

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Бетаферон 250 микрограми/ml, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Рекомбинантен интерферон бета-16 * 250 микрограми (8,0 милиони IU) на ml кога се реконституира.

Бетаферон содржи 300 микрограми (9,6 милиони IU) на рекомбинантен интерферон бета-16 по ампула.

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инјектирање.

Стерилен бел до беличест прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Бетаферон е индициран за лекување на

- Пациенти со единечен демиелинизирачки настан со активен воспалителен процес, ако е доволно тежок за да се оправда третманот со интравенски кортикостероиди, ако алтернативни дијагнози се исклучени и ако се утврди дека пациентот има висок ризик за развој на клинички дефинитивна мултиплекс склероза (види дел 5.1).
- Пациенти со релапса-ремитентна мултиплекс склероза и два или повеќе релапси во последните две години.
- Пациенти со секундарна прогресивна мултиплекс склероза со активна болест, што било потврдено со релапсите.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Бетаферон треба да започне под надзор на лекар кој има искуство во третманот на болеста.

Дозирање

Возрасни

Препорачаната доза на Бетаферон е 250 микрограми (8,0 милиони IU), содржан во 1 ml реконституиран раствор (види дел 6.6), кој треба да се инјектира субкутано секој втор ден.

Педиатриска популација

Нема официјални клинички испитувања, ниту фармакокинетски студии кои се спроведени за деца или адолесценти. Сепак, ограничени објавени податоци покажуваат дека безбедносниот профил кај адолесцентите на возраст од 12 до 16 години по добивањето на Бетаферон 8,0 милиони IU субкутано секој втор ден е сличен со оној кај возрасните. Нема информации за употребата на Бетаферон кај деца под 12-годишна возраст. Затоа, Бетаферон не треба да се користи кај оваа популација.

Општо земено, се препорачува титрација на дозата на почетокот на третманот.

* Произведено со генетски инженеринг од вид на *Escherichia coli*.



Пациентите треба да започнат со 62,5 микрограми (0,25 ml) субкутано секој втор ден и постепено да ја зголемуваат дозата до доза од 250 микрограми (1,0 ml) секој втор ден (види Табела А). Периодот на титрација може да се прилагоди во случај на значајни несакани реакции. Со цел да се постигне соодветна ефикасност, треба да се постигне доза од 250 микрограми (1.0 ml) секој втор ден.

Еден пакет за титрација е составен од четири тројни пакети кои се достапни за периодот на титрација и за почетно лекување на пациентот со Бетаферон. Овој пакет одговара на потребите на пациентот за првите 12 инјекции. Тројните пакети се означени со различни бои (види дел 6.5).

Табела А: Распоред за титрација на дозата*

Денови на третман	Доза	Волумен
1, 3, 5	62,5 микрограми	0,25 ml
7, 9, 11	125 микрограми	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 микрограми	0,75 ml
19, 21, 23 и понатаму	250 микрограми	1,0 ml

* Периодот на титрација може да се прилагоди во случај на појава на значителни несакани реакции.

Оптималната доза се уште не се целосно утврдена.

Во овој момент не е познато колку долго треба да се третира пациентот. Постојат податоци добиени од следење на пациентите во контролирани клинички услови за пациентите со релапсо-ремитентна мултиплекс склероза за период до 5 години, а за пациенти со секундарна прогресивна мултиплекс склероза до 3 години. За рецидивирачки- ремитентна мултиплекс склероза ефикасноста на третманот е докажана за првите две години. Расположливите податоци за дополнителни три години се во согласност со ефикасно одржлив третман на Бетаферон во текот на целиот период.

Кај пациенти со единечен клинички настан кој укажува на мултиплекс склероза, прогресијата на клинички дефинитивна мултиплекс склероза е значително одложена за период од пет години.

Третман не се препорачува кај пациенти со релапси-ремитентна мултиплекс склероза, кои имаат доживеано помалку од 2 релапси во претходните 2 години или кај пациенти со секундарна прогресивна мултиплекс склероза кои немале активна болест во претходните 2 години.

Ако пациентот не реагира на третман, на пример ако постои постојан напредок во проширената скала за статус на попреченост (EDSS) за период од 6 месеци или е потребен третман со најмалку 3 циклуси на АСТН или кортикостероиди во период од една година и покрај терапијата со Бетаферон, третманот со Бетаферон треба да се прекине.

Начин на администрација

За поткожна инјекција.

За инструкции за реконституција на лекот пред администрација, види дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

- Пациенти со историја на преосетливост на природен или рекомбинантен интерферон бета, хуман албумин или на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Пациенти со сегашната тешка депресија и/или самоубиствени идеи (види дел 4.4 и 4.8).
- Пациенти со декомпензирано заболување на црниот дроб (види дел 4.4, 4.5 и 4.8).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост



Нарушувања на имунолошкиот систем

Администрацијата на цитокини кај пациенти со претходно постоечки моноклонални гамопатии се поврзува со развојот на синдромот на зголемена пропустливост на системот на капиларите со симптоми слични на шок и фатален исход.

Гастроинтестинални нарушувања

Во ретки случаи, панкреатитис беше забележан при употреба на Бетаферон, често се поврзува со хипертриглицеридемија.

