

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rekombinantní interferonum beta-1b* 250 mikrogramů (8 milionů IU) v 1 ml naředěného roztoku

Betaferon obsahuje 300 mikrogramů (9,6 milionů IU) rekombinantního interferonu beta-1b v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Sterilní bílý až špinavě bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Betaferon je určen pro léčbu

- pacientů s jedinou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, která byla natolik závažná, že k léčbě bylo nutno podat intravenózně kortikoidy. U těchto pacientů byla vyloučena jiná možná diagnóza a bylo u nich stanoveno vysoké riziko klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1).
- pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy se dvěma nebo více relapsy v posledních dvou letech.
- pacientů se sekundárně progresivní formou roztroušené sklerózy, u aktivního onemocnění projevujícího se relapsy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Betaferonem musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou tohoto onemocnění.

Dospělí:

Doporučená dávka Betaferonu je 250 mikrogramů (8 milionů IU) obsažená v 1 ml rekonstituovaného roztoku (viz. bod 6.6) aplikovaná subkutánně obden.

Děti a dospívající:

Žádné formální klinické nebo farmakokinetické studie nebyly u dětí nebo dospívajících provedeny. Avšak omezená publikovaná data naznačují, že bezpečnostní profil u dospívajících ve věku od 12 do 16 let dostávajících obden dávku 8 milionů IU Betaferonu subkutánně je podobný jako u dospělých lidí. Nejsou žádné informace o podávání Betaferonu dětem ve věku do 12 let, a proto by Betaferon neměl být u této skupiny pacientů používán.

* vyrobený genetickým inženýrstvím z kmene Escherichia coli

Všeobecně se na začátku léčby doporučuje titrace dávky.

Pacient by měl začít dávkou 62,5 mikrogramů (0,25 ml) subkutánně obden a dávka by se měla pomalu zvyšovat do 250 mikrogramů (1,0 ml) obden (viz tabulka A). Dobu titrace lze upravit, pokud dojde k jakémukoliv významnému nežádoucímu účinku. Pro dosažení adekvátní účinnosti by se mělo dosáhnout dávky 250 mikrogramů (1,0 ml) obden.

Tabulka A: Harmonogram pro titraci dávky*

Den léčby	Dávka	Objem
1, 3, 5	62,5 mikrogramu	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramu	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramu	0,75 ml
19, 21, 23 a následující	250 mikrogramu	1,0 ml

*Dobu titrace lze upravit, jestliže se vyskytne jakýkoliv závažný nežádoucí účinek.

Optimální dávka nebyla ještě zcela určena.

V současné době není známo, jak dlouho by měl být pacient léčen. Existují data z 5ti letého klinicky kontrovaného sledování u pacientů s relaps - remitentní RS a z 3 letého klinicky kontrovaného sledování u pacientů se sekundárně progresivní RS. Účinnost léčby byla prokázána po dobu prvních dvou let u pacientů s relaps - remitentní RS. Dostupná data z léčby v dalších třech letech podporují dostatečnou léčebnou účinnost Betaferonu po celou dobu sledování.

U pacientů s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu se progrese do klinicky definitivní roztroušené sklerózy výrazně prodloužila na dobu až pěti let.

Léčba se nedoporučuje u pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy, kteří prodělali méně než 2 relapsy během posledních dvou let, nebo u pacientů se sekundárně progresivní formou, jejichž onemocnění nebylo aktivní v předchozích dvou letech. O déletrvající léčbě musí v individuálních případech rozhodnout lékař.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v EDSS po dobu 6 měsíců, nebo jestliže během jednoho roku i přes léčbu Betaferonem je nezbytné nejméně třikrát aplikovat léčbu ACTH nebo kortikosteroidy, léčba Betaferonem by měla být ukončena.

4.3 Kontraindikace

- Zahájení léčby v těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení)
- Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersensitivitu na přirozený či rekombinantní interferon beta, na lidský albumin nebo na některou pomocnou látku.
- Pacienti trpící závažnou depresivní poruchou a/nebo suicidálními myšlenkami (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.8 Nežádoucí účinky).
- Pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poruchy imunitního systému

Podávání cytokinů pacientům s již dříve existující monoklonální gamapatií bylo spojeno s rozvojem syndromu systémového kapilárního průsaku s příznaky podobnými šoku a majícímu za následek smrt.

Gastrointestinální poruchy

Ve vzácných případech byla při užívání Betaferonu pozorována pankreatitida, často spojená s hypertriacylglycerolemií.

Poruchy nervového systému

Betaferon by měl být podáván s opatrností pacientům, kteří trpěli dříve nebo trpí nyní depresivními poruchami, zvláště těm, u kterých se již projevily suicidální myšlenky (viz bod 4.3). Je známo, že deprese a suicidální myšlenky se vyskytují se zvýšenou frekvencí u pacientů trpících roztroušenou sklerózou a ve spojitosti s použitím interferonů. Pacienty, kteří jsou léčeni Betaferonem, je třeba upozornit, že musí okamžitě hlásit svému lékaři jakékoliv známky deprese nebo suicidálních myšlenek. Pacienty trpící depresí je třeba během léčby Betaferonem pečlivě sledovat a náležitě léčit. Případné přerušení léčby Betaferonem by mělo být zváženo (viz také bod 4.3 a bod 4.8).

Betaferon by měl být podáván s opatrností pacientům, kteří mají v anamnéze záchvaty křečí, a těm, kteří užívají antiepileptickou léčbu, zvláště jestliže jejich nemoc není antiepileptiky adekvátně kontrolována (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Tento přípravek obsahuje lidský albumin, a proto představuje možné riziko přenosu virových onemocnění. Riziko přenosu Creutzfeld-Jacobovy nemoci (CJD) nemůže být vyloučeno.

Laboratorní vyšetření

Doporučuje se pravidelně provádět funkční vyšetření štítné žlázy u pacientů s dysfunkcí štítné žlázy v anamnéze nebo pokud existuje klinická indikace.

K běžně požadovanému laboratornímu vyšetření u pacientů s roztroušenou sklerózou se doporučuje provést kompletní rozbor krve a stanovení diferenciálního počtu bílých krvinek, stanovení krevních destiček, chemického složení krve, včetně jaterních testů (např. AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT), před zahájením léčby Betaferonem a v pravidelných intervalech po zahájení léčby, následně pak v pravidelných intervalech po vymizení klinických příznaků.

U pacientů s anémií, trombocytopenií, leukopenií (samostatnou nebo v jakékoliv kombinaci) je nezbytné intenzivnější sledování celkového počtu krvinek s diferenciálním počtem bílých krvinek a počtu destiček. U pacientů, u nichž dojde ke vzniku neutropenie, by sledování mělo být přísnější kvůli riziku horečky či infekce. Byly hlášeny případy trombocytopenie s výrazným poklesem počtu krevních destiček.

Poruchy jater a žlučových cest

V klinických studiích se u pacientů léčených Betaferonem velmi často vyskytlo asymptomatické zvýšení sérových transamináz, ve většině případů bylo mírné a přechodné. Jako u jiných interferonů beta, bylo u pacientů užívajících Betaferon vzácně uváděno závažné poškození jater, včetně případů jaterního selhání. Nejzávažnější případy se vyskytovaly často u pacientů, kteří byli vystaveni jiným lékům a látkám se známou spojitostí s hepatotoxicitou nebo v přítomnosti chorobných stavů (např. metastazující maligní onemocnění, závažná infekce a seps, abusus alkoholu).

U pacientů by měly být sledovány známky jaterního poškození. Zvýšení sérových transamináz je důvodem k pečlivému monitorování a vyšetření. Je-li zvýšení hladin signifikantní nebo je-li spojeno s klinickými příznaky, jako je například žloutenka, mělo by se zvážit přerušení léčby Betaferonem. Nejsou-li klinické projevy poškození jater, lze po úpravě hladin jaterních enzymů zvážit obnovení terapie při řádném průběžném sledování jaterních funkcí.

Poruchy ledvin a močových cest

Při podávání Betaferonu je třeba zachovávat opatrnost a pečlivě sledovat pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin.

Srdeční poruchy

Také při podávání přípravku Betaferon pacientům, kteří mají preexistující srdeční onemocnění, je třeba opatrnosti. Pacienti s již existujícím signifikantním srdečním onemocněním, například s kongestivním srdečním selháváním, s onemocněním koronárních artérií nebo s arytmií, by měli být sledováni z hlediska případného zhoršení jejich kardiálních funkcí, zejména při zahájení léčby Betaferonem.

I když Betaferon nemá žádnou známou přímo působící kardiální toxicitu, příznaky syndromu připomínajícího chřipku spojované s beta interferony mohou být stresujícím faktorem u pacientů s již dříve existujícím signifikantním kardiálním onemocněním. Po uvedení na trh byly velmi vzácně popsány případy zhoršení kardiálních funkcí u pacientů s již dříve existujícím srdečním onemocněním, které byly dočasně spojeny se zahájením léčby Betaferonem.

Vzácně byly hlášeny případy kardiomyopatie: dojde-li k jejímu výskytu a existuje-li podezření na souvislost s Betaferonem, léčba by měla být ukončena.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Mohou se objevit závažné hypersenzitivní reakce (vzácné, ale závažné akutní reakce, jako například bronchospasmus, anafylaxe a kopřivka). Pokud jsou reakce závažné, léčba Betaferonem by měla být přerušena a měl by být zahájen odpovídající lékařský zásah.

U pacientů léčených Betaferonem (viz bod 4.8) byla hlášena nekróza v místě vpichu injekce. Může být rozsáhlá a může postihnout i svalové fascie společně s tukovou tkání, a proto může způsobit vznik jizvy. Někdy je třeba odstranit mrtvou tkáň z rány, méně často je nutné provést transplantaci kožního štěpu. Zhojení může trvat až 6 měsíců.

