Prav tako je treba biti previden pri uporabi zdravil, ki vplivajo na nastajanje krvnih celic.

### **Uporaba zdravila Betaferon skupaj s hrano in pijačo:**

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

### **Otroci in mladostniki:**

Betaferona niso raziskovali pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zato vam ga ne smejo dajati, če ste mlajši od 18 let.

### **Nosečnost:**

Če ste noseči ali mislite, da ste morda noseči, morate to povedati zdravniku. Če ste noseči, ne smete začeti zdravljenja z Betaferonom.

Med jemanjem Betaferona morate uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Če želite zanositi, se o tem prej posvetujte z zdravnikom. Če med jemanjem Betaferona zanosite, morate zdravljenje prekiniti in se takoj posvetovati s svojim zdravnikom. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj zdravljenje z Betaferonom nadaljujete ali ne.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **Dojenje:**

Ni znano, ali se interferon beta-1b izloča v materino mleko. Ker pa so pri dojenih otrocih teoretično možne resne neželene reakcije na interferon beta-1b, se morate o tem pogovoriti s svojim zdravnikom in se odločiti, ali boste nehali dojiti ali uporabljati Betaferon.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o učinkih Betaferona na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bilo. Vendar, če ste dovzetni, bi z Betaferonom povezani neželeni učinki na osrednje živčevje lahko vplivali na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Betaferon:

Med neaktivnimi sestavinami Betaferona je majhna količina manitola (naravnega sladkorja) in humanega albumina (beljakovine). Če veste, da ste preobčutljivi za katero koli sestavino zdravila ali nanje postanete preobčutljivi, Betaferona ne smete uporabljati.

## 3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO BETAFERON

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

Pri jemanju uporabi zdravila Betaferon natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek je:

1,0 ml pripravljene raztopine Betaferona (glejte Dodatek) vsak drugi dan injicirate v podkožje (subkutano). Običajen odmerek ustreza 250 mikrogramom (8 milijonov i.e.) interferona beta-1b.

Na splošno je treba zdravljenje začeti z majhnim, 0,25-mililitrskim odmerkom (62,5 mikrogramov). Odmerek vam bodo nato počasi večali do končnega odmerka 1,0 ml (250 mikrogramov).

Odmerek je treba v štirih korakih povečati ob vsaki četrti injekciji (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Čas za povečanje odmerka se lahko spremeni glede na neželene učinke ob začetku zdravljenja. O tem bosta odločala skupaj z zdravnikom.

Če menite, da je učinek zdravila Betaferon premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Pred uporabo** je treba raztopino Betaferona za injiciranje pripraviti iz vial z Betaferonom in 1,2 ml tekočine iz napolnjene injekcijske brizge z vehiklom. To bodo naredili bodisi zdravnik ali njegovo osebje bodisi vi sami, potem ko se boste tega natančno in dovolj naučili in izurili.

**Za pomoč pri samoinjiciranju** Betaferona v **podkožje** (subkutano) je na koncu teh napotkov dodano podrobno navodilo za samoinjiciranje (glejte "Dodatek: Postopek samoinjiciranja"); to navodilo opisuje tudi pripravo raztopine Betaferona za injiciranje.

**Mesto injiciranja morate redno menjati.** Glejte tudi poglavje "Z Betaferonom bodite posebej previdni" in upoštevajte navodila "Menjava mest injiciranja" pri poglavju "Postopek samoinjiciranja" v dodatku k temu navodilu.

Betaferon injicirajte v podkožje vsak drugi dan.

**Trenutno ni znano, kako dolgo naj bi trajalo zdravljenje z Betaferonom.** Za bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo obstajajo podatki o spremljanju v kontroliranih kliničnih pogojih za obdobje do 5 let, za bolnike s sekundarno progresivno multiplo sklerozo za obdobje do 3 let. Pri recidivno-remitentni multipli sklerozi je dokazana učinkovitost zdravljenja za prvi dve leti. Razpoložljivi podatki o dodatnih treh letih se skladajo s trajno učinkovitostjo zdravljenja z Betaferonom v celotnem časovnem obdobju. Pri bolnikih z enim samim kliničnim dogodkom, ki nakazuje multiplo sklerozo, je bila učinkovitost dokazana za obdobje dveh let.