Нарушувања на нервниот систем

Бетаферон треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со претходни или тековни депресивни нарушувања, особено кај оние со претходни самоубивствени идеи (види дел 4.3). Познато е дека депресија и суицидни идеи се јавуваат со зголемена фреквенција кај мултиплекс склероза и се поврзани со употребата на интерферон. Пациентите третирани со Бетаферон треба да се советуваат веднаш да пријават било какви симптоми на депресија и/или суицидни идеи кај нивниот лекар кој им ја препишал терапијата. Пациентите кои покажуваат знаци на депресија треба внимателно да се следат за време на третманот со Бетаферон и да се третираат соодветно. Треба да се смета на прекин на терапијата со Бетаферон (види дел 4.3 и 4.8).

Бетаферон треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со историја на напади и на оние кои се на антиепилептична терапија, особено ако нивната епилепсија не е соодветно контролирана со антиепилептици (види дел 4.5 и 4.8).

Овој производ содржи хуман албумин и затоа носи потенцијален ризик за пренесување на вирусни заболувања. Ризикот од пренесување на болеста Кројсфелд-Јакоб (CJD) не може да се исклучи.

Лабораториски тестови

Се препорачува редовно тестирање на тироидната функција кај пациенти со историја на дисфункција на тироидната жлезда или е клинички индицирано.

Во прилог на лабораториските тестови кои вообичаено се потребни за следење на пациенти со мултиплекс склероза, се препорачува да се направи комплетна крвна слика и диференцијален број на бели крвни клетки, тромбоцити и крвните хемикалии, вклучувајќи тестови за функцијата на црниот дроб (на пример, AST (SGOT), ALT (SGPT) и Гама-GT), пред иницирање и во редовни интервали по воведувањето на терапијата со Бетаферон, а потоа периодично во отсуство на клинички симптоми.

Кај пациенти со анемија, тромбоцитопенија, леукопенија (сама или во било која комбинација) може да се бара поинтензивно следење на комплетната крвна слика со диференцијална крвна слика и бројот на тромбоцитите. Кај пациентите кои имаат развиено неутропенија треба внимателно да се следи развојот на треска или инфекција. Пријавени се случаи на тромбоцитопенија, со значително намалување на бројот на тромбоцитите.

Хепатобилијарни нарушувања

Асимптоматски покачувања на серумски трансaminaзи, кои во повеќето случаи се благи и минливи, многу често се јавуваат кај пациенти третирани со Бетаферон во тек на клиничките испитувања. Што се однесува до други бета интерферони, постојат ретки случаи на тешки оштетувања на црниот дроб, вклучително и случаи на хепатална инсуфициенција, кај пациентите третирани со Бетаферон. Најсериозни настани често настануваат кај пациенти кои примаат други лекови или супстанции за кои се знае дека се хепатотоксични или во присуство на коморбидни медицински состојби (на пример, метастазирана малигна болест, тешка инфекција или сепса, злоупотреба на алкохол).

Кај пациентите треба да се следат знаците на хепатално оштетување. Појавата на покачување на серумските трансaminaзи бара внимателно следење и истрага. Ако се јави значајно покачување или ако тие се поврзани со клинички симптоми како што е жолтица, треба да се разгледа укинување на терапијата со Бетаферон. Во



отсуство на клинички симптоми за хепатално оштетување и по нормализирање на хепаталните ензими, може да се предвиди повторно воведување на терапијата соодветно следење на хепаталната функција.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Треба да се внимава и потребно е внимателно следење при администрација на интерферон бета кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција.

Нефротски нарушувања

За време на третманот со лекови кои содржат интерферон бета биле пријавени случаи на нефротски нарушувања со различни основни нефропатии вклучувајќи колабирачка фокална фокусна сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест со минимални промени (MCD), мембранопродлиферативен гломерулонефритис (MPGN) и мембранозна гломерулопатија (MGN). Настаните се евидентирани во различни временски точки за време на третманот и може да се случи и по неколку години на терапија со интерферон бета. Се препорачува периодично следење на раните знаци или симптоми, како што се едем, протеинурија и нарушена бубрежна функција, особено кај пациенти со повисок ризик за бубрежна болест. Потребно е итно да се третира нефротското нарушување и треба да се размисли за прекин на терапијата со Бетаферон.

Срцеви заболувања

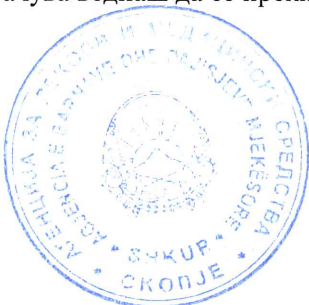
Бетаферон треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои страдаат од претходно постоечки срцеви заболувања. Пациентите со претходно постоечки значајни срцеви заболувања, како што се конгестивна срцева слабост, коронарна артериска болест или аритмија, треба да се следат за влошување на срцевата состојба, особено за време на почетокот на терапијата со Бетаферон.

Иако Бетаферон нема никакви познати директни токсични дејства врз срцето, симптомите на нарушување кое личи на грип поврзани со бета интерферони може да се покажат стресни за пациентите со постоечка значајна срцева болест. За време на пост-маркетиншки период забележани се многу ретки случаи на влошување на срцевата состојба кај пациенти со постојна значителна срцева болест, кои се привремено поврзани со започнувањето на терапијата со Бетаферон.

Пријавени се ретки случаи на кардиомиопатија. Ако тоа се случи, а постои сомневање за поврзаност со Бетаферон, со терапијата треба да се прекине.