Jestliže u pacienta dojde k jakémukoliv porušení kůže, které může být spojeno například s otokem či vytékáním tekutiny z místa vpichu, pacient by měl být poučen, aby o tom informoval svého lékaře předtím, než bude v injekčním podávání Betaferonu pokračovat.

Má-li pacient vícečetné léze, léčba Betaferonem by měla být přerušena, dokud nedojde ke zhojení. Pacient s jednou lézí může pokračovat v léčbě Betaferonem v případě, že nekróza není příliš rozsáhlá, protože u některých pacientů došlo ke zhojení nekrózy v místě vpichu i bez přerušování léčby Betaferonem.

Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu injekce je třeba upozornit pacienty na to, aby:

- používali aseptickou injekční techniku,
- obměňovali místa injekčního vpichu po každé dávce.

Výskyt reakcí v místě vpichu může být snížen při použití autoinjektoru. V pilotní studii pacientů s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu byl u většiny pacientů použit autoinjektor. Reakce v místě vpichu stejně jako nekrózy v místě vpichu byly pozorovány méně často v této studii než v jiných pilotních studiích.

Postup při aplikaci samotným pacientem je třeba pravidelně kontrolovat, zvláště pokud se vyskytnou reakce v místě vpichu.

Imunogenita

Jako u všech terapeutických proteinů, i v tomto případě existuje možnost imunogenity. Vzorky séra v kontrolovaných klinických studiích byly odebírány každé 3 měsíce ke sledování vývoje protilátek proti Betaferonu.

V různých kontrolovaných klinických studiích s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou a sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou došlo u 23 % až 41 % pacientů ke vzniku sérové neutralizační aktivity proti interferonu beta-1b potvrzené nálezem nejméně dvou po sobě následujících pozitivních titrů; u 43 % až 55 % těchto pacientů došlo ke konverzi na stabilní negativní stav protilátek (na základě dvou po sobě jdoucích negativních titrů) během následujícího období sledování příslušných studií.

Rozvoj neutralizační aktivity v těchto studiích je spojen se snížením účinnosti jen s ohledem na množství relapsů. Některé analýzy naznačují, že tento efekt může být vyšší u pacientů s vyšším titrem neutralizační aktivity.

Ve studii s pacienty s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu byla pozorována neutralizační aktivita, měřená každých 6 měsíců, alespoň jedenkrát u 32 % (89) pacientů léčených okamžitě Betaferonem; z nich se 60 % (53) vrátilo do negativního stavu, jak vyplynulo z posledního dostupného hodnocení za období 5 let. Během této doby byl rozvoj neutralizační aktivity spojen s výrazným nárůstem nových aktivních lézí a objemu T2 lézí, měřených pomocí magnetické rezonance. Nicméně se předpokládá, že tato skutečnost není spojena se snížením klinické účinnosti (měřeno dobou do vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS), dobou do potvrzení progresu EDSS a počtem relapsů).

S rozvojem neutralizační aktivity nebyly spojeny žádné nové nežádoucí účinky.

In vitro byla prokázána zkřížená interakce mezi Betaferonem a přirozeným interferonem beta. Toto testování však neproběhlo *in vivo* a jeho klinický význam je nejistý. Údaje získané od pacientů, u kterých došlo k rozvoji neutralizační aktivity a kteří dokončili léčbu Betaferonem, jsou nepříliš četné a neprůkazné.

Rozhodnutí v léčbě pokračovat nebo ji ukončit by mělo být založeno na všech aspektech stavu onemocnění pacienta spíše než na samotném stavu neutralizační aktivity.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Účinek podávání 250 mikrogramů (8 milionů IU) Betaferonu každý druhý den pacientům s roztroušenou sklerózou na jejich lékový metabolismus je neznámý. Léčba kortikosteroidy nebo ACTH během relapsů po dobu až 28 dnů byla pacienty léčenými Betaferonem dobře tolerována.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností u pacientů s roztroušenou sklerózou, léčba Betaferonem probíhající současně s podáváním jiných imunomodulancií než kortikosteroidů nebo ACTH se nedoporučuje.

Interferony snižují u lidí i zvířat aktivitu enzymů závislých na jaterním cytochromu P450. Je třeba velké opatrnosti, je-li Betaferon podáván v kombinaci s léky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika. Velké opatrnosti je třeba také při současné léčbě léky ovlivňujícími hematopoetický systém.

Nebyly prováděny žádné interakční studie s antiepileptiky.

4.6 Těhotenství a kojení

- Těhotenství

O užívání Betaferonu v těhotenství existují pouze omezené informace. Dostupné údaje naznačují možné zvýšení rizika spontánních potratů. Začínat léčbu v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou kontracepční metodu. Pokud pacientka léčená Betaferonem během léčby otěhotní, nebo zamýšlí otěhotnět, musí být informována o možném riziku a mělo by být zváženo ukončení léčby (viz bod 5.3). U pacientek s velkým počtem relapsů před začátkem léčby by mělo být zváženo riziko závažných relapsů po přerušení léčby z důvodu těhotenství oproti možnému riziku spontánního potratu.

- Kojení

Není známo, je-li interferon beta-1b vylučován do mateřského mléka u lidí. Vzhledem k nebezpečí závažných nežádoucích reakcí na Betaferon u kojených dětí je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo léčbu Betaferonem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém spojené s užíváním Betaferonu by mohly u vnímavých pacientů ovlivnit schopnost řídit a používat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- a) Na začátku léčby je výskyt nežádoucích účinků častý, ale obecně se s další léčbou zmírňují. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky je komplex příznaků podobných chřipce (horečka, mrazení, bolest kloubů, malátnost, pocení, bolest hlavy nebo bolest svalů), což je hlavně způsobeno farmakologickými účinky léčivého přípravku a reakcí v místě podání injekce. Reakce v místě vpichu injekce se po podání Betaferonu vyskytly často. Zarudnutí, otok, zblednutí, zánět, bolest, hypersenzitivita, nekróza a nespecifické reakce byly signifikantně spojeny s léčbou Betaferonem v dávce 250 mikrogramů (8 milionů IU).

Obecně se doporučuje titrace dávky na počátku léčby, aby se zvýšila snášenlivost Betaferonu (viz bod 4.2). Symptomy připomínající chřipku mohou být rovněž sníženy podáním nesteroidních protizánětlivých léčiv. Incidence výskytu reakcí v místě aplikace injekce může být snížena při použití autoinjektoru.

- b) Následující výčet nežádoucích účinků je založen na hlášeních z klinických studií s Betaferonem (*Tabulka 1, nežádoucí příhody a laboratorní abnormality s incidencí $\geq 10\%$ a jim odpovídající procenta v placebo skupině, významně signifikantní nežádoucí účinky $< 10\%$) a na hlášeních po zavedení přípravku na trh (*Tabulka 2; četnosti hlášení jsou hodnoceny jako velmi časté ($\geq 1/10$, časté - $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté - $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$). Zkušenosti s Betaferonem u pacientů s roztroušenou sklerózou jsou omezené, proto nežádoucí účinky, které se objevují velmi vzácně, nemusely ještě vůbec být zaznamenány:**

Tabulka 1 (nežádoucí příhody a laboratorní abnormality s incidencí $\geq 10\%$ a odpovídající procenta při použití placeba; nežádoucí účinky s významnou asociací $< 10\%$)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) [#]	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Infekce a zamoření				
Infekce	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Absces	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Poruchy krve a lymfatického systému				
Snížený počet lymfocytů $<1500/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
Snížený celkový počet neutrofilů. $<1500/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$ * \circ	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
Snížený počet leukocytů celkem $<3000/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
Lymfadenopatie	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
Poruchy metabolismu a výživy				
Snížená hladina glukózy v krvi ($< 55 \text{ mg/dl}$) ^x	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Psychiatrické poruchy				
Deprese	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
Úzkost	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy ^A	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
Závrať	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
Nespavost	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
Migréna	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
Parestézie	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Poruchy oka				
Konjunktivitis	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
Poruchy vidění ^A	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
Bolest uší	0 % (1 %)	$<1\%$ (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Srdeční poruchy				
Palpitace *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Cévní poruchy				
Vazodilatace	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
Hypertenze ^o	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Infekce horních cest dýchacích	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
Sinusitis	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
Zhoršení kašle	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) #	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Dyspnoe *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
Zácpa	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
Nauzea	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
Zvracení [^]	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
Bolest břicha ^o	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená alaninaminotransferáza (SGPT>5 násobek výchozí hodnoty) ^{x^Λ*o}	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
Zvýšená aspartátaminotransferáza (SGOT>5 násobek výchozí hodnoty) ^{x^Λ*o}	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Kožní poruchy	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
Vyrážka ^{^o}	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Hypertonie ^o	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
Myalgie ^{*o}	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
Myasténie	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
Bolest zad	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
Bolest končetin	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
Poruchy ledvin a močových cest				
Retence moče	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	-
Pozitivní nález proteinů v moči (>1+) ^x	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
Časté močení	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
Inkontinence	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
Urgentní močení	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Poruchy reprodukčního systému a prsů				
Dysmenorea	2 % (0 %)	<1 % (<1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
Menstruační poruchy *	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
Metroragie	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
Impotence	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Reakce v místě aplikace (různého druhu) ^{^*o§}	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
Nekróza v místě aplikace ^o	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) [#]	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Chřipce podobné příznaky ^{&} ^{^ * °}	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
Horečka ^{^, * °}	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
Bolest	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
Bolest na hrudi [°]	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
Periferní edém	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
Asténie *	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
Mrazení ^{^* °}	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
Pocení *	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
Slabost *	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

^x Laboratorní abnormalita
[^] Signifikantně spojeno s léčbou Betaferonem u pacientů s první příhodou připomínající SM, p<0,05
* Signifikantně spojené s léčbou Betaferonem pro relaps-remitentní SM, p < 0,05
[°] Signifikantně spojené s léčbou Betaferonem pro sekundárně progresivní SM, p < 0,05
[§] Reakce v místě vpichu (různého druhu) zahrnují všechny nežádoucí příhody, které se vyskytly v místě podání, tj. následující stavy: krvácení v místě aplikace, hypersensitivita v místě aplikace, zánět v místě aplikace, nahromadění látky v místě aplikace, nekróza v místě aplikace, bolest v místě aplikace, reakce v místě aplikace, edém v místě aplikace a atrofie v místě aplikace
[&] „Chřipce podobné příznaky“ označují chřipkový syndrom a/nebo kombinaci nejméně dvou následujících nežádoucích příhod: mrazení, myalgie, slabost, pocení.
[#] Během trvání další fáze (follow-up) studie BENEFIT nebyla pozorována žádná změna v potvrzeném profilu rizika přípravku Betaferon.