Trajanje zdravljenja boste določili skupaj z zdravnikom.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Betaferon, kot bi smeli:**

Uporaba odmerka Betaferona, ki je večkrat presegal odmerek, priporočen za zdravljenje multiple skleroze, ni imela smrtno nevarnih posledic.

Če po nesreči uporabite prevelik odmerek, se posvetujte z zdravnikom, ki vam je predpisal Betaferon. Poleg tega se morate s svojim zdravnikom posvetovati tudi v primeru, da si zdravilo pomotoma vbrizgate pre pogosto (npr. eno injekcijo na 24 ur namesto ene injekcije na 48 ur).

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Betaferon:**

Če zdravilo pozabite injicirati ob pravem času, ga uporabite, čim se spomnite. Naslednjo injekcijo dajte 48 ur pozneje.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Betaferon:**

Če si Betaferon pozabite vbrizgati ali ga ne hate uporabljati, ni pričakovati akutnih odtegnitvenih simptomov. Če ste prenehali ali želite prenehati zdravljenje, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

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

- a) Na začetku zdravljenja so neželeni učinki pogosti, a z nadaljevanjem zdravljenja praviloma izzvenijo. Najpogostejši neželeni učinki so gripi podobni simptomi (zvišana telesna temperatura, mrzlica, boleči sklepi, splošno slabo počutje, znojenje, glavobol ali bolečine v mišicah) in reakcije na mestu injiciranja. Na splošno se na začetku zdravljenja priporoča postopno povečanje odmerka, da bi povečali toleranco za Betaferon (glejte poglavje 3 "Kako uporabljati zdravilo Betaferon"). Bolezenske znake, podobne gripi, se lahko zmanjša z uporabo protivnetnih zdravil. Za dodatne informacije se posvetujte z zdravnikom.
- b) Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na poročilih iz kliničnih preskušanj z Betaferonom (*preglednica 1*) in poročilih o neželenih učinkih po začetku trženja zdravila (*preglednica 2*).

Na splošno so pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih raziskav večje kot iz obdobja po začetku trženja zdravila. To je mogoče pojasniti z dejstvom, da bolnike v kliničnih preskušanjih neposredno sprašujejo o takšnih neželenih učinkih, podatki iz obdobja po začetku trženja pa večinoma obsegajo spontano opisane učinke.

Izkušnje z Betaferonom so pri bolnikih z multiplo sklerozo omejene, zato je mogoče, da neželeni učinki, ki se pojavljajo zelo redko, še niso bili opaženi:

*Preglednica 1 (neželeni učinki, ki so se v kliničnih preskušanjih Betaferona pojavili zelo pogosto (z deležem  $\geq 10\%$ ) in v višjem odstotku kot pri placebo. Preglednica obsega tudi neželene učinke, ki se pojavljajo v manj kot 10 % primerov, a statistično značilno).*

### **Infekcijske in parazitske bolezni**

	vnetja, ognojek
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	znižanje števila belih krvnih celic, oteklost bezgavk
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zvišanje sladkorja v krvi
<b>Psihiatrične motnje</b>	depresija, tesnoba
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica, nespečnost, migrena otrplost ali občutek ščemenja (parestezija)
<b>Očesne bolezni</b>	vnetje očesne veznice, motnje vida
<b>Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta</b>	bolečine v ušesu
<b>Srčne bolezni</b>	razbijanje srca
<b>Žilne bolezni</b>	razširjenje žil, zvišan krvni tlak
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	vnetje zgornjih dihal, vnetje obnosnih votlin, kašelj (stopnjevanje), težko dihanje,
<b>Bolezni prebavil</b>	driska, zaprtje, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	prizadeto je lahko delovanje jeter, kar se kaže z zvišano ravnjo jetrnih encimov v krvi
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	prizadetost kože, izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	trde mišice, boleče mišice, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah
<b>Bolezni sečil</b>	zastoj seča, pojav beljakovin v seču, pogosto mokrenje, inkontinenca seča, nuja za mokrenje
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	

boleče mesečne krvavitve,  
menstruacijske motnje,  
močne maternične krvavitve zlasti v obdobju med eno menstruacijo in naslednjo,  
impotenca

#### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

reakcije na mestu aplikacije (vključno s pordelostjo, oteklostjo, razbarvanjem, vnetjem, bolečinami, preobčutljivostjo, glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni"),  
okvare kože in odmrtnje tkiva (nekroza) na mestu injiciranja (glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni"),  
zvišana telesna temperatura,  
gripi podobni simptomi,  
bolečine,  
bolečine v prsih,  
kopičenje tekočine v rokah, nogah ali obrazu,  
pomanjkanje ali izguba moči,  
mrzlica,  
potenje,  
splošno slabo počutje

*Preglednica 2: neželeni učinki, zabeleženi v obdobju po začetku trženja zdravila; razvrstitev pogostnosti:*

zelo pogosto: pomeni, da je verjetno, da bo ta učinek imelo 10 od 100 ljudi,  
pogosto: pomeni, da je verjetno, da bo ta učinek imelo od 1 do 10 od 100 ljudi,  
občasno: pomeni, da je verjetno, da bo ta učinek imelo od 1 do 10 od 1,000 ljudi,  
redko: pomeni, da je verjetno, da bo ta učinek imelo od 1 do 10 od 10,000 ljudi,  
zelo redko: pomeni, da je verjetno, da bo ta učinek imelo manj kot 1 od 10,000 ljudi.

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

občasno zmanjša se lahko število belih in rdečih krvnih celic, pa tudi število trombocitov (ki pomagajo pri strjevanju krvi).  
redko otekle bezgavke

#### **Bolezni imunskega sistema**

redko resne preobčutljivostne reakcije (takoj obvestite zdravnika, informacije o simptomih in potrebnih ukrepih so v poglavju "Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Betaferon")

#### **Bolezni endokrinega sistema**

redko nepravilno delovanje žleze ščitnice (čezmerno ali nezadostno nastajanje hormonov)

#### **Presnovne in prehranske motnje**

redko Zviša se lahko del maščob v krvi (trigliceridi) (glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni").  
Resna izguba teka, ki povzroči zmanjšanje telesne teže (anoreksija)

#### **Psihiatrične motnje**

občasno depresija (glejte "Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Betaferon")  
redko zmedenost,  
tesnoba,  
emocionalna labilnost,  
poskus samomora (glejte "Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Betaferon"),

#### **Bolezni živčevja**

redko konvulzije

**Srčne bolezni**

redko bolezen srčne mišice (kardiomiopatija, glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni"),  
hitrejši srčni utrip,  
razbijanje srca

**Žilne bolezni**

občasno zvišan krvni tlak

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

redko bronhospazem, težko dihanje

**Bolezni prebavil**

občasno slabost,  
bruhanje

redko pankreatitis (glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni")

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

občasno prizadeto je lahko delovanje jeter, kar se kaže z zvišano ravno jetrnih encimov v krvi

redko lahko se zviša raven določenega jetrnega encima (gama GT) in rdeče-rumenega pigmenta (bilirubina), ki ju proizvajajo jetra,  
hepatitis

**Bolezni kože in podkožja**

občasno dvignjeni in otekli, ponavadi srbeči predeli na koži ali sluznicah (koprivnica),  
izpuščaj,  
srbenje,  
izpadanje las

redko razbarvanje kože

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

občasno boleče mišice  
trde mišice

**Motnje reprodukcije in dojk**

redko menstruacijske motnje

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

zelo pogosto\* gripi podobni simptomi,  
mrzlica,  
zvišana telesna temperatura,  
reakcije na mestu aplikacije (glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni"),  
vnetje na mestu injiciranja,  
bolečine na mestu injiciranja

pogosto\* okvare kože in odmrtje tkiva (nekroza) na mestu aplikacije (glejte "Z Betaferonom bodite posebej previdni")

redko bolečine v prsih,  
splošno slabo počutje,  
potenje

**Preiskave**

redko zmanjšanje telesne teže

*\*pogostnosti na temelju kliničnih preskušanj*

- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

**5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA BETAFERON**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte!