Тромботична микроангиопатија (ТМА) и Хемолитична анемија (ХА)

За време на третман со лекови кои содржат интерферон бета биле пријавени случаи на тромботска микроангиопатија, која се манифестира како тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), вклучувајќи и смртни случаи. Почетокот на клинички карактеристики вклучуваат тромбоцитопенија, нова хипертензија, треска, симптоми на централниот нервен систем (на пр. конфузија, пареза) и нарушена бубрежна функција. Лабораториски наоди кои укажуваат на ТМА вклучуваат намален број на тромбоцити, покачена серумска лактат дехидрогеназа (LDH), поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) во крвна размаска. Затоа, ако се исполнети клиничките карактеристики на ТМА, се препорачува понатамошно испитување на нивото на тромбоцитите, серум LDH, крвна размаска и бубрежната функција. Дополнително, случаи на ХА кои не се поврзани со ТМА, вклучително и имунолошка ХА, се пријавени со препарати со интерферон бета. Пријавени се животно-загрозувачки и фатални случаи. Случаи на ТМА и / или ХА биле пријавени во различни периоди од третманот и можат да се појават од неколку недели до неколку години по започнувањето на терапијата со интерферон бета. Ако се дијагностицира ТМА и/или ХА и постои сомнение за поврзаност со Betaferon, потребно е веднаш да се започне со третманот (во случај на ТМА да се разгледа плазмафереза) и се препорачува веднаш да се прекине терапијата со Бетаферон.



Хиперсензитивни реакции

Може да се случат сериозни хиперсензитивни реакции (ретки, но тешки акутни реакции како бронхоспазам, анафилакса и уртикарија). Ако реакциите се тешки, Бетаферон треба да се прекине и да се примени соодветена медицинска интервенција.

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање вклучувајќи инфекција на местото на инјектирање и некроза на местото на инјектирање се забележани кај пациенти кои употребуваат Бетаферон (види дел 4.8). Некрозата на местото на инјектирање може да биде обемна и може да вклучува мускулна фасција, како и масно ткиво и како резултат на тоа да се формираат лузни. Понекогаш е потребен исчистување на раната (debridement), а поретко пресадување на кожа и исцелувањето може да потрае и до 6 месеци.

Ако пациентот доживува пукање на кожата, која може да биде поврзана со оток или дренажа на течност од местото на инјектирањето, пациентот треба да се советува да се консултира со неговиот/нејзиниот лекар пред продолжување со Бетаферон инјекции.

Ако пациентот има повеќекратни лезии, треба да се прекине со Бетаферон се додека не дојде до заздравување. Пациентите со поедини лезии можат да продолжат со Бетаферон под услов некрозата да не е премногу распространета, бидејќи кај некои пациенти дојде до исцелување на некрозата на местото на инјектирање додека се на Бетаферон.

За да се минимизира ризикот од инфекција на местото на инјектирање и некроза на местото на инјектирање, пациентите треба да се советуваат:

- да користат асептична техника на инјектирање
- да го менуваат местото на инјектирање со секоја доза.

Инциденцата на реакции на местото на инјектирање може да се намали со употреба на автоинјектор. Во основните испитувања на пациенти со единечен клинички настан кој укажува на мултиплекс склероза беше користен автоинјектор кај поголемиот дел од пациентите. Реакции на местото на инјектирање и некроза на местото на инјектирање поретко се забележани кај ова испитување, отколку во другите клучни испитувања.

Постапката за автоадминистрација од страна на пациентот треба да се ревидира периодично, особено ако има појава на реакции на местото на инјектирање.

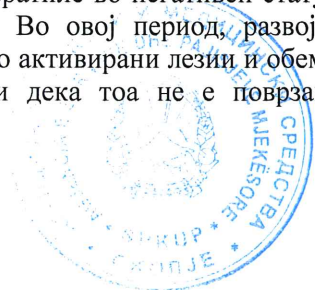
Имуногеност

Како и со сите терапевтски протеини, постои можност за имуногеност. Серумски примероци во контролирани клинички испитувања се собираат на секои 3 месеци, со цел да се следи развојот на антитела на Бетаферон.

Во различни контролирани клинички испитувања на релапсо-ремитентна мултиплекс склероза и средно прогресивна мултиплекс склероза, помеѓу 23% и 41% од пациентите развиваат неутрализирачка активност во серумски интерферон бета-1б, што е потврдено со најмалку две последователни позитивни титри; кај овие пациенти, помеѓу 43 и 55% дојде до враќање на стабилен негативен статус на антитела (врз основа на два последователни негативни титри) во текот на следниот период на набљудување во горенаведената анализа.

Развојот на неутрализирачката активност во овие анализи е поврзано со намалување на клиничката ефикасност само во однос на релапсната активност. Некои анализи покажуваат дека овој ефект може да биде поголем кај пациенти со повисоко ниво на титар на неутрализирачко дејство.

Во студијата на пациенти со единечен клинички настан кој укажува на мултиплекс склероза неутрализирачката активност измерена на секои 6 месеци, беше забележана барем еднаш кај 32% (89) од пациентите кои веднаш беа третирани со Бетаферон; Од нив, 60% (53) се вратиле во негативен статус врз основа на последните расположливи проценки во период од 5 години. Во овој период, развојот на неутрализирачка активност беше поврзан со значително зголемување на ново активирани лезии и обемот на T2 лезии на снимките добиени со магнетна резонанца Сепак, се чини дека тоа не е поврзано со



намалувањето на клиничката ефикасност (во однос на времето на клинички определена мултиплекс склероза (CDMS), времето на потврдена EDSS прогресија и стапката на релапс).

Нови негативни настани не се поврзани со развојот на неутрализирачка активност.