Pro popis určitých reakcí a souvisejících stavů se používá nejvhodnější termín dle MedDRA a jeho synonyma.

Tabulka 2 (četnost hlášení (velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$) založená na spontánních hlášeních nežádoucích účinků).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie Trombocytopenie Leukopenie	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy				Hyperthyreoidismus Hypothyreoidismus Porucha štítné žlázy
Poruchy metabolismu a výživy				Zvýšení triglyceridů v krvi Anorexie
Psychiatrické poruchy			Deprese (viz také bod 4.4)	Zmatenost Úzkost Emocionální labilita Suicidální pokusy (viz také bod 4.4.)
Poruchy nervového systému				Křeče
Srdeční poruchy				Kardiomyopatie Tachykardie Palpitace
Cévní poruchy			Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Bronchospasmus Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy			Zvracení Nauzea	Pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená alaninaminotransferáza, Zvýšená aspartátaminotransferáza	Zvýšený bilirubin v krvi, Zvýšená gama - glutamyltransferáza Hepatitis
Poruchy kůže a podkoží tkáně			Kopřivka Vyrážka Pruritus Alopecie	Změna barvy kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie Hypertonie	
Poruchy reprodukčního systému a prsů				Menstruační poruchy

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Symptomy podobné chřipce* Mrazení* Horečka* Reakce v místě aplikace* Zánět v místě aplikace* Bolest v místě aplikace*	Nekróza v místě aplikace*		Bolest na hrudi Celková nevolnost Pocení
Vícenásobná vyšetření				Snížení tělesné hmotnosti
<i>*frekvence založené na pozorování v klinických studiích</i>				

Pro popis určitých reakcí a souvisejících stavů se používá nejvhodnější termín dle MedDRA a jeho synonyma.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

4.9 Předávkování

Interferon beta-1b byl podáván bez závažných nežádoucích účinků ovlivňujících vitální funkce dospělým pacientům s karcinomem v individuálních dávkách až 5 500 mikrogramů (176 milionů IU) intravenózně třikrát týdně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytokiny, interferony, ATC kód : L03AB08

Interferony patří do skupiny cytokinů, což jsou přirozeně se vyskytující proteiny. Interferony mají molekulovou hmotnost od 15 000 do 21 000 daltonů. Jsou známy tři velké skupiny interferonů: alfa, beta a gama. Interferon alfa, interferon beta a interferon gama mají překrývající se a přesto odlišnou biologickou účinnost. Účinky interferonu beta-1b jsou druhově specifické, a proto farmakologické informace, které se nejvíce týkají interferonu beta-1b jsou získány ze studií na kulturách lidských buněk nebo ze studií in vivo na lidech.

Interferon beta-1b má antivirovou i imunoregulační aktivitu. Mechanismus účinku interferonu beta-1b u roztroušené sklerózy dosud není přesně znám. Jisté však je, že vlastnosti interferonu beta-1b modifikující biologickou odpověď u roztroušené sklerózy jsou zprostředkovány jeho interakcí se specifickými buněčnými receptory nacházejícími se na povrchu lidských buněk. Vazba interferonu beta-1b na tyto receptory indukuje expresi množství genových produktů, které jsou považovány za mediátory biologického účinku interferonu beta-1b. Množství těchto produktů bylo měřeno v séru a v buněčné frakci krve odebrané pacientům léčeným interferonem beta-1b. Interferon beta-1b snižuje vazebnou afinitu a zvyšuje internalizaci a degradaci receptorů interferonu gama. Interferon beta-1b také zesiluje supresorovou aktivitu mononukleárních buněk v periferní krvi.

Nebyla prováděna žádná zvláštní sledování týkající se vlivu Betaferonu na kardiovaskulární systém, respirační systém a funkci endokrinních orgánů.

Klinická hodnocení:

RR - RS

Byla provedena jedna kontrolovaná klinická studie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, kteří byli schopni chodit sami bez pomoci (počáteční EDSS 0 – 5,5). U pacientů dostávajících Betaferon došlo ke snížení frekvence (30%) a závažnosti klinických relapsů, stejně jako i počet hospitalizací vztahujících se k onemocnění MS. Navíc se prodloužil interval bez relapsů. Není důkaz o účinku Betaferonu na trvání relapsů nebo na příznaky mezi dvěma relapsy a nebyl pozorován významný účinek na progresi onemocnění u relaps-remitentní RS.

SP -RS

Byly provedeny dvě klinické studie u 1657 pacientů trpících sekundárně progresivní formou RS (základní EDSS 3 – 6,5, tj. pacienti byli schopni chodit). Pacienti s mírným onemocněním a pacienti, kteří nebyli schopni chodit, nebyli studováni. Tyto dvě studie přinesly nekonzistentní výsledky pro primární endpoint potvrzení progresu onemocnění představované dobou opoždění progresu invalidity:

První z těchto dvou studií prokázala statisticky významné oddálení progresu (Hazard Ratio – poměr rizika = 0,69, 95% interval spolehlivosti (0,55, 0,86), $p=0,0010$, odpovídající 31% redukci rizika přisouzené Betaferonu) a oddálení progresu k těžké invaliditě, kdy se pacienti stávají závislí na invalidním vozíku (Hazard Ratio - poměr rizika = 0,61, 95% interval spolehlivosti (0,44, 0,85), $p=0,0036$, odpovídající 39% redukci rizika přisouzené Betaferonu) u pacientů, kteří byli léčeni Betaferonem. Tento účinek pokračoval po celé období pozorování až do doby 33 měsíců. Tento efekt byl pozorován na všech úrovních hodnocených schopností a byl nezávislý na aktivitě relapsů.

Ve druhé studii hodnotící léčbu Betaferonem u sekundárně progresivní RS nebylo pozorováno žádné časové opoždění progresu postižení. Existují důkazy o tom, že pacienti sledovaní v rámci této studie měli celkově méně aktivní onemocnění než pacienti se sekundárně progresivní RS v první studii.

V retrospektivních meta-analýzách včetně údajů z obou studií byl shledán celkový léčebný účinek, který byl statisticky významný ($p=0,0076$, 8 MIU Betaferon versus všichni pacienti léčení placebem).

Retrospektivní analýzy v podskupinách ukázaly, že léčebný efekt na progresi postižení je nejpravděpodobnější u pacientů s aktivním onemocněním před zahájením léčby (Hazard Ratio – poměr rizika = 0,72, 95% interval spolehlivosti (0,59, 0,88), $p=0,0011$, odpovídající 28% redukce rizika přisouzené účinku Betaferonu u pacientů s relapsy nebo s vyjádřenou EDSS progresí, 8 MIU Betaferonu versus všichni pacienti léčení placebem). Z těchto retrospektivních analýz podskupin je zřejmé, že relapsy stejně jako vyjádřená EDSS progresu (EDSS >1 bod nebo >0,5 bodu pro EDSS ≥ 6 v předchozích dvou letech) mohou pomoci identifikovat pacienty s aktivním onemocněním.

V obou studiích pacienti se sekundárně progresivní RS léčení Betaferonem vykazovali snížení četnosti klinických relapsů (30%). O tom, že by Betaferon měl efekt na trvání relapsů, není důkaz.

Jediná klinická příhoda připomínající RS

Jedno kontrolované klinické hodnocení léčby Betaferonem bylo provedeno u pacientů s jedním klinickým projevem připomínajícím roztroušenou sklerózu podpořeným nálezem na MRI (nejméně dvě klinicky němé léze v T2 váženém obraze). Do hodnocení byli zahrnuti pacienti s monofokálním či multifokálním nástupem onemocnění (tj. pacienti s klinickými projevy jedné nebo přinejmenším dvou lézí centrálního nervového systému). Jiné onemocnění, které by mohlo lépe vysvětlit příznaky pacienta, muselo být vyloučeno. Tato studie se skládala ze dvou fází, fáze kontrolovaná placebem následovaná předem plánovanou další fází (follow-up). Fáze kontrolovaná placebem trvala dva roky nebo až do doby, kdy se u pacienta rozvinula klinicky jednoznačná roztroušená skleróza (CDMS), podle toho, co nastalo dříve. Po fázi kontrolované placebem se pacienti zařadili do předem plánované follow-up fáze s přípravkem Betaferon, aby se vyhodnotily účinky okamžité a pozdější léčby přípravkem Betaferon, na základě porovnání pacientů na začátku randomizovaných do skupiny s Betaferonem („skupina s okamžitou léčbou“) nebo placebem („skupina s pozdější léčbou“). Původní přiřazení zůstalo zaslepeno pacientům i vědeckým pracovníkům.