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne uporabljate zdravila Betaferon, če ste opazili delce ali, če je razbarvano.

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

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Betaferon:

- **Zdravilna učinkovina je** interferon beta-1b s koncentracijo 250 mikrogramov na 1 mililiter po rekonstituciji
- **Pomožne snovi so**
  - v prašku: manitol in humani albumin
  - vehiklu: raztopina natrijevega klorida (0,54 %)

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

Vehikel zdravila Betaferon je na voljo v 1,2-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), vsebuje pa 1,2 ml raztopine natrijevega klorida s koncentracijo 5,4 mg/ml.

### Kako je videti zdravilo Betaferon in vsebina pakiranja:

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

Betaferon na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo:

- vial interferona beta-1b in 5 napolnjenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida) ali
- 15 vial interferona beta-1b in 15 napolnjenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo vehikel (raztopina natrijevega klorida)

### Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec:

Schering AG, D-13342 Berlin, Nemčija

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

<b>België/Belgique/Belgien</b>	N.V. Schering S.A.	Tel. + 32 2-712 85 00
<b>Česká republika</b>	Schering s.r.o. – člen koncernu	Tel: +420 2 71 73 0 6 61
<b>Danmark</b>	Schering A/S	Tel.+ 45 43 29 09 99
<b>Deutschland</b>	Schering Deutschland GmbH	Tel. +49 800-238 23 37
<b>Eesti</b>	UABSchering Eesti filiaal	Tel. +37 26-55 85 65
<b>Ελλάδα</b>	Schering Ελλάς A.E.	τηλ. +30 210-28 97 800
<b>España.</b>	Schering España S.A	Tel. + 34 902 11 11 68
<b>France</b>	Schering S.A.	Tel. +33 3 - 20 20 80 80
<b>Ireland</b>	HE Clissmann	Tel.+353 1 2999313
<b>Ísland</b>	Icepharma	Tel: + 354 530 7100
<b>Italia</b>	Schering SpA	Tel. +39 02 21 65 1
<b>Κύπρος</b>	A. Potamitis Medicare Ltd.	Τηλ: +357 22 31 36 11
<b>Latvija</b>	Schering UAB pārstāvniecība Latvijā	Tel.: +37 17 84 55 63
<b>Lietuva</b>	UAB “Schering”	Tel.: +37 5 23 36 868
<b>Luxembourg/Luxemburg</b>	see <b>België/Belgique/Belgien</b> : N.V. Schering S.A.	Tel. +32 2-712 85 00
<b>Magyarország</b>	Schering KFT	Tel. +36 1 45 38 010
<b>Malta.</b>	Alfred Gera & Sons Ltd	Tel. +35 621 44 62 05
<b>Nederland</b>	Schering Nederland B.V.	Tel. +31 294 46 24 24
<b>Norge</b>	Schering Norge AS	Tlf: + 47 67 59 20 00
<b>Österreich</b>	Schering Austria GmbH	Tel. +43 1 970 37
<b>Polska</b>	Schering Polska Sp. z o.o.	Tel. +48 22 - 645 13 00
<b>Portugal</b>	Schering Lusitana Lda.	Tel. +351 21 926 99 00
<b>Slovenija</b>	Schering AG Berlin, Podružnica za Slovenijo	Tel. +38 61-300 10 50
<b>Slovenská republika</b>	Schering Slovakia s.r.o.	Tel. +421 2-54 41 03 17
<b>Suomi/Finland</b>	Schering Oy	Puh./Tel.: +358 9-708 811
<b>Sverige</b>	Schering Nordiska AB	Tel. + 46 8 728 42 00
<b>United Kingdom</b>	Schering Health Care Ltd.	Tel.: +44 845 609 6767

**Navodilo je bilo odobreno**

## **Dodatek: POSTOPEK SAMOINJICIRANJA**

Naslednja navodila pojasnjujejo, kako Betaferon pripravite za uporabo in kako si ga sami vbrizgate. Navodila natančno preberite in jim sledite korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili postopka in načina samoinjiciranja in vam pomagali pri njegovem učenju. Ne poskušajte si zdravila dajati sami, če niste povsem prepričani, da razumete vse zahteve za pripravo raztopine za injiciranje in njeno samoinjiciranje.