Се покажа *in vitro* дека Бетаферон вкрстено реагира со природен интерферон бета. Сепак, ова не е испитано *in vivo* и клиничкото значење е неизвесно.

Постојат ретки и недоволни податоци за пациенти кои имаат развиено неутрализирачка активност и имаат завршена терапија со Бетаферон.

Одлуката да се продолжи или прекине третманот кај пациентот треба да биде врз основа на сите аспекти на статусот на болеста, отколку на самиот статус на неутрализирачката активност.

Експииенси

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на ml, односно во суштина е 'без натриум'.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Не се изведени студии за интеракција.

Ефектот на примена на 250 микрограми (8,0 милиони IU) Бетаферон секој втор ден врз метаболизмот на лекот кај пациенти со мултиплекс склероза не е познат. Третман на релапси со кортикостероиди или АСТН за период до 28 дена добро се поднесува кај пациенти кои примале Бетаферон.

Поради недостаток на клиничко искуство кај пациенти со мултиплекс склероза, не се препорачува употребата на Бетаферон заедно со имуномодулатори, освен кортикостероиди или АСТН.

Забележано е дека интерфероните ја намалуваат активноста на ензимите зависни од хепаталниот цитохром P450 кај човекот и животните. Треба да се внимава кога Бетаферон се дава во комбинација со лекови кои имаат тесен терапевтски индекс и се во голема мера зависни од системот на хепаталниот цитохром P450 поради клиренс, на пример антиепилептици. Треба да се применува дополнителна претпазливост при истовремена примена на лекови кои имаат ефект врз хематопоетски систем.

Не постојат студии за интеракции со антиепилептици.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Голем број на податоци (повеќе од 1000 исходи од бременост) од интерферон бета - регистри, национални регистри и пост-маркетинг искуство не укажуваат на зголемен ризик од развој на големи конгенитални аномалии при изложеност на лекот во период пред зачнување или при изложеност на лекот во текот на првиот триместар од бременоста. Сепак, времетраењето на изложеноста на лекот во текот на првиот триместар не може да биде со сигурност утврдено затоа што податоците се собрани кога употребата на интерферон бета била контраиндицирана за време на бременост, а третманот најверојатно бил прекинат кога е откриена / потврдена бременоста. Искуството со изложеност на лекот во текот на вториот и третиот триместар од бременост е многу ограничено.

Врз основа на податоците од испитувања на животни (види дел 5.3), постои можен зголемен ризик од спонтан абортус.

Ризикот од спонтани абортуси кај бремени жени изложени на лекот интерферон бета не може соодветно да се процени врз основа на тековно достапни податоци, но до сега достапните податоци не сугерираат на зголемен ризик.

Доколку клинички е потребно, употребата на Бетаферон може да се земе предвид за време на бременоста.



Доење

Ограничените достапни податоци за премин на интерферон бета во мајчиното млеко, заедно со хемиско /физиолошките карактеристики на интерферон бета, укажуваат на тоа дека количината на интерферон бета која се излучува во мајчиното млеко е занемарливо мала. Не се очекуваат штетни ефекти врз доенчето / новороденче.

Бетаферон може да се користи за време на доењето.

Плодност

Не се спроведени испитувања за влијание на лекот на плодноста (види дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Нема студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини.

Несаканите дејства врз централниот нервен систем кои се поврзани со употребата на Бетаферон може да влијаат на способноста за возење и ракување со машини кај чувствителни пациенти.

4.8 Несакани дејства

Краток преглед на безбедносен профил

На почетокот на третманот несакани реакции се вообичаени, но во принцип тие се повлекуваат со понатамошно лекување. Најчесто забележани несакани дејства се комплексни симптоми слични на грип (зголемена температура, треска, артралгија, слабост, потење, главоболка или болки во мускулите), што главно се должи на фармаколошките ефекти на лекот и на реакцијата на местото на инјектирање. Реакции на местото на инјектирање често се јавуваат по администрација на Бетаферон. Црвенило, оток, дисколорација, воспаление, болка, пречувствителност, инфекција, некроза и неспецифични реакции се значително поврзани со третман на Бетаферон од 250 микрограми (8,0 милиони IU).

Најсериозните несакани реакции кои се пријавени, вклучуваат тромботична микроангиопатија (ТМА) и хемолитична анемија (ХА).

Општо земено, се препорачува титрација на дозата на почетокот на лекувањето, со цел да се зголеми толеранцијата на Бетаферон (види дел 4.2). Симптомите на грип, исто така може да се намалат со употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови. Инциденцата на реакции на местото на инјектирање може да се намали со користење на автоинјектор.

Табеларен список на несакани реакции

Следната листа на несакани дејства се базира врз основа на извештаите од клиничките испитувања и од следењето на употребата по пласирањето на Бетаферон на пазарот (*Многу чести* $\geq 1/10$, *чести* $\geq 1/100$ до $< 1/10$, *не толку чести* $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, *ретки* $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, *многу ретки* $< 1/10000$)).

Најсоодветен MedDRA термин се користи за да се опише одредена реакција и нејзините синоними и поврзани состојби.