TABULKA 3 Primární výsledky účinnosti získané ve studii BENEFIT a v další (follow-up) fázi studie BENEFIT

	Fáze kontrovaná placebem, výsledky po 2 letech		Otevřená další fáze (follow-up), výsledky po 3 letech		Otevřená další fáze (follow-up), výsledky po 5 letech	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Okamžitá léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=292	Pozdější léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=176	Okamžitá léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=292	Pozdější léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=176
Počet pacientů, kteří dokončili fázi zkoušky	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Proměnné primární účinnosti						
Doba do CDMS						
Odhad podle Kaplan-Meiera	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Snížení rizika	47 % oproti placebu		41 % oproti pozdější léčbě Betaferonem		37 % proti pozdější léčbě Betaferonem	
Poměr rizika s 95 % intervalem spolehlivosti	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
log-rank test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	Betaferon prodloužil dobu do CDMS o 363 dní, z 255 dní ve skupině s placebem až o 618 dní ve skupině s Betaferonem (založeno na 25. percentilech)					
Doba do RS podle McDonaldových kritérií						
Odhad podle Kaplan-Meiera	69 %	85 %	Žádný primární endpoint		Žádný primární endpoint	
Snížení rizika	43 % oproti placebu					
Poměr rizika s 95 % intervalem spolehlivosti	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
log-rank test	p < 0,00001					
Doba do potvrzené progresse EDSS						
Odhad podle Kaplan-Meiera	Žádný primární endpoint		16 %	24 %	25 %	29 %

Snížení rizika		40 % oproti pozdější léčbě Betaferonem	24 % oproti pozdější léčbě Betaferonem
Poměr rizika s 95 % intervalem spolehlivosti		HR = 0,60 [0,39; 0,92]	HR = 0,76 [0,52; 1,11]
log-rank test		p = 0,022	p=0,177

Ve fázi kontrolované placebem Betaferon zpomalil progresi od první klinické příhody do CDMS statisticky signifikantním a klinicky významným způsobem. Robustnost léčebného účinku se rovněž projevila zpomalením progresu roztroušené sklerózy podle McDonaldových kritérií (Tabulka 3).

Analýzy podskupin podle výchozích faktorů prokázaly účinnost v progresi do CDMS ve všech hodnocených podskupinách. Riziko progresu do CDMS během dvou let bylo vyšší u pacientů s monofokálním onemocněním s více než 9 lézemi v T2 váženém obraze nebo v nálezech, které byly získány vyšetřením mozku metodou MRI se zesílením Gd ve výchozím stavu. U pacientů s multifokálním onemocněním nezáviselo riziko CDMS na nálezech MRI při výchozím stavu, což ukazuje na vysoké riziko CDMS kvůli diseminaci onemocnění, zjištěné klinickými nálezy. Definice vysoce rizikového pacienta není v současné době dostatečně zavedena, přestože spíše konzervativní přístup chápe rizikového pacienta jako pacienta, u kterého je nález alespoň devíti hyperintenzivních lézí v T2 váženém obraze na prvním skenu a alespoň jedné nové léze v T2 váženém obraze nebo jedné nové Gd zesílené léze na následujícím skenu, který nebyl proveden dříve, než za 1 měsíc po prvním skenu. V každém případě by léčba měla být zvažována pouze u pacientů považovaných za vysoce rizikové.

Léčba Betaferonem byla velmi dobře snášena, což indikuje vysoká míra dokončení klinického hodnocení (93 % ve skupině s Betaferonem). Pro zvýšení snášenlivosti Betaferonu byla na počátku terapie použita titrace dávky a byla podávána nesteroidní protizánětlivá léčiva. Navíc většina pacientů ve studii používala autoinjektor.

V další otevřené fázi byl léčebný účinek na CDMS nadále patrný po 3 a 5 letech (Tabulka 3), ačkoli většina pacientů ve skupině s placebem byla léčena přípravkem Betaferon alespoň od druhého roku. Výskyt progresu EDSS (potvrzený nárůst v EDSS alespoň o jeden bod v porovnání s počátečním stavem) byl nižší ve skupině s okamžitou léčbou (Tabulka 3, signifikantní účinek po 3 letech, žádný signifikantní účinek po 5 letech). Většina pacientů v obou léčebných skupinách nezaznamenala potvrzenou progresi invalidity po dobu 5 let. Robustnost léčebného účinku, vztahující se k tomuto parametru, nebylo možné ve skupině s okamžitou léčbou prokázat. Ve spojení s okamžitou léčbou Betaferonem nebyl zaznamenán žádný přínos ke zlepšení kvality života (měřeno pomocí FAMS-Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

RR-RS, SP-RS a jediná klinická příhoda připomínající RS:

Betaferon ve všech studiích roztroušené sklerózy měl efekt na aktivitu onemocnění (akutní zánět v centrálním nervovém systému a trvalé poškození tkáně) měřeno zobrazením pomocí magnetické rezonance (MRI). Vztah mezi aktivitou RS, měřenou pomocí MRI, a klinickým nálezem není v současnosti ještě plně pochopen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny Betaferonu byly sledovány u pacientů a dobrovolníků pomocí částečně specifické bioeseje.

Po subkutánní injekci 500 mikrogramů (16 milionů IU) interferonu beta-1b byly naměřeny maximální sérové hladiny asi 40 IU/ml za 1 – 8 hodin po podání. Z různých studií byly průměrná clearance a poločas dispoziční fáze ze séra odhadnuty maximálně na 30 ml/min/kg a 5 hodin.

Obden podávané injekce Betaferonu nevedou ke zvýšení sérové hladiny a farmakokinetika se pravděpodobně během léčby nemění.

Absolutní biologická dostupnost z podkožně podávaného interferonu beta-1b byla přibližně 50%.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní toxicity nebyly prováděny. Jelikož hlodavci nereagují na lidský interferon beta, studie opakovaně podávaných dávek byly prováděny na opicích makak rhesus. Byla pozorována přechodná hypertermie, výrazné přechodné zvýšení počtu lymfocytů a výrazný přechodný pokles trombocytů a segmentovaných neutrofilů. Dlouhodobé studie nebyly prováděny.

Reprodukční studie prováděné na opicích makak rhesus prokázaly maternální toxicitu a zvýšenou míru potratů, s výslednou prenatální mortalitou. U přežívajících zvířat nebyly pozorovány žádné malformace. Sledování fertility nebylo prováděno. Nebyl pozorován vliv na estrální cyklus u opic. Zkušenosti s jinými interferony naznačují možnost poškození mužské i ženské fertility.

V jediné studii na genotoxicitu (Ames test) nebyl pozorován žádný mutagenní efekt. Studie kancerogenity nebyly prováděny. Test na transformaci buněk in vitro neprokázal žádné známky tumorigenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička (s práškem pro přípravu injekčního roztoku):

Lidský albumin
Mannitol

Rozpouštědlo (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)):

Chlorid sodný
Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou dodávaného rozpouštědla uvedeného v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci je doporučeno přípravek bezprostředně použít. Stabilita však byla doložena na 3 hodiny při teplotě 2 - 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička (s práškem pro přípravu injekčního roztoku):

injekční lahvička o objemu 3 ml (sklo typ I) s butylovou pryžovou zátkou (typ I) a hliníkovým pertlem..

Rozpouštědlo (s roztokem chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 %)):

předplněná inj.stříkačka o objemu 1,2 ml (sklo typ I) s 1,2 ml rozpouštědla.

Velikost balení:

5 injekčních lahviček s práškem a 5 předplněných inj. stříkaček s rozpouštědlem nebo 15 injekčních lahviček s práškem a 15 předplněných inj. stříkaček s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Rekonstituce:

Pro rekonstituci lyofilizovaného interferonu beta-1b použijte dodanou předplněnou stříkačku s rozpouštědlem a jehlu ke vstříknutí 1,2 ml rozpouštědla (roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)) do injekční lahvičky s Betaferonem.

Prášek zcela rozpust'ete bez třepání.

Po rekonstituci odeberte 1,0 ml z injekční lahvičky do inj. stříkačky k podání 250 mikrogramů Betaferonu.

- Kontrola před použitím

Rekonstituovaný přípravek před použitím opticky zkontrolujte. Naředěný přípravek je bezbarvý až mírně nažloutlý, slabě opalescentní až opalescentní.

Znehodno'te přípravek před použitím, pokud obsahuje částechky nebo má změněnou barvu.

- Likvidace

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/95/003/003

EU/1/95/003/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.listopadu 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 31. ledna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. července 2011

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rekombinantní interferonum beta-1b* 250 mikrogramů (8 milionů IU) v 1 ml naředěného roztoku

Betaferon obsahuje 300 mikrogramů (9,6 milionů IU) rekombinantního interferonu beta-1b v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Sterilní bílý až špinavě bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Betaferon je určen pro léčbu

- pacientů s jedinou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, která byla natolik závažná, že k léčbě bylo nutno podat intravenózně kortikoidy. U těchto pacientů byla vyloučena jiná možná diagnóza a bylo u nich stanoveno vysoké riziko klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1).
- pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy se dvěma nebo více relapsy v posledních dvou letech.
- pacientů se sekundárně progresivní formou roztroušené sklerózy, u aktivního onemocnění projevujícího se relapsy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Betaferonem musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou tohoto onemocnění.

Dospělí:

Doporučená dávka Betaferonu je 250 mikrogramů (8 milionů IU) obsažená v 1 ml rekonstituovaného roztoku (viz. bod 6.6) aplikovaná subkutánně obden.