Navodila obsegajo naslednje korake:

- A. Priprava na samoinjiciranje
- B. Injiciranje potrebne količine vehikla (1,2 ml) v vialo Betaferona
- C. Izvlek potrebne količine raztopine za injiciranje (1,0 ml) v brizgo
- D. Izbira in priprava mesta injiciranja in vbrizganje raztopine Betaferona (1,0 ml) v podkožje (subkutano)

### **A. Priprava na samoinjiciranje**

1. Preden začnete, pripravite vse, kar potrebujete.

Potrebovali boste:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom za Betaferon (0,54 % raztopina natrijevega klorida)
  - vialo Betaferona
  - iglo številka 21
  - iglo številka 27
  - alkoholne lističe
  - zložence (vata ali gaza)
  - posodo za odstranjevanje (vsebnik za odrabljene brizge in igle)
2. Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
  3. Odstranite zaščitni pokrovček z vialo Betaferona
  4. Z alkoholnim lističem očistite vrh vialo Betaferona – potegnite le v eni smeri.

OPOMBA: Pustite listič na vrhu vialo, dokler niste pripravljeni, da jo uporabite.

### **B. Vbrizganje potrebne količine vehikla (1,2 ml) v vialo Betaferona**

OPOMBA: Vzemite vialo Betaferona in zavržite alkoholni listič, ki je na njej.

1. Oprite roke na trdno podlago in vzemite napolnjeno brizgo z vehiklom iz ovitka. S potegom odstranite pokrovček z vrha napolnjene brizge. Pazite, da se ne dotaknete odkritega vrha brizge. Ne pritiskajte bata.
2. Vzemite iglo številka 21 iz njenega ovitka in jo čvrsto namestite na vrh (konico) brizge. Odstranite zaščitno pokrivalo igle. Ne dotikajte se igle.
3. Stekleničko Betaferona držite na trdni podlagi in iglo brizge (ki vsebuje 1,2 ml tekočine) počasi zabodite skozi zamašek stekleničke, dokler ga povsem ne prebodete.
4. Bat počasi potiskajte navzdol, iglo pa usmerite v stransko steno vialo, da bo tekočina tekla po steni navzdol (če vbrizgate topilo naravnost v prašek, boste povzročili premočno penjenje).
5. Poskrbite, da igla sama ne pride v stik s praškom ali nastalo raztopino.
6. Ko ste topilo iz brizge v celoti vbrizgali v vialo Betaferona, primite vialo med palec, kazalec in sredinec; igla in brizga naj vam ležita na dlani.
7. Obzirno obračajte dlan, da se bo beli prašek Betaferona povsem raztopil. **NE PRETRESAJTE!**
8. Raztopino natančno preglejte (biti mora bistra).

OPOMBA: Če so v mešanici delci ali je obarvana, jo zavržite in začnite znova.

### **C. Izvlek potrebne količine raztopine za injiciranje (1,0 ml) v brizgo.**

OPOMBA: Preden izvlečete pripravljeno tekočino, potisnite bat do konca v brizgo, da boste iztisnili ves zrak, ki je morda ostal v brizgi.