Табела 1: Несакани реакции на лекот (ADR) базирани на резултатите од клинички испитувања и идентификувани за време на пост-маркетинското следење (зачестеност - каде што е познато – се пресметува врз основа на собраните податоци од клиничко испитување)

Класификација на органските системи	Многу чести ($\geq 1/10$) ¹	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) ¹	Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) ¹	Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) ¹	Непозната зачестеност
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Намалување на бројот на лимфоцити ($< 1.500/\text{mm}^3$) ^e .	Лимфаденопатија, Анемија	Тромбоцитопенија	Тромботичната микроангиопатија ^d , вклучувајќи тромботично	Хемолитична анемија ^{a,d}



	Намален број на бели крвни клетки (<3000/mm ³) ^e Намален апсолутен број на неутрофили (<1.500/mm ³) ^e			тромбоцитопенична пурпура/хемолитички уремичен синдром ^б	
Нарушувања на имунолошки систем				Анафилактични реакции	Синдром на протечност на капиларите при претходно постоечка моноклонална гамапатија ^а
Ендокрини нарушувања		Хипотироидизам		Хипертироидизам, нарушувања на тироидната жлезда	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Зголемена тежина, намалена тежина	Зголеми триглицериди во крвта	Анорексија ^а	
Психијатриски нарушувања		Конфузна состојба	Обид за самоубиство (види, исто така, дел 4.4), емоционална лабилност		Депресија, Анксиозност
Нарушувања на нервен систем	Главоболка, Несоница		Конвулзии		Вртоглавица
Срцеви нарушувања		Тахикардија		Кардиомиопатија ^а	Палпитација
Васкуларни нарушувања		Хипертензија			Вазодилатација
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеа		Бронхоспазам ^а	Белодробна артериска хипертензија ^ц
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка			Панкреатитис	Гадење, Повраќање, Дијареа
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемена аланин аминотрансфераза (SGPT> 5 пати почетна вредност) ^e	Зголемена аспартат аминотрансфераза (SGOT> 5 пати почетна вредност) ^e Зголемен билирубин во крвта	Зголемена гама-глутамил-трансфераза, хепатитис	Хепатално оштетување, Откажување на црниот дроб ^а	
Нарушувања на кожно и поткожно ткиво	Осип, пореметување на кожата	Уртикарија, пруритус, алопеција	Дисколорација на кожата		
Нарушувања на мускулно-скелетно и сврзното ткиво	Мијалгија, Хипертонија, Артралгија				Лупус еритематозус индуциран од лекови
Бубрежни и уринарни нарушувања	Зголемена потреба за уринирање		Нефротски синдром, гломерулосклероза (види дел 4.4) ^{а,б}		
Нарушувања на		Менорагија,			Менструални



репродуктивен систем и градите		Импотенција, Метрорагија			нарушувања
Генерални нарушувања и состојби на местото на апликација	Реакција на местото на инјектирање (различни видови ^ф), Симптоми слични на настинка (комплекс ^г), Болка, <ul style="list-style-type: none"> - Треска - Ладни бранови - Периферен едем - Астенија 	Некроза на местото на инјектирање, Болка во градите, малаксаност			Потење

^а Несакани реакции добиени само по пласирање на лекот на пазарот

^б Ознака за класа на лекови со интерферон бета (види дел 4.4).

^в Ознака за класа на лекови со интерферон, види подолу Пулмонална артериска хипертензија.

^д пријавени се животозагрозувачки и / или фатални случаи.

^е лабораториска абнормалност

^ф „Реакција на местото на инјектирање (различни видови)“ ги опфаќа сите несакани настани кои се појавиле на местото на инјектирање (освен некроза на местото на инјектирање), на пр. следните состојби: атрофија на местото на инјектирање, едем на местото на инјектирање, хеморагија на местото на инјектирање, хиперсензитивност на местото на инјектирање, инфекција на местото на инјектирање, воспаление на местото на инјектирање, згрутчување на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање и реакција на местото на инјектирање.

^г „Комплекс симптоми слични на настинка“ ги опфаќа синдром на настинка и/или комбинација на најмалку два несакани настани од треска, ладни бранови, мијалгија, малаксаност, потење

Пулмонална артериска хипертензија

Случаи на белодробна артериска хипертензија (ПАН) се пријавени со интерферон бета производи. Пријавени се случаи во различни временски точки меѓу кои и неколку години по започнувањето на терапијата со интерферон бета.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомневање за несакана реакција по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на билансот корист/ризик на лекот. Од здравствените професионалци се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции на Агенцијата за лекови или Носителот на одобрението. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Кај возрасни пациенти со рак е применет интерферон бета-1б во поединечни високи дози од 5.500 микрограми (176 милиони IU), интравенски, три пати неделно, без сериозни несакани ефекти кои ги загрозуваат виталните функции.

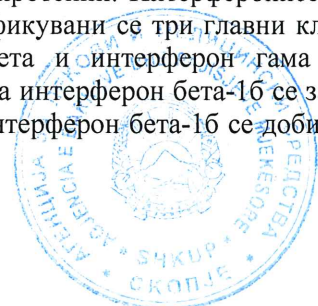
5. Фармаколошки својства

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: цитокини, интерферони,
АТС код: L03 AB 08

Механизам на дејство

Интерфероните припаѓаат на семејството на цитокини, кои се природни протеини. Интерфероните имаат молекуларни тежини кои се движат од 15.000 до 21.000 далтони. Идентификувани се три главни класи на интерфероните: алфа, бета и гама. Интерферон алфа, интерферон бета и интерферон гама имаат преклопувачки, но сепак и посебни биолошки активности. Активностите на интерферон бета-1б се зависни од видот, па оттука повеќето релевантни информации за фармаколошки интерферон бета-1б се добиени од студии на хумани клетки во култура или од хумани *in vivo* студии.



Интерферон бета-1б се покажа дека има и антивирусни и имунорегулаторни активности. Механизмите со кои интерферон бета-1б ги остварува своите активности кај мултиплекс склероза не се јасно разбрани. Сепак, се знае дека биолошки својствата на интерферон бета-1б кои ја модифицираат реакцијата се проследени преку неговите интеракции со специфични клеточни рецептори кои се наоѓаат на површината на хуманите клетки. Врзувањето на интерферон бета-1б на овие рецептори ја поттикнува експесијата на голем број на продукти на гените за кои се верува дека се медијатори на биолошки дејства на интерферон бета-1б. Бројната состојба на овие продукти се измерени во серумот и клеточните фракции на крвта собрана од пациентите третирани со интерферон бета-1б. Интерферон бета-1б го намалува афинитетот за врзување и ја подобрува интернализацијата и деградацијата на интерферон-гама рецепторот. Интерферон бета-1б, исто така, ја подобрува супресорската активност на мононуклеарните клетки во периферна крв. Не се спроведени посебни истраги за влијанието на Бетаферон на кардиоваскуларниот систем, респираторниот систем и функцијата на ендокрините органи.

Клиничка ефикасност и безбедност

RR-MS

Беше спроведена една клинички контролирана анализа на Бетаферон кај пациенти со релапси-ремитентна мултиплекс склероза кои се во можност самостојно да се движат (основни вредности на EDSS од 0 до 5,5). Пациентите кои примаат Бетаферон покажаа намалување на зачестеноста (30%) и сериозноста на клиничките релапси, како и бројот на хоспитализации поради болеста. Исто така, забележано е продолжување на интервалите без релапс. Не постои доказ за ефектот на Бетаферон на времетраењето на релапсите или на симптомите помеѓу релапсите и не беше забележан значаен ефект на прогресија на болеста кај релапно-ремитирачка мултиплекс склероза.

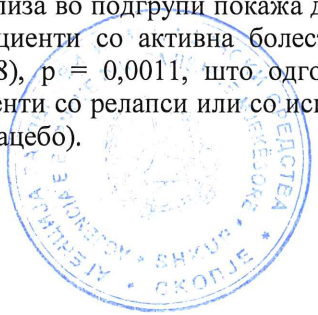
SP-MS

Извршени се две клинички контролирани студии со Бетаферон, вклучувјќи вкупно 1.657 пациенти со секундарно прогресивна мултиплекс склероза (основни вредности на EDSS од 3 до 6,5, односно пациентите биле во можност да се движат). Пациентите со лесна болест и оние кои не можат да се движат не беа испитувани. Двете студии покажале неконзистентни резултати за примарната цел на студијата, потребното време за потврдување на прогресија, што претставува одложување на прогресија на попреченост:

Една од двете студии демонстрира статистички значително доцнење на времето за прогресија на попреченост (сооднос на ризик = 0.69, 95% интервал на доверба (0.55, 0.86), $p = 0,0010$, што одговара на 31% намалување на ризикот како резултат на Бетаферон) и времето што е потребно пациентот да стане зависен од инвалидска количка (сооднос на ризик = 0.61; 95% интервал на доверба (0.44, 0.85), $p = 0,0036$, што одговара на намалување на ризикот од 39% како резултат на Бетаферон) кај пациенти кои примале Бетаферон. Овој ефект продолжи и во текот на период на набљудување до 33 месеци. Ефект на лекувањето се покажа кај пациенти на сите нивоа на испитуваната попреченост и независно од активноста на релапсите. Во втората студија за Бетаферон кај секундарна прогресивна мултиплекс склероза не е забележано одложување на времето за прогресија на попреченост. Постојат докази дека пациентите вклучени во оваа студија севкупно имале помалку активна болест отколку во другата студија за секундарна прогресивна мултиплекс склероза.

Во ретроспективните мета-анализи помеѓу податоците на двете студии, утврден е краен ефект на третманот кој се смета дека е статистички значаен ($p = 0,0076$, 8.0 милиони IU Бетаферон наспроти сите пациенти во плацебо групата).

Ретроспективна анализа во подгрупи покажа дека ефектот на третманот врз прогресијата на инвалидноста е најверојатна кај пациенти со активна болест пред да започне третманот (сооднос на ризик 0.72, 95% интервал (0.59, 0.88), $p = 0,0011$, што одговара на намалување на ризикот од 28% како резултат на Бетаферон кај пациенти со релапси или со искажана EDSS прогресија, 8.0 милиони IU Бетаферон наспроти сите пациенти со плацебо).



Од овие ретроспективни анализи на подгрупи има докази кои покажуваат дека релапсите, како и искажаната EDSS прогресија (EDSS > 1 поен или > 0,5 поени за EDSS \geq 6 во претходните две години) може да помогнат да се идентификуваат пациентите со активна болест.

Во двете студии пациентите со секундарна прогресивна мултиплекс склероза по добивањето на Бетаферон покажале намалување на зачестеноста (30%) на клиничките релапси. Не постои доказ дека Бетаферон има ефект на времетраењето на релапсите.

Еден сугестивен клинички случај на МС

Една контролирана клиничка студија со Бетаферон беше изведена кај пациенти со единечен клинички настан и MR карактеристики кои укажуваат на мултиплекс склероза (најмалку две клинички тивки лезии на T2 мерена MRI). Беа вклучени пациенти со монофокален или мултифокален почеток на болеста (т.е. пациенти со клинички докази за една или две лезии на централниот нервен систем). Секое болест, освен мултиплекс склероза која би можела подобро да ги толкува знаците и симптомите на пациентот мораше да се исклучи. Оваа студија се состоеше од две фази, каде што плацебо-контролирана фаза е проследено со претходно испланирана фаза за следење. Плацебо-контролирана фаза траеше 2 години или се додека кај пациентот не се разви клинички дефинитивна мултиплекс склероза (CDMS), односно било кое од двете што прво ќе се случи. По плацебо-контролирана фаза, пациентите влегле во претходно испланирана фаза за следење со Бетаферон за да се проценат ефектите на моменталниот наспроти задоцнетиот почеток на лекувањето со Бетаферон, со споредување на пациенти кои првично се рандомизирани со Бетаферон („група со моментално лекување“) или со плацебо („група со одложен третман“). Пациентите и истражувачите не беа запознаени за почетното доделување на третманите.

Табела 2: Основни резултати за ефикасноста на BENEFIT и на BENEFIT студија за следење

	Резултати Година 2 Плацебо-контролирана фаза		Резултати Година 3 Следење во фаза на отворен третман		Резултати Година 5 Следење во фаза на отворен третман	
	Бетаферон 250 mcg n = 292	Плацебо n = 176	Веднаш со Бетаферон 250 mcg n = 292	Одложено со Бетаферон 250 mcg n = 176	Веднаш со Бетаферон 250 mcg n = 292	Одложено со Бетаферон 250 mcg n = 176
Број на пациенти со завршена фаза на испитување	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Променливи со примарна ефикасност						
Време до јавување на клинички јасна мултиплекс склероза						
Проценки на Каплан-Маер	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Намалување на ризик	47% наспроти плацебо		41% наспроти одложен Бетаферон		37% наспроти одложен Бетаферон	
Сооднос на ризик со интервал од 95% сигурнист	HR = 0,53 [0.39, 0.73]		HR = 0,59 [0.42, 0.83]		HR = 0,63 [0.48, 0.83]	
Тест лог-ранг	p < 0,0001 Бетаферон го продолжи времето до јавување на јасна мултиплекс склероза за 363 дена, од 255 дена во плацебо група до 618 дена во групата која се третира со Бетаферон (врз основа на 25 перцентили)		p = 0,0011		p = 0,0027	
Време до појава на мултиплекс склероза според Мекдоналд						
Проценки на Каплан-Маер	69%	85%	Без примарна крајна точка		Без примарна крајна точка	



Намалување на ризик	43% наспроти плацебо			
Сооднос на ризик со интервал од 95% сигурност	HR = 0,57 [0.46, 0.71]			
Тест лог-ранг	p < 0,00001			
Време до потврдена EDSS прогресија				
Проценки на Каплан-Маер	Без примарна крајна точка	16%	24%	25% 29%
Намалување на ризик		40% наспроти одложен Бетаферон		24% наспроти одложен Бетаферон
Сооднос на ризик со интервал од 95% сигурност		HR = 0,60 [0.39, 0.92]		HR = 0,76 [0.52, 1.11]
Тест лог-ранг		p = 0.022		p = 0,177

Во плацебо-контролирани фаза, Бетаферон ја одложи прогресијата на болеста од првиот клинички настан на CDMS на статистички сигнификативен и клинички значаен начин. Исто така, стабилноста на ефектот на третманот се покажа со одложување на прогресијата на мултиплекс склероза, според критериумите на Мекдоналд (Табела 2).

Анализата на подгрупите според првичните фактори покажа дека има докази за ефикасноста на прогресија на состојбата на CDMS во сите оценети подгрупи. Ризикот од прогресија на CDMS во рок од две години бележи пораст кај монофокални пациенти со најмалку 9 T2 лезии и Gd-подобрување на почетното MRI скенирање на мозокот.

Кај мултифокални пациенти ризикот за развој на CDMS не зависи од првичните сознанија на MRI, што укажува на висок ризик од CDMS, поради ширењето на болеста врз основа на клиничките наоди. Досега нема етаблирано добро воспоставена дефиниција на пациенти со висок ризик, иако поконзервативен пристап е да се прифати најмалку девет T2 хиперсензитивни лезии на почетната скенирана снимка и барем една нова T2 лезија или едно ново Gd-подобрување на лезија на контролна скенирана снимка евидентирани најмалку еден месец по почетното скенирање. Во секој случај, третманот треба да се смета само за пациенти кои се класифицирани како пациенти со висок ризик.

Третманот со Бетаферон беше добро прифатена како што е наведено со висок степен на завршување на испитувањата (93% во Бетаферон група). За да се зголеми подносливоста на Бетаферон се примени титрација на дозата со употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови на почетокот на терапијата. Покрај тоа, во текот на студијата поголемиот дел од пациентите користеле автоинјектор.

Со следење на фазата на отворен третман, ефектот на лекувањето на CDMS се уште се гледа и по 3 и 5 години (Табела 2), иако поголемиот дел од пациентите од плацебо група биле третирани со Бетаферон барем од втора година понатаму. EDSS прогресија (потврдено зголемување на EDSS од најмалку една поен во споредба со основното) беше пониска во групата со итен третман (Табела 2, значаен ефект по 3 години, нема значаен ефект по 5 години). Поголемиот дел од пациентите во двете групи немаа прогресија на попреченост во период од 5 години. Цврсти докази за користа на овој параметар на резултатите не може да се докаже за „итен“ третман. Не е забележана некоја корист која се припишува на моментален третман со Бетаферон, во однос на квалитетот на животот (мерено според FAMS - Функционална проценка на мултиплекс склероза: Индекс на резултатите од лекувањето).

RR-MS, SP-MS и единечен клинички настан кој укажува на мултиплекс склероза

Бетаферон е ефикасен во сите студии за мултиплекс склероза за намалување на активноста на болеста (акутно воспаление во централниот нервен систем и трајни промени во ткивата) што се мери со магнетна резонанца (MRI). Односот на активноста на болеста мултиплекс склерозата мерена со MRI и клиничкиот исход во моментот не се целосно разбран.

5.2 Фармакокинетски карактеристики



Серумските нивоа на Бетаферон биле следени кај пациенти и волонтери со помош на нецелосно специфична биоанализа. Максимални серумски нивоа од околу 40 IU/ml се пронајдени 1-8 часа по субкутана инјекција од 500 микрограми (16,0 милиони IU) интерферон бета-1б. Разни истражувања покажаа дека просечната брзина на клиринс и полуживотот на диспозициски фаза во серумот достигнуваа најмногу до $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ или соодветно 5 часа.

Бетаферон инјекција, администрирана секој втор ден, не доведува до зголемување на серумско ниво, а се чини дека фармакокинетиката не се менува во текот на терапијата.

Апсолутната биорасположивост на поткожно администриран интерферон бета-1б беше околу 50%.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Не постојат спроведени студии за акутна токсичност. Бидејќи глодарите не реагираат на хуман интерферон бета, студии со повторени дози беа спроведени кај резус мајмуните. Беше забележана минлива хипертермија, како и значителен пораст на лимфоцити и значително намалување на тромбоцитите и сегментирани неутрофили.

Не биле спроведени долгорочни студии. Испитувањата на репродукција кај резус мајмуните откри токсичност кај мајката и зголемена стапка на абортус, што резултира во перинаталната смртност. Кај преживеаните животни не се забележани малформации.

Не биле спроведени студии за плодноста. Не е забележано влијание врз репродуктивниот циклус кај резус мајмуните. Искуството со другите интерферони укажува на можен стерилитет кај мажите и жените.

Во една студија за генотоксичност (Амесов тест), не е забележана мутагеност. Не се спроведени студии за канцерогеност. *Ин vitro* тест за клеточната трансформација не даде индикација за тумороген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Ампула (со прашок за раствор за инјектирање):

Хуман албумин
Манитол

Растворувач (раствор на натриум хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

Натриум хлорид
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилност

Овој лек не смее да се меша со други медицински производи освен со испорачаниот растворувач наведен во дел 6.б.

6.3 Рок на траење

2 години.

По реконституција, се препорачува веднаш да се употреби. Меѓутоа, стабилноста на употреба е докажана во рок од 3 часа на 2-8 °C.

6.4 Посебни мерки за чување

Да се чува на температура до 25 °C.

Да не се замрзнува.

За условите за складирање на растворениот лек, види дел 6.3.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Ампула (со прашок за раствор за инјектирање):

3 ml прозирна ампула (стакло тип I), со чеп од бутилна гума (тип I) и алуминиумско капаче, и

Растворувач (раствор на натриум хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

2.25 ml претходно наполнет шприц (стакло тип I) со 1,2 ml растворувач.

Големина на пакување

- Пакување со 5 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- Пакување со 15 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- Пакување со 14 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- Пакување со 12 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- 2-месечен пакет со 2x14 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- 3-месечен пакет со 3x14 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- 3-месечен пакет со 3x15 единечни пакувања, од кои секој содржи 1 ампула со прашок, 1 наполнет инјекциски шприц со растворувач, 1 адаптер за ампула со игла, 2 алкохолни перничина, или
- Титрациски пакет за титрација на дозата со 4 различно обоени и нумерирани тројни пакувања:
 - Жолта, со број „1“ (денови на третман 1, 3 и 5; означено со 0,25 ml на шприц),
 - Црвена, со бројот "2" (дневен третман 7, 9 и 11; означено со 0,5-ml на шприц),
 - Зелена, со бројот "3" (дневен третман 13, 15 и 17; означено со 0,75 ml на шприц),
 - Сина, со бројот "4" (третман дена 19, 21 и 23; 0,25, 0,5, означено со 0,75 и 1 ml на шприц)

Секој троен пакет содржи 3 ампули со прашок, 3 наполнети инјекциски шприца со растворувач, 3 адаптери за ампули со претходно прицврстена игла и 6 алкохолни перничина.

Не сите пакувања се достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Реконституција

За реконституција на лиофилизиран интерферон бета-1б за инјектирање, користете претходно наполнет шприц со растворувач и игла за инјектирање на 1,2 ml растворувач (натриум хлорид, 5,4 mg/ml (0,54% w/v)) во ампула со Бетаферон. Растворете го прашокот целосно без тресење.

По реконституција, повлечете 1,0 ml од ампулата во шприцот за администрација на 250 микрограми Бетаферон. За титрација на дозата на почетокот на третманот повлечете соодветниот волумен како што е дадено во дел 4.2.

Отстранете ја ампулата со адаптерот за ампула од претходно наполнет шприц пред инјектирање. Бетаферон, исто така, може да се администрира со соодветен автоинјектор.

Инспекција пред употреба

Проверете го реконституираниот производ визуелно пред употреба. Реконституиран производ е безбоен до светло жолт и слабо опалесцентен до опалесцентен.

Фрлете го производот пред употреба ако содржи честички или е обезбоен.

Отстранување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Бayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул.Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-4252/2

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

Датум на последно обновување 05.12.2019 година

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

06.2023