Děti a dospívající:

Žádné formální klinické zkoušky nebo farmakokinetické studie nebyly u dětí nebo dospívajících provedeny. Avšak omezená publikovaná data naznačují, že bezpečnostní profil u dospívajících ve věku od 12 do 16 let dostávajících obden dávku 8 milionů IU Betaferonu subkutánně je podobný jako u dospělých lidí. Nejsou žádné informace o podávání Betaferonu dětem ve věku do 12 let, a proto by Betaferon neměl být u této skupiny pacientů používán

* vyrobený genetickým inženýrstvím z kmene Escherichia coli

Všeobecně se na začátku léčby doporučuje titrace dávky.

Pacient by měl začít dávkou 62,5 mikrogramů (0,25 ml) subkutánně obden a dávka by se měla pomalu zvyšovat do 250 mikrogramů (1,0 ml) obden (viz tabulka A). Dobu titrace lze upravit, pokud dojde k jakémukoliv významnému nežádoucímu účinku. Pro dosažení adekvátní účinnosti by se mělo dosáhnout dávky 250 mikrogramů (1,0 ml) obden.

Titrační balení, které se skládá ze čtyř trojitých balíčků, je k dispozici pro dobu titrace a počáteční léčbu pacienta přípravkem Betaferon. Toto balení pokrývá potřebu pacienta pro prvních 12 injekcí. Trojité balíčky jsou označeny různými barvami (viz bod 6.5).

Tabulka A: Harmonogram pro titraci dávky*

Den léčby	Dávka	Objem
1, 3, 5	62,5 mikrogramu	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramu	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramu	0,75 ml
19, 21, 23 a následující	250 mikrogramu	1,0 ml

*Dobu titrace lze upravit, jestliže se vyskytne jakýkoliv závažný nežádoucí účinek.

Optimální dávka nebyla ještě zcela určena.

V současné době není známo, jak dlouho by měl být pacient léčen. Existují data z 5ti letého klinicky kontrolovaného sledování u pacientů s relaps - remitentní RS a z 3 letého klinicky kontrolovaného sledování u pacientů se sekundárně progresivní RS. Účinnost léčby byla prokázána po dobu prvních dvou let u pacientů s relaps - remitentní RS. Dostupná data z léčby v dalších třech letech podporují dostatečnou léčebnou účinnost Betaferonu po celou dobu sledování.

U pacientů s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu se progresí do klinicky definitivní roztroušené sklerózy výrazně prodloužila na dobu až pěti let

Léčba se nedoporučuje u pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy, kteří prodělali méně než 2 relapsy během posledních dvou let, nebo u pacientů se sekundárně progresivní formou, jejichž onemocnění nebylo aktivní v předchozích dvou letech. O déletrvající léčbě musí v individuálních případech rozhodnout lékař.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v EDSS po dobu 6 měsíců, nebo jestliže během jednoho roku i přes léčbu Betaferonem je nezbytné nejméně třikrát aplikovat léčbu ACTH nebo kortikosteroidy, léčba Betaferonem by měla být ukončena.

4.3 Kontraindikace

- Zahájení léčby v těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení)
- Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersensitivitu na přirozený či rekombinantní interferon beta, na lidský albumin nebo na některou pomocnou látku.
- Pacienti trpící závažnou depresivní poruchou a/nebo suicidálními myšlenkami (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.8 Nežádoucí účinky).
- Pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poruchy imunitního systému

Podávání cytokinů pacientům s již dříve existující monoklonální gamapatií bylo spojeno s rozvojem syndromu systémového kapilárního průsaku s příznaky podobnými šoku a majícímu za následek smrt.

Gastrointestinální poruchy

Ve vzácných případech byla při užívání Betaferonu pozorována pankreatitida, často spojená s hypertriacylglycerolemií.

Poruchy nervového systému

Betaferon by měl být podáván s opatrností pacientům, kteří trpěli dříve nebo trpí nyní depresivními poruchami, zvláště těm, u kterých se již projevily suicidální myšlenky (viz bod 4.3). Je známo, že deprese a suicidální myšlenky se vyskytují se zvýšenou frekvencí u pacientů trpících roztroušenou sklerózou a ve spojitosti s použitím interferonů. Pacienty, kteří jsou léčeni Betaferonem, je třeba upozornit, že musí okamžitě hlásit svému lékaři jakékoliv známky deprese nebo suicidálních myšlenek. Pacienty trpící depresí je třeba během léčby Betaferonem pečlivě sledovat a náležitě léčit. Případné přerušení léčby Betaferonem by mělo být zváženo (viz také bod 4.3 a bod 4.8).

Betaferon by měl být podáván s opatrností pacientům, kteří mají v anamnéze záchvaty křečí, a těm, kteří užívají antiepileptickou léčbu, zvláště jestliže jejich nemoc není antiepileptiky adekvátně kontrolována (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Tento přípravek obsahuje lidský albumin, a proto představuje možné riziko přenosu virových onemocnění. Riziko přenosu Creutzfeld-Jacobovy nemoci (CJD) nemůže být vyloučeno.

Laboratorní vyšetření

Doporučuje se pravidelně provádět funkční vyšetření štítné žlázy u pacientů s dysfunkcí štítné žlázy v anamnéze nebo pokud existuje klinická indikace.

K běžně požadovanému laboratornímu vyšetření u pacientů s roztroušenou sklerózou se doporučuje provést kompletní rozbor krve a stanovení diferenciálního počtu bílých krvinek, stanovení krevních destiček, chemického složení krve, včetně jaterních testů (např. AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT), před zahájením léčby Betaferonem a v pravidelných intervalech po zahájení léčby, následně pak v pravidelných intervalech po vymizení klinických příznaků.

U pacientů s anémií, trombocytopenií, leukopenií (samostatnou nebo v jakékoliv kombinaci) je nezbytné intenzivnější sledování celkového počtu krvinek s diferenciálním počtem bílých krvinek a počtu destiček. U pacientů, u nichž dojde ke vzniku neutropenie, by sledování mělo být přísnější kvůli riziku horečky či infekce. Byly hlášeny případy trombocytopenie s výrazným poklesem počtu krevních destiček.

Poruchy jater a žlučových cest

V klinických studiích se u pacientů léčených Betaferonem velmi často vyskytlo asymptomatické zvýšení sérových transamináz, ve většině případů bylo mírné a přechodné. Jako u jiných interferonů beta, bylo u pacientů užívajících Betaferon vzácně uváděno závažné poškození jater, včetně případů jaterního selhání. Nejzávažnější případy se vyskytovaly často u pacientů, kteří byli vystaveni jiným lékům a látkám se známou spojitostí s hepatotoxicitou nebo v přítomnosti chorobných stavů (např. metastazující maligní onemocnění, závažná infekce a sepse, abusus alkoholu).

U pacientů by měly být sledovány známky jaterního poškození. Zvýšení sérových transamináz je důvodem k pečlivému monitorování a vyšetření. Je-li zvýšení hladin signifikantní nebo je-li spojeno s klinickými příznaky, jako je například žloutenka, mělo by se zvážit přerušení léčby Betaferonem. Nejsou-li klinické projevy poškození jater, lze po úpravě hladin jaterních enzymů zvážit obnovení terapie při řádném průběžném sledování jaterních funkcí.

Poruchy ledvin a močových cest

Při podávání Betaferonu je třeba zachovávat opatrnost a pečlivě sledovat pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin.

Srdeční poruchy

Také při podávání přípravku Betaferon pacientům, kteří mají preexistující srdeční onemocnění, je třeba opatrnosti. Pacienti s již existujícím signifikantním srdečním onemocněním, například s kongestivním srdečním selháváním, s onemocněním koronárních artérií nebo s arytmií, by měli být sledováni z hlediska případného zhoršování jejich kardiálních funkcí, zejména při zahájení léčby Betaferonem.

I když Betaferon nemá žádnou známou přímo působící kardiální toxicitu, příznaky syndromu připomínajícího chřipku spojované s beta interferony mohou být stresujícím faktorem u pacientů s již dříve existujícím signifikantním kardiálním onemocněním. Po uvedení na trh byly velmi vzácně popsány případy zhoršení kardiálních funkcí u pacientů s již dříve existujícím srdečním onemocněním, které byly dočasně spojeny se zahájením léčby Betaferonem.

Vzácně byly hlášeny případy kardiomyopatie: dojde-li k jejímu výskytu a existuje-li podezření na souvislost s Betaferonem, léčba by měla být ukončena.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Mohou se objevit závažné hypersenzitivní reakce (vzácné, ale závažné akutní reakce, jako například bronchospasmus, anafylaxe a kopřivka). Pokud jsou reakce závažné, léčba Betaferonem by měla být přerušena a měl by být zahájen odpovídající lékařský zásah.

U pacientů léčených Betaferonem (viz bod 4.8) byla hlášena nekróza v místě vpichu injekce. Může být rozsáhlá a může postihnout i svalové fascie společně s tukovou tkání, a proto může způsobit vznik jizvy. Někdy je třeba odstranit mrtvou tkáň z rány, méně často je nutné provést transplantaci kožního štěpu. Zhojení může trvat až 6 měsíců.

Jestliže u pacienta dojde k jakémukoliv porušení kůže, které může být spojeno například s otokem či vytékáním tekutiny z místa vpichu, pacient by měl být poučen, aby o tom informoval svého lékaře předtím, než bude v injekčním podávání Betaferonu pokračovat.

Má-li pacient vícečetné léze, léčba Betaferonem by měla být přerušena, dokud nedojde ke zhojení. Pacient s jednou lézí může pokračovat v léčbě Betaferonem v případě, že nekróza není příliš rozsáhlá, protože u některých pacientů došlo ke zhojení nekrózy v místě vpichu i bez přerušování léčby Betaferonem.

Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu injekce je třeba upozornit pacienty na to, aby:

- používali aseptickou injekční techniku,
- obměňovali místa injekčního vpichu po každé dávce.