1. Rahlo nagnite vialo Betaferona in poskrbite, da bo konica igle na najnižji točki viala.
- OPOMBA: Konica igle mora biti v tekočini.
2. Bat povlecite ven, da boste v brizgo potegnili tekočino do oznake 1,0 ml.
3. Obrnite vialo tako, da bo stala na glavi in držite brizgo z iglo obrnjeno navzgor.
4. Rahlo frcajte brizgo, dokler se morebitni zračni mehurčki ne dvignejo na vrh njenega valja.
5. Bat previdno potisnite noter toliko, da boste skozi iglo iztisnili samo zrak.
6. Snemite brizgo z igle. Iglo pustite zabodeno v viali.
7. Položite brizgo (brez igle) na podlago. Pazite, da se vrh (konica) brizge ne dotakne površine.
8. Vzemite iglo številka 27, vzemite jo iz ovitka in jo trdno namestite na vrh (konico) brizge.
9. Zavržite vialo in neporabljeni del raztopine z iglo vred v posodo za odstranjevanje.

OPOMBA: Zdravilo je treba vbrizgati takoj po pripravi (če morate vbrizganje odložiti, raztopino shranite v hladilniku in jo uporabite najpozneje v 3 urah). Ne zamrzujte.

### **D. Izbira in priprava mesta injiciranja in vbrizganje raztopine Betaferona (1,0 ml) v podkožje (subkutano)**

1. Izberite mesto injiciranja. Brizgo lahko primete kot svinčnik ali puščico za pikado. Za injiciranje vsakokrat uporabite drug predel (glejte »Menjava injekcijskih mest«). Mesta injiciranja morajo biti na naslednjih predelih:
  - nadlakteh (zadnjem zgornjem delu),
  - trebuhu (razen okrog popka in pasu),
  - zadnjici,
  - stegnih (sprednjih in stranskih delih razen dimelj in kolen).

OPOMBA: Ne uporabljajte predelov, na katerih čutite zatrdline, bulice, čvrste vozličke ali so boleči. Ne uporabljajte predelov, na katerih je koža razbarvana, vdrtá, pokrita s krastami ali ranjena. O vseh takšnih ali drugih neobičajnih spremembah, ki jih najdete, se posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

2. Z alkoholnim lističem očistite kožo na mestu injiciranja; pustite, da se koža posuši.
3. Zavržite listič v posodo za odstranjevanje.
4. Vzemite brizgo z nameščeno iglo številka 27. Z igle odstranite zaščitno pokrivalo. Pazite, da se ne dotaknete igle.
5. Kožo okrog mesta injiciranja rahlo stisnite (da jo nekoliko dvignete).
6. Medtem ko zapestje sloni na koži ob mestu aplikacije, s hitrim, odločnim gibom zabodite iglo naravnost v kožo pod kotom 90°.
7. Vbrizgajte raztopino s počasnim, enakomernim potiskanjem (potisnite bat vse do konca, dokler brizga ni prazna).
8. Na mesto injiciranja pritisnite zloženec. Izvlecite iglo iz kože.
9. Nežno pomasirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali kosom gaze.
10. Zavržite brizgo in iglo v posodo za odstranjevanje.

#### **Mesto injiciranja**

##### ***Izbira mesta injiciranja***

Betaferon (interferon beta-1b) je treba vbrizgavati v podkožje (subkutano). Najprimernejša mesta za injiciranje so voljni in mehki (ohlapni) predeli kože, proč od sklepov, živcev, kosti in drugih pomembnih delov.

Vsak dan zdravljenja lahko izberete mesto injiciranja med označenimi na diagramih. Pametno je, da mesto injiciranja izberete vnaprej, preden pripravite brizgo.

Če kakšna mesta sami težko dosežete, prosite za pomoč osebo, ki vam pomaga (ali nekoga, ki se je naučil dajanja injekcij).

### ***Menjava mest injiciranja***

Za vsako vbrizganje je treba izbrati drugo mesto injiciranja; vsakokratno menjavanje mest namreč predelom omogoči, da si opomorejo, in pomaga preprečiti okužbo. Pametno je, da se za mesto injiciranja odločite vnaprej, preden pripravite brizgo. Razpored na diagramu vam bo pomagal ustrezno menjavati mesta. Če npr. prvo injekcijo daste v desno stran trebuha, izberite za drugo injekcijo levo stran, potem se za tretjo preselite na desno stegno in tako naprej po diagramu, dokler ne uporabite na telesu toliko primernih mest, kot je mogoče. Zapisujte si, kam in kdaj ste si nazadnje dali injekcijo. Ena možnost za vodenje takšne evidence je beleženje na priloženo kartico o uporabi zdravila.