Výskyt reakcí v místě vpichu může být snížen při použití autoinjektoru. V pivotní studii pacientů s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu byl u většiny pacientů použit autoinjektor. Reakce v místě vpichu stejně jako nekrózy v místě vpichu byly pozorovány méně často v této studii než v jiných pivotních studiích.

Postup při aplikaci samotným pacientem je třeba pravidelně kontrolovat, zvláště pokud se vyskytnou reakce v místě vpichu.

Imunogenita

Jako u všech terapeutických proteinů, i v tomto případě existuje možnost imunogenity. Vzorky séra v kontrolovaných klinických studiích byly odebírány každé 3 měsíce ke sledování vývoje protilátek proti Betaferonu.

V různých kontrolovaných klinických studiích s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou a sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou došlo u 23 % až 41 % pacientů ke vzniku sérové neutralizační aktivity proti interferonu beta-1b potvrzené nálezem nejméně dvou po sobě následujících pozitivních titrů; u 43 % až 55 % těchto pacientů došlo ke konverzi na stabilní negativní stav protilátek (na základě dvou po sobě jdoucích negativních titrů) během následujícího období sledování příslušných studií.

Rozvoj neutralizační aktivity v těchto studiích je spojen se snížením účinnosti jen s ohledem na množství relapsů. Některé analýzy naznačují, že tento efekt může být vyšší u pacientů s vyšším titrem neutralizační aktivity.

Ve studii s pacienty s jedinou klinickou příhodou připomínající roztroušenou sklerózu byla pozorována neutralizační aktivita, měřená každých 6 měsíců, alespoň jedenkrát u 32% (89) pacientů léčených okamžitě Betaferonem; z nich se 60 % (53) vrátilo do negativního stavu, jak vyplynulo z posledního dostupného hodnocení za období 5 let. Během této doby byl rozvoj neutralizační aktivity spojen s výrazným nárůstem nových aktivních lézí a objemu T2 lézí, měřených pomocí magnetické rezonance. Nicméně se předpokládá, že tato skutečnost není spojena se snížením klinické účinnosti (měřeno dobou do vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (CDMS), dobou do potvrzení progresu EDSS a počtem relapsů).

S rozvojem neutralizační aktivity nebyly spojeny žádné nové nežádoucí účinky.

In vitro byla prokázána zkřížená interakce mezi Betaferonem a přirozeným interferonem beta. Toto testování však neproběhlo *in vivo* a jeho klinický význam je nejistý. Údaje získané od pacientů, u kterých došlo k rozvoji neutralizační aktivity a kteří dokončili léčbu Betaferonem, jsou nepříliš četné a neprůkazné.

Rozhodnutí v léčbě pokračovat nebo ji ukončit by mělo být založeno na všech aspektech stavu onemocnění pacienta spíše než na samotném stavu neutralizační aktivity.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Účinek podávání 250 mikrogramů (8 milionů IU) Betaferonu každý druhý den pacientům s roztroušenou sklerózou na jejich lékový metabolismus je neznámý. Léčba kortikosteroidy nebo ACTH během relapsů po dobu až 28 dnů byla pacienty léčenými Betaferonem dobře tolerována.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností u pacientů s roztroušenou sklerózou, léčba Betaferonem probíhající současně s podáváním jiných imunomodulancií než kortikosteroidů nebo ACTH se nedoporučuje.

Interferony snižují u lidí i zvířat aktivitu enzymů závislých na jaterním cytochromu P450. Je třeba velké opatrnosti, je-li Betaferon podáván v kombinaci s léky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika. Velké opatrnosti je třeba také při současné léčbě léky ovlivňujícími hematopoetický systém.

Nebyly prováděny žádné interakční studie s antiepileptiky.

4.6 Těhotenství a kojení

- Těhotenství

O užívání Betaferonu v těhotenství existují pouze omezené informace. Dostupné údaje naznačují možné zvýšení rizika spontánních potratů. Začínat léčbu v těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby vhodnou kontracepční metodu. Pokud pacientka léčená Betaferonem během léčby otěhotní, nebo zamýšlí otěhotnět, musí být informována o možném riziku a mělo by být zváženo ukončení léčby (viz bod 5.3). U pacientek s velkým počtem relapsů před začátkem léčby by mělo být zváženo riziko závažných relapsů po přerušení léčby z důvodu těhotenství oproti možnému riziku spontánního potratu.

- Kojení

Není známo, je-li interferon beta-1b vylučován do mateřského mléka u lidí. Vzhledem k nebezpečí závažných nežádoucích reakcí na Betaferon u kojených dětí je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo léčbu Betaferonem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém spojené s užíváním Betaferonu by mohly u vnímavých pacientů ovlivnit schopnost řídit a používat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- a) Na začátku léčby je výskyt nežádoucích účinků častý, ale obecně se s další léčbou zmírňují. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky je komplex příznaků podobných chřipce (horečka, mrazení, bolest kloubů, malátnost, pocení, bolest hlavy nebo bolest svalů), což je hlavně způsobeno farmakologickými účinky léčivého přípravku a reakcí v místě podání injekce. Reakce v místě vpichu injekce se po podání Betaferonu vyskytly často. Zarudnutí, otok, zblednutí, zánět, bolest, hypersenzitivita, nekróza a nespecifické reakce byly signifikantně spojeny s léčbou Betaferonem v dávce 250 mikrogramů (8 milionů IU).

Obecně se doporučuje titrace dávky na počátku léčby, aby se zvýšila snášenlivost Betaferonu (viz bod 4.2). Symptomy připomínající chřipku mohou být rovněž sníženy podáním nesteroidních protizánětlivých léčiv. Incidence výskytu reakcí v místě aplikace injekce může být snížena při použití autoinjektoru.

- b) Následující výčet nežádoucích účinků je založen na hlášeních z klinických studií s Betaferonem (*Tabulka 1, nežádoucí příhody a laboratorní abnormality s incidencí $\geq 10\%$ a jim odpovídající procenta v placebo skupině, významně signifikantní nežádoucí účinky $< 10\%$) a na hlášeních po zavedení přípravku na trh (*Tabulka 2; četnosti hlášení jsou hodnoceny jako velmi časté ($\geq 1/10$, časté - $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté - $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$). Zkušenosti s Betaferonem u pacientů s roztroušenou sklerózou jsou omezené, proto nežádoucí účinky, které se objevují velmi vzácně, nemusely ještě vůbec být zaznamenány:**

Tabulka 1 (nežádoucí příhody a laboratorní abnormality s incidencí $\geq 10\%$ a odpovídající procenta při použití placeba; nežádoucí účinky s významnou asociací $< 10\%$)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) [‡]	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Infekce a zamoření				
Infekce	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Absces	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Poruchy krve a lymfatického systému				
Snížený počet lymfocytů $<1500/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
Snížený celkový počet neutrofilů. $<1500/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$ * \circ	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
Snížený počet leukocytů celkem $<3000/\text{mm}^3 \times \Delta \circ$ * \circ	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
Lymfadenopatie	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
Poruchy metabolismu a výživy				
Snížená hladina glukózy v krvi ($< 55 \text{ mg/dl}$) ^x	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Psychiatrické poruchy				
Deprese	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
Úzkost	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy ^A	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
Závrať	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
Nespavost	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
Migréna	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
Parestézie	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Poruchy oka				
Konjunktivitis	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
Poruchy vidění ^A	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
Bolest uší	0 % (1 %)	$<1\%$ (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Srdeční poruchy				
Palpitace *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Cévní poruchy				
Vazodilatace	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
Hypertenze \circ	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Infekce horních cest dýchacích	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
Sinusitis	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
Zhoršení kašle	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
Dyspnoe *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) #	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
Zácpa	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
Nauzea	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
Zvracení [^]	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
Bolest břicha ^o	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Poruchy jater a žlučových cest				
Zvýšená alaninaminotransferáza (SGPT>5 násobek výchozí hodnoty) ^{x^Λ*o}	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
Zvýšená aspartátaminotransferáza (SGOT>5 násobek výchozí hodnoty) ^{x^Λ*o}	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
Poruchy kůže a podkoží tkáně				
Kožní poruchy	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
Vyrážka ^{^o}	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Hypertonie ^o	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
Myalgie ^{*o}	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
Myasténie	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
Bolest zad	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
Bolest končetin	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
Poruchy ledvin a močových cest				
Retence moče	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	-
Pozitivní nález proteinů v moči (>1+) ^x	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
Časté močení	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
Inkontinence	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
Urgentní močení	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Poruchy reprodukčního systému a prsů				
Dysmenorea	2 % (0 %)	<1 % (<1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
Menstruační poruchy [*]	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
Metroragie	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
Impotence	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Reakce v místě aplikace (různého druhu) ^{^*o§}	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
Nekróza v místě aplikace ^{*o}	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
Chřipce podobné příznaky ^{&^*o}	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí příhoda a laboratorní anomálie	Jediná příhoda připomínající roztroušenou sklerózu (BENEFIT) [#]	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (evropská studie)	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza (studie Severní Ameriky)	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 mikrogramů (placebo) n=124 (n=123)
Horečka ^{^, * °}	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
Bolest	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
Bolest na hrudi [°]	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
Periferní edém	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
Asténie [*]	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
Mrazení ^{^* °}	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
Pocení [*]	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
Slabost [*]	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

^x Laboratorní abnormalita
[^] Signifikantně spojeno s léčbou Betaferonem u pacientů s první příhodou připomínající SM, p<0,05
^{*} Signifikantně spojené s léčbou Betaferonem pro relaps-remitentní SM, p < 0,05
[°] Signifikantně spojené s léčbou Betaferonem pro sekundárně progresivní SM, p < 0,05
[§] Reakce v místě vpichu (různého druhu) zahrnují všechny nežádoucí příhody, které se vyskytly v místě podání, tj. následující stavy: krvácení v místě aplikace, hypersensitivita v místě aplikace, zánět v místě aplikace, nahromadění látky v místě aplikace, nekróza v místě aplikace, bolest v místě aplikace, reakce v místě aplikace, edém v místě aplikace a atrofie v místě aplikace
[&] „Chřipce podobné příznaky“ označují chřipkový syndrom a/nebo kombinaci nejméně dvou následujících nežádoucích příhod: mrazení, myalgie, slabost, pocení.
[#] Během trvání další fáze (follow-up) studie BENEFIT nebyla pozorována žádná změna v potvrzeném profilu rizika přípravku Betaferon.

Pro popis určitých reakcí a souvisejících stavů se používá nejvhodnější termín dle MedDRA a jeho synonyma.

Tabulka 2 (četnost hlášení (velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10\ 000$) založená na spontánních hlášeních nežádoucích účinků).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie Trombocytopenie Leukopenie	Lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy				Hyperthyreoidismus Hypothyreoidismus Porucha štítné žlázy
Poruchy metabolismu a výživy				Zvýšení triglyceridů v krvi Anorexie
Psychiatrické poruchy			Deprese (viz také bod 4.4)	Zmatenost Úzkost Emocionální labilita Suicidální pokusy (viz také bod 4.4.)
Poruchy nervového systému				Křeče
Srdeční poruchy				Kardiomyopatie Tachykardie Palpitace
Cévní poruchy			Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Bronchospasmus Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy			Zvracení Nauzea	Pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená alaninaminotransferáza, Zvýšená aspartátaminotransferáza	Zvýšený bilirubin v krvi, Zvýšená gama - glutamyltransferáza Hepatitis
Poruchy kůže a podkoží tkáně			Kopřivka Vyrážka Pruritus Alopecie	Změna barvy kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie Hypertonie	
Poruchy reprodukčního systému a prsů				Menstruační poruchy

Třídy orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$, $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Symptomy podobné chřipce* Mrazení* Horečka* Reakce v místě aplikace* Zánět v místě aplikace* Bolest v místě aplikace*	Nekróza v místě aplikace*		Bolest na hrudi Celková nevolnost Pocení
Vícenásobná vyšetření				Snížení tělesné hmotnosti
*frekvence založené na pozorování v klinických studiích				

Pro popis určitých reakcí a souvisejících stavů se používá nejvhodnější termín dle MedDRA a jeho synonyma.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

4.9 Předávkování

Interferon beta-1b byl podáván bez závažných nežádoucích účinků ovlivňujících vitální funkce dospělým pacientům s karcinomem v individuálních dávkách až 5 500 mikrogramů (176 milionů IU) intravenózně třikrát týdně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytokiny, interferony, ATC kód : L03AB08

Interferony patří do skupiny cytokinů, což jsou přirozeně se vyskytující proteiny. Interferony mají molekulovou hmotnost od 15 000 do 21 000 daltonů. Jsou známy tři velké skupiny interferonů: alfa, beta a gama. Interferon alfa, interferon beta a interferon gama mají překrývající se a přesto odlišnou biologickou účinnost. Účinky interferonu beta-1b jsou druhově specifické, a proto farmakologické informace, které se nejvíce týkají interferonu beta-1b jsou získány ze studií na kulturách lidských buněk nebo ze studií in vivo na lidech.

Interferon beta-1b má antivirovou i imunoregulační aktivitu. Mechanismus účinku interferonu beta-1b u roztroušené sklerózy dosud není přesně znám. Jisté však je, že vlastnosti interferonu beta-1b modifikující biologickou odpověď u roztroušené sklerózy jsou zprostředkovány jeho interakcí se specifickými buněčnými receptory nacházejícími se na povrchu lidských buněk. Vazba interferonu beta-1b na tyto receptory indukuje expresi množství genových produktů, které jsou považovány za mediátory biologického účinku interferonu beta-1b. Množství těchto produktů bylo měřeno v séru a v buněčné frakci krve odebrané pacientům léčeným interferonem beta-1b. Interferon beta-1b snižuje vazebnou afinitu a zvyšuje internalizaci a degradaci receptorů interferonu gama. Interferon beta-1b také zesiluje supresorovou aktivitu mononukleárních buněk v periferní krvi.

Nebyla prováděna žádná zvláštní sledování týkající se vlivu Betaferonu na kardiovaskulární systém, respirační systém a funkci endokrinních orgánů.

Klinická hodnocení:

RR - RS

Byla provedena jedna kontrolovaná klinická studie u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, kteří byli schopni chodit sami bez pomoci (počáteční EDSS 0 – 5,5). U pacientů dostávajících Betaferon došlo ke snížení frekvence (30 %) a závažnosti klinických relapsů, stejně jako i počet hospitalizací vztahujících se k onemocnění MS. Navíc se prodloužil interval bez relapsů. Není důkaz o účinku Betaferonu na trvání relapsů nebo na příznaky mezi dvěma relapsy a nebyl pozorován významný účinek na progresi onemocnění u relaps-remitentní RS.

SP -RS

Byly provedeny dvě klinické studie u 1657 pacientů trpících sekundárně progresivní formou RS (základní EDSS 3 – 6,5, tj. pacienti byli schopni chodit). Pacienti s mírným onemocněním a pacienti, kteří nebyli schopni chodit, nebyli studováni. Tyto dvě studie přinesly nekonzistentní výsledky pro primární endpoint potvrzení progresu onemocnění představované dobou opoždění progresu invalidity:

První z těchto dvou studií prokázala statisticky významné oddálení progresu (Hazard Ratio – poměr rizika = 0,69, 95 % interval spolehlivosti (0,55, 0,86), $p=0,0010$, odpovídající 31 % redukci rizika přisouzené Betaferonu) a oddálení progresu k těžké invaliditě, kdy se pacienti stávají závislí na invalidním vozíku (Hazard Ratio - poměr rizika = 0,61, 95 % interval spolehlivosti (0,44, 0,85), $p=0,0036$, odpovídající 39 % redukci rizika přisouzené Betaferonu) u pacientů, kteří byli léčeni Betaferonem. Tento účinek pokračoval po celé období pozorování až do doby 33 měsíců. Tento efekt byl pozorován na všech úrovních hodnocených schopností a byl nezávislý na aktivitě relapsů.

Ve druhé studii hodnotící léčbu Betaferonem u sekundárně progresivní RS nebylo pozorováno žádné časové opoždění progresu postižení. Existují důkazy o tom, že pacienti sledovaní v rámci této studie měli celkově méně aktivní onemocnění než pacienti se sekundárně progresivní RS v první studii.

V retrospektivních meta-analýzách včetně údajů z obou studií byl shledán celkový léčebný účinek, který byl statisticky významný ($p=0,0076$, 8 MIU Betaferon versus všichni pacienti léčení placebem).

Retrospektivní analýzy v podskupinách ukázaly, že léčebný efekt na progresi postižení je nejpravděpodobnější u pacientů s aktivním onemocněním před zahájením léčby (Hazard Ratio – poměr rizika = 0,72, 95 % interval spolehlivosti (0,59, 0,88), $p=0,0011$, odpovídající 28 % redukce rizika přisouzené účinku Betaferonu u pacientů s relapsy nebo s vyjádřenou EDSS progresí, 8 MIU Betaferonu versus všichni pacienti léčení placebem). Z těchto retrospektivních analýz podskupin je zřejmé, že relapsy stejně jako vyjádřená EDSS progresu (EDSS >1 bod nebo >0,5 bodu pro EDSS ≥ 6 v předchozích dvou letech) mohou pomoci identifikovat pacienty s aktivním onemocněním.

V obou studiích pacienti se sekundárně progresivní RS léčení Betaferonem vykazovali snížení četnosti klinických relapsů (30 %). O tom, že by Betaferon měl efekt na trvání relapsů, není důkaz.

Jediná klinická příhoda připomínající RS

Jedno kontrolované klinické hodnocení léčby Betaferonem bylo provedeno u pacientů s jedním klinickým projevem připomínajícím roztroušenou sklerózu podpořeným nálezem na MRI (nejméně dvě klinicky němé léze v T2 váženém obraze). Do hodnocení byli zahrnuti pacienti s monofokálním či multifokálním nástupem onemocnění (tj. pacienti s klinickými projevy jedné nebo přinejmenším dvou lézí centrálního nervového systému). Jiné onemocnění, které by mohlo lépe vysvětlit příznaky pacienta, muselo být vyloučeno. Tato studie se skládala ze dvou fází, fáze kontrolovaná placebem následovaná předem plánovanou další fází (follow-up). Fáze kontrolovaná placebem trvala dva roky nebo až do doby, kdy se u pacienta rozvinula klinicky jednoznačná roztroušená skleróza (CDMS), podle toho, co nastalo dříve. Po fázi kontrolované placebem, se pacienti zařadili do předem plánované follow-up fáze s přípravkem Betaferon, aby se vyhodnotily účinky okamžité a pozdější léčby přípravkem Betaferon, na základě porovnání pacientů na začátku randomizovaných do skupiny s Betaferonem („skupina s okamžitou léčbou“) nebo placebem („skupina s pozdější léčbou“). Původní přiřazení zůstalo zaslepeno pacientům i vědeckým pracovníkům.

TABULKA 3 Primární výsledky účinnosti získané ve studii BENEFIT a v další (follow-up) fázi studie BENEFIT

	Fáze kontrovaná placebem, výsledky po 2 letech		Otevřená další fáze (follow-up), výsledky po 3 letech		Otevřená další fáze (follow-up), výsledky po 5 letech	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Okamžitá léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=292	Pozdější léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=176	Okamžitá léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=292	Pozdější léčba přípravkem Betaferon 250 mcg n=176
Počet pacientů, kteří dokončili fázi zkoušky	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Proměnné primární účinnosti						
Doba do CDMS						
Odhad podle Kaplan-Meiera	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Snížení rizika	47 % oproti placebu		41 % oproti pozdější léčbě Betaferonem		37 % proti pozdější léčbě Betaferonem	
Poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
log-rank test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
Betaferon prodloužil dobu do CDMS o 363 dní, z 255 dní ve skupině s placebem až o 618 dní ve skupině s Betaferonem (založeno na 25. percentilech)						
Doba do RS podle McDonaldových kritérií						
Odhad podle Kaplan-Meiera	69 %	85 %	Žádný primární endpoint		Žádný primární endpoint	
Snížení rizika	43 % oproti placebu					
Poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
log-rank test	p < 0,00001					
Doba do potvrzené progresse EDSS						
Odhad podle Kaplan-Meiera	Žádný primární endpoint		16 %	24 %	25 %	29 %

Snížení rizika		40 % oproti pozdější léčbě Betaferonem	24 % oproti pozdější léčbě Betaferonem
Poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti		HR = 0,60 [0,39; 0,92]	HR = 0,76 [0,52; 1,11]
log-rank test		p = 0,022	p=0,177

Ve fázi kontrolované placebem Betaferon zpomalil progresi od první klinické příhody do CDMS statisticky signifikantním a klinicky významným způsobem. Robustnost léčebného účinku se rovněž projevila zpomalením progresu roztroušené sklerózy podle McDonaldových kritérií (Tabulka 3).

Analýzy podskupin podle výchozích faktorů prokázaly účinnost v progresi do CDMS. Riziko progresu do CDMS během dvou let bylo vyšší u pacientů s monofokálním onemocněním s více než 9 lézemi v T2 váženém obraze nebo v nálezech, které byly získány vyšetřením mozku metodou MRI se zesílením Gd ve výchozím stavu. U pacientů s multifokálním onemocněním nezáviselo riziko CDMS na nálezech MRI při výchozím stavu, což ukazuje na vysoké riziko CDMS kvůli diseminaci onemocnění, zjištěné klinickými nálezy. Definice vysoce rizikového pacienta není v současné době dostatečně zavedena, přestože spíše konzervativní přístup chápe rizikového pacienta jako pacienta, u kterého je nález alespoň devíti hyperintenzivních lézí v T2 váženém obraze na prvním skenu a alespoň jedné nové léze v T2 váženém obraze nebo jedné nové Gd zesílené léze na následujícím skenu, který nebyl proveden dříve, než za 1 měsíc po prvním skenu. V každém případě by léčba měla být zvažována pouze u pacientů považovaných za vysoce rizikové.

Léčba Betaferonem byla velmi dobře snášena, což indikuje vysoká míra dokončení klinického hodnocení (93 % ve skupině s Betaferonem). Pro zvýšení snášenlivosti Betaferonu byla na počátku terapie použita titrace dávky a byla podávána nesteroidní protizánětlivá léčiva. Navíc většina pacientů ve studii používala autoinjektor.

V další otevřené fázi byl léčebný účinek na CDMS nadále patrný po 3 a 5 letech (Tabulka 3), ačkoli většina pacientů ve skupině s placebem byla léčena přípravkem Betaferon alespoň od druhého roku. Výskyt progresu EDSS (potvrzený nárůst v EDSS alespoň o jeden bod v porovnání s počátečním stavem) byl nižší ve skupině s okamžitou léčbou (Tabulka 3, signifikantní účinek po 3 letech, žádný signifikantní účinek po 5 letech). Většina pacientů v obou léčebných skupinách nezaznamenala potvrzenou progresi invalidity po dobu 5 let. Robustnost léčebného účinku, vztahující se k tomuto parametru, nebylo možné ve skupině s okamžitou léčbou prokázat. Ve spojení s okamžitou léčbou Betaferonem nebyl zaznamenán žádný přínos ke zlepšení kvality života (měřeno pomocí FAMS-Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

RR-RS, SP-RS a jediná klinická příhoda připomínající RS:

Betaferon ve všech studiích roztroušené sklerózy měl efekt na aktivitu onemocnění (akutní zánět v centrálním nervovém systému a trvalé poškození tkáně) měřeno zobrazením pomocí magnetické rezonance (MRI). Vztah mezi aktivitou RS, měřenou pomocí MRI, a klinickým nálezem není v současnosti ještě plně pochopen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny Betaferonu byly sledovány u pacientů a dobrovolníků pomocí částečně specifické bioeseje.

Po subkutánní injekci 500 mikrogramů (16 milionů IU) interferonu beta-1b byly naměřeny maximální sérové hladiny asi 40 IU/ml za 1 – 8 hodin po podání. Z různých studií byly průměrná clearance a poločas dispoziční fáze ze séra odhadnuty maximálně na 30 ml/min/kg a 5 hodin.

Obden podávané injekce Betaferonu nevedou ke zvýšení sérové hladiny a farmakokinetika se pravděpodobně během léčby nemění.

Absolutní biologická dostupnost z podkožně podávaného interferonu beta-1b byla přibližně 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní toxicity nebyly prováděny. Jelikož hlodavci nereagují na lidský interferon beta, studie opakovaně podávaných dávek byly prováděny na opicích makak rhesus. Byla pozorována přechodná hypertermie, výrazné přechodné zvýšení počtu lymfocytů a výrazný přechodný pokles trombocytů a segmentovaných neutrofilů. Dlouhodobé studie nebyly prováděny.

Reprodukční studie prováděné na opicích makak rhesus prokázaly maternální toxicitu a zvýšenou míru potratů, s výslednou prenatální mortalitou. U přežívajících zvířat nebyly pozorovány žádné malformace. Sledování fertility nebylo prováděno. Nebyl pozorován vliv na estrální cyklus u opic. Zkušenosti s jinými interferony naznačují možnost poškození mužské i ženské fertility.

V jediné studii na genotoxicitu (Ames test) nebyl pozorován žádný mutagenní efekt. Studie kancerogenity nebyly prováděny. Test na transformaci buněk in vitro neprokázal žádné známky tumorigenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička (s práškem pro přípravu injekčního roztoku):

Lidský albumin

Mannitol

Rozpouštědlo (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)):

Chlorid sodný

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou dodávaného rozpouštědla uvedeného v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci je doporučeno přípravek bezprostředně použít. Stabilita však byla doložena na 3 hodiny při teplotě 2 - 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička (s práškem pro přípravu injekčního roztoku):

injekční lahvička o objemu 3 ml (sklo typ I) s butylovou pryžovou zátkou (typ I) a hliníkovým pertlem..

Rozpouštědlo (s roztokem chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)):

Předplněná inj. stříkačka o objemu 2,25 ml (sklo typ I) s 1,2 ml rozpouštědla.

Velikosti balení:

- Balení s 5 samostatnými balíčky, z nichž každý obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér s jehlou, 2 tampóny s alkoholem, nebo
- Balení s 15 samostatnými balíčky, z nichž každý obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér s jehlou, 2 tampóny s alkoholem, nebo
- Balení se 14 samostatnými balíčky, z nichž každý obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér s jehlou, 2 tampóny s alkoholem, nebo
- Balení na 3 měsíce s 3x15 samostatnými balíčky, z nichž každý obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér s jehlou, 2 tampóny s alkoholem, nebo
- Balení na 3 měsíce s 3 x14 samostatnými balíčky, z nichž každý obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem, 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 1 adaptér s jehlou, 2 tampóny s alkoholem, nebo
- Titrační balení pro titraci dávky se 4 různě barevně označenými a očíslovanými trojitými balíčky:
 - žlutý, s cílem „1“ (léčebné dny 1, 3 a 5; označení injekční stříkačky 0,25 ml),
 - červený, s číslem „2“ (léčebné dny 7, 9 a 11; označení injekční stříkačky 0,5 ml)
 - zelený, s číslem „3“ (léčebné dny 13, 15 a 17; označení injekční stříkačky 0,75 ml)
 - modrý, s číslem „4“ (léčebné dny 19, 21 a 23; označení injekční stříkačky 0,25, 0,5, 0,75 a 1 ml)Každý trojitý balíček obsahuje 3 injekční lahvičky s práškem, 3 předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem, 3 adaptéry s předpřipojenou jehlou a 6 tampónů s alkoholem na očištění kůže a injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Rekonstituce:

Pro rekonstituci lyofilizovaného interferonu beta-1b nasad'te adaptér s připojenou jehlou na injekční lahvičku. Předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem nasad'te na adaptér a vstříkněte 1,2 ml rozpouštědla (roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml, (0,54 % hmotnostně objemových)) do injekční lahvičky s Betaferonem. Prášek zcela rozpust'te bez třepání.

Po rekonstituci natáhněte 1,0 ml z injekční lahvičky do inj. stříkačky k podání 250 mikrogramů Betaferonu. K titraci dávky natáhněte na počátku léčby příslušné množství uvedené v bodu 4.2 Dávkování a způsob podání.

Před aplikací injekce oddělte injekční lahvičku s adaptérem od injekční stříkačky. Betaferon je možné aplikovat také vhodným autoinjektorem.

- Kontrola před použitím

Rekonstituovaný přípravek před použitím opticky zkontrolujte. Naředený přípravek je bezbarvý až mírně nažloutlý, slabě opalescentní až opalescentní. Znehodno'te přípravek před použitím, pokud obsahuje částičky nebo má změněnou barvu.

- Likvidace

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/95/003/005

EU/1/95/003/006

EU/1/95/003/007

EU/1/95/003/008

EU/1/95/003/009

EU/1/95/003/010

EU/1/95/003/011

EU/1/95/003/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.listopadu 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 31. ledna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. července 2011