Če boste upoštevali takšen časovni razpored, se boste na prvi predel (npr. na desno stran trebuha) vrnili po 8 injekcijah (16 dneh). Kot kaže diagram, ob vrnitvi na določen predel ne smete uporabiti istega mesta kot za prvo injekcijo, temveč tisti del, ki je najbolj oddaljen. Če postanejo vsi predeli občutljivi ali boleči, se z zdravnikom posvetujte o izbiri drugih mest aplikacije.

## **BETAFERON**

### ***Kartica o uporabi zdravila***

#### ***Navodilo za vodenje evidence o zdravljenju***

V koledar na hrbtni strani vpisujte datume; začnite z datumom naslednje injekcije (upoštevajte označene dneve na vrhu stolpcev).

Obkrožite vsak drugi dan, začnši s prvim dnevom zdravljenja (ali zadnjo prejšnjo injekcijo).

#### ***Na vsak obkroženi dan:***

Izberite mesto aplikacije (glejte diagrama na hrbtni strani) na različnih predelih. (Če ste že uporabljali Betaferon, začnite s predelom, ki ga zadnja 2 tedna niste uporabili.)

Ko se vrnete na predel, s katerim ste začeli, na njem uporabite drugo mesto (tisto, ki je najbolj oddaljeno od mesta, uporabljenega pred 16 dnevi).

Po injekciji v okvirček na diagramu (na hrbtni strani), ki ustreza tistemu mestu injiciranja, vpišite datum.

(Ko je kartica o uporabi zdravila porabljena, začnite z novo in uporabite isti postopek.)

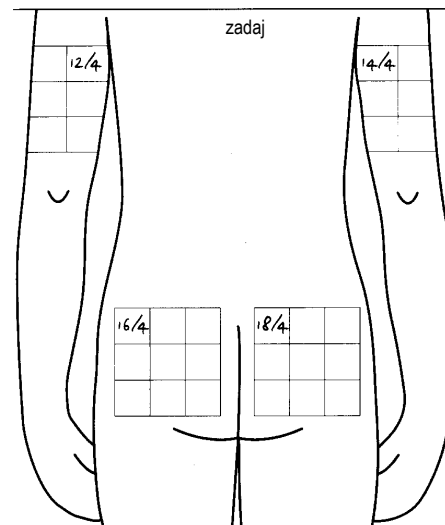
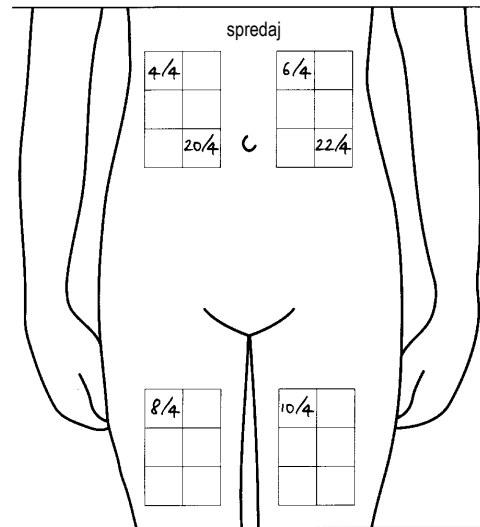
mesec: *April* leto: 1995

PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB	NED
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

	4/4	5/4	6/4	7/4	8/4	9/4
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----

10/4	11/4	12/4	13/4	14/4	15/4	16/4
------	------	------	------	------	------	------

17/4	18/4	19/4	20/4	21/4	22/4	23/4
------	------	------	------	------	------	------



evidenca datumov injiciranja:

Imesec:						leto:
PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB	NEĐ

evidenca injekcijskih mest:

