

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rekombinantní interferonum beta-1b* 250 mikrogramů (8,0 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.

* vyrobený genetickým inženýrstvím z kmene *Escherichia coli*

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Sterilní bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Betaferon je indikován k léčbě

- 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.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka Betaferonu je 250 mikrogramů (8,0 milionů IU) obsažená v 1 ml rekonstituovaného roztoku (viz. bod 6.6) aplikovaná subkutánně obden.

Pediatrická populace

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 8,0 milionů IU Betaferonu subkutánně je podobný jako u

dospělých lidí. Nejsou žádné informace o podávání Betaferonu dětem ve věku do 12 let. Proto by Betaferon neměl být u této skupiny pacientů používán

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 progresse 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 (Expanded Disability Status Scale) 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.

Způsob podání

Pro subkutánní injekci.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersensitivitu na přirozený či rekombinantní interferon beta, na lidský albumin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti trpící závažnou depresivní poruchou a/nebo suicidálními myšlenkami (viz body 4.4 a 4.8).
- Pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

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 projevíly 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 přerušování léčby Betaferonem by mělo být zvaženo (viz také body 4.3 a 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 body 4.5 a 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 gama-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 léčených Betaferonem 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 přerušování 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 interferonu beta je třeba zachovávat opatrnost a pečlivě sledovat pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin.

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Betaferon.

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.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) a hemolytická anémie (HA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erythrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. U přípravků obsahujících interferon beta byly navíc hlášeny případy HA nesouvisející s TMA, včetně imunitní HA. Byly hlášeny život ohrožující a fatální případy. V různých časových obdobích během léčby byly hlášeny případy TMA a/nebo HA, které se mohou objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta.

Jestliže je diagnostikována TMA a/nebo HA a je podezření na vztah k Betaferonu, je třeba okamžitě zahájit léčbu (v případě TMA zvážit výměnu plazmy) přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Betaferon.

Hypersenzitivní reakce

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.

Reakce v místě aplikace injekce

U pacientů léčených Betaferonem (viz bod 4.8) byly hlášeny reakce v místě aplikace injekce včetně infekce a nekrózy v místě aplikace injekce. Nekróza v místě aplikace 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 infekce v místě aplikace injekce a nekrózy v místě aplikace 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 klinické 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 vyplývá 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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Účinek podávání 250 mikrogramů (8,0 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 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů sledujících přípravky s interferonem beta, z národních registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, protože údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno, a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit použití přípravku Betaferon v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1b do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými vlastnostmi interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1b vylučovaného do mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Betaferon lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nebyla provedena žádná hodnocení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat 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

Souhrn bezpečnostního profilu

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, infekce, nekróza a nespecifické reakce byly signifikantně spojeny s léčbou Betaferonem v dávce 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

Mezi nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky patří trombotická mikroangiopatie (TMA) a hemolytická anémie (HA).

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.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na hlášeních z klinických studií s Betaferonem a na hlášeních po zavedení přípravku Betaferon na trh (*velmi časté* $\geq 1/10$, *časté* $\geq 1/100$ až $<1/10$, *méně časté* $\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$, *vzácné* $\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$, *velmi vzácné* $<1/10\ 000$). Pro popis určitých reakcí a jejich synonym a souvisejících stavů se používá nejvhodnější termín dle MedDRA.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky (NÚ) založené na hlášeních z klinických studií a zaznamenané při sledování po uvedení přípravku na trh (frekvence hlášení-pokud je známa-je založena na údajích z klinických studií).

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$) | Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$) | Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$) | Frekvence není známa |
|--|--|-----------------------------------|--|--|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Snížený počet lymfocytů ($<1\ 500/\text{mm}^3$) ^e Snížený počet leukocytů ($<3000/\text{mm}^3$) ^e Snížený celkový počet neutrofilů. ($<1\ 500/\text{mm}^3$) ^e | Lymfadenopatie Anémie | Trombocytopenie | Trombotická mikroangiopatie ^d včetně trombotické trombocytopenické purpury /hemolyticko-uremického syndromu | Hemolytická anémie ^{a,d} |
| Poruchy imunitního systému | | | | Anafylaktické reakce | Syndrom propustnosti kapilár při pre-existující monoklonální gamapatii ^a |
| Endokrinní poruchy | | Hypotyreóza | | Hypertyreóza Porucha štítné žlázy | |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Méně časté (≥1/1 000 až <1/100) | Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000) | Frekvence není známa |
|---|--|--|--|---|---|
| Poruchy metabolismu a výživy | | Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení tělesné hmotnosti | Zvýšení triacylglycerolů v krvi | Anorexie ^a | |
| Psychiatrické poruchy | | Stav zmatenosti | Suicidální pokusy (viz také bod 4.4), Emoční labilita | | Deprese Úzkost |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy Nespavost | | Křeče | | Závrať |
| Srdeční poruchy | | Tachykardie | | Kardiomyopatie ^a | Palpitace |
| Cévní poruchy | | Hypertenze | | | Vasodilatace |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Dyspnoe | | Bronchospasmus ^a | Plicní arteriální hypertenze ^c |
| Gastrointestinální poruchy | Bolest břicha | | | Pankreatitis | Nauzea Zvracení Průjem |
| Poruchy jater a žlučových cest | Zvýšená alanin aminotransferáza (ALT > 5 krát základní hodnota) ^e | Zvýšená aspartát aminotransferáza (AST > 5 krát základní hodnota) ^e Zvýšený bilirubin v krvi | Zvýšená gamaglutamyl-transferáza Hepatitida | Poškození jater Jaterní selhání ^a | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Vyrážka Kožní poruchy | Kopřivka Svědění Alopecie | Poruchy barvy kůže | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Myalgie Hypertonie Artralgie | | | | Lupus erythematodes indukovaný léky |
| Poruchy ledvin a močových cest | Nucení na močení | | Nefrotický syndrom Glomeruloskleróza (viz bod 4.4) ^{a,b} | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | Menoragie Impotence Metroragie | | | Menstruační poruchy |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Méně časté (≥1/1 000 až <1/100) | Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000) | Frekvence není známa |
|--|--|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Reakce v místě aplikace injekce (různé typy) ^f Příznaky podobné chřipce (komplex) ^g -Bolest -Horečka -Zimnice -Periferní edém -Astenie | Nekróza v místě aplikace injekce Bolest na hrudi Malátnost | | | Pocení |
| <p>^aNÚ získané pouze po uvedení na trh. ^bTyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4). ^cTyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon, viz níže Plicní arteriální hypertenze. ^dByly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy. ^eLaboratorní abnormality ^f„Reakce v místě aplikace (různé typy)“ zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které se vyskytují v místě vpichu injekce (kromě nekrózy v místě vpichu), například následující termíny: atrofie v místě vpichu, edém v místě vpichu, krvácení v místě vpichu, hypersenzitivní reakce v místě vpichu, infekce v místě vpichu, zánět v místě vpichu, nahromadění hmoty tkáně v místě vpichu, bolest v místě vpichu a reakce v místě vpichu. ^gKomplex příznaků podobných chřipce označuje chřipkový syndrom a/nebo kombinaci nejméně dvou nežádoucích účinků – od horečky, zimnice, bolesti svalů, malátnosti, pocení.</p> | | | | | |

Plicní arteriální hypertenze

Při použití přípravků obsahujících interferon beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových obdobích až do doby několik let od začátku léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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

Mechanismus účinku

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 účinnost a bezpečnost

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 1 657 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 ($p=0,0076$, 8,0 milionů IU 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, 8,0 milionů IU Betaferonu versus všichni pacienti léčení placebem).

Z těchto retrospektivních analýz podskupin je zřejmé, že relapsy stejně jako vyjádřená EDSS progresse (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 2: Primární výsledky účinnosti získané ve studii BENEFIT a v další (follow-up) fázi studie BENEFIT.

| | Fáze kontrolovaná 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] p < 0,0001 | HR = 0,59 [0,42; 0,83] p = 0,0011 | HR = 0,63 [0,48; 0,83] p = 0,0027 |
| log-rank test | 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 |
| Snížení rizika | 43 % oproti placebu | | |
| Poměr rizika s 95% intervalem spolehlivosti | HR = 0,57 [0,46; 0,71] p < 0,00001 | | |
| log-rank test | | | |
| Doba do potvrzené progresse EDSS | | | |
| Odhad podle Kaplan-Meiera | Žádný primární endpoint | 16 % | 24 % |
| 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] p = 0,022 | HR = 0,76 [0,52; 1,11] p=0,177 |
| log-rank test | | | |

Ve fázi kontrované placebem Betaferon zpomalil progresi od první klinické příhody do CDMS statisticky signifikantním a klinicky významným způsobem. Robustnost léčebného účinku se rovněž projevila zpomalením progresse roztroušené sklerózy podle McDonaldových kritérií (tabulka 2).

Analýzy podskupin podle výchozích faktorů prokázaly účinnost na progresi do CDMS ve všech hodnocených podskupinách. Riziko progresse 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 dávků 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 2), ačkoli většina pacientů ve skupině s placebem byla léčena přípravkem Betaferon alespoň od druhého roku. Výskyt progresse EDSS (potvrzený nárůst v EDSS alespoň o jeden bod v porovnání s počátečním stavem) byl nižší ve skupině s okamžitou léčbou (tabulka 2, 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 injekční roztok):

Lidský albumin

Mannitol

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

Chlorid sodný

Voda pro 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 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (s práškem pro injekční roztok):

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 injekční 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 s 12 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 2 měsíce s 2x14 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 3x14 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 x15 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 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 rozpus'tte bez třepání.

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

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'tte přípravek před použitím, pokud obsahuje částičky nebo má změněnou barvu.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABICE S JEDNOTLIVÝMI BALENÍMI (VČETNĚ BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Krabice s 15 samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

Krabice s 5 samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

Krabice se 14 samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

Krabice s 12 samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

I. 1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok obsahuje 300 mikrogramů (9,6 milionů IU). Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 milionů IU)/ml interferonu beta-1b *.

II. 1 předplněná injekční stříkačka s 1,2 ml rozpouštědla pro rekonstituci obsahuje roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml.

III. 1 adaptér injekční lahvičky s jehlou + 2 tampóny s alkoholem

* Betaferon je připraven tak, aby obsahoval vypočítané přeplnění 20 %.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABICE S JEDNOTLIVÝMI BALENÍMI (VČETNĚ BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení na 3 měsíce, krabice s 45 (3 x 15) samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

Balení na 3 měsíce, krabice s 42 (3 x 14) samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

Balení na 2 měsíce, krabice s 28 (2 x 14) samostatnými baleními, z nichž každé obsahuje:

- I. 1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok** obsahuje 300 mikrogramů (9,6 milionů IU). Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 milionů IU)/ml interferonu beta-1b*.
- II. 1 předplněná injekční stříkačka s 1,2 ml rozpouštědla pro rekonstituci** obsahuje roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptér injekční lahvičky s jehlou + 2 tampóny s alkoholem**

* Betaferon je připraven tak, aby obsahoval vypočítané přeplnění 20 %.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABICE SE SAMOSTATNÝMI BALENÍMI, ČÁST VELKÉ KRABICE SE SAMOSTATNÝMI BALENÍMI NA NĚKOLIK MĚSÍCŮ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení obsahuje 15 samostatných balení, část balení na 3 měsíce, krabice s 45 (3 x 15) samostatnými baleními. Prodej jednotlivých balení není možný.

Balení obsahuje 14 samostatných balení, část balení na 3 měsíce, krabice s 42 (3 x 14) samostatnými baleními. Prodej jednotlivých balení není možný.

Balení obsahuje 14 samostatných balení, část balení na 3 měsíce, krabice s 28 (2 x 14) samostatnými baleními. Prodej jednotlivých balení není možný.

Každé balení obsahuje:

- I. 1 injekční lahvička s práškem pro injekční roztok obsahuje 300 mikrogramů (9,6 milionů IU). Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 milionů IU)/ml interferonu beta-1b *.
- II. 1 předplněná injekční stříkačka s 1,2 ml rozpouštědla pro rekonstituci obsahuje roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptér injekční lahvičky s jehlou + 2 tampóny s alkoholem

* Betaferon je připraven tak, aby obsahoval vypočítané přeplnění 20 %.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA SE SAMOSTATNÝM BALENÍM, ČÁST KRABICE SE SAMOSTATNÝMI BALENÍMI NEBO KRABICE S BALENÍMI PRO NĚKOLIK MĚSÍCŮ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Část balení obsahující 15 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 5 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 15 samostatných balení v balení na 3 měsíce, 3 x 15 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 14 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 14 samostatných balení v balení na 3 měsíce, 3 x 14 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 12. Prodej jednotlivých balení není možný.

Část balení obsahující 14 samostatných balení v balení na 2 měsíce, 2 x 14 samostatných balení. Prodej jednotlivých balení není možný.

1 injekční lahvička s práškem: 300 mikrogramů (9,6 mil. IU) v jedné injekční lahvičce. Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 mil. IU)/ml interferonu beta-1b.

1 předplněná injekční stříkačka s 1,2 ml rozpouštědla: roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml.

1 adaptér injekční lahvičky s jehlou + 2 tampóny s alkoholem.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TITRAČNÍ BALENÍ SE 4x1 TROJITÝMI BALÍČKY (3 INJEKČNÍ LAHVIČKY / 3 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY), PRO PRVNÍCH 12 INJEKČÍ/LÉČEBNÝCH DNŮ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Titrační balení,
skládající se ze 4 trojitých balíčků, každý s obsahem:**

- I. 3 injekční lahvičky s práškem pro injekční roztok**, každá s obsahem 300 mikrogramů (9,6 milionů IU). Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 milionů IU) interferonu beta-1b*.
- II. 3 předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem pro rekonstituci**, každá s obsahem 1,2 ml roztoku chloridu sodného, 5,4 mg/ml.
- III. 3 adaptéry injekční lahvičky s jehlou + 6 tampónů s alkoholem**

*Betaferon je připraven tak, aby obsahoval vypočítané přeplnění 20 %.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.
Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/95/003/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Žlutý trojitý balíček č. 1 použijte pro léčebné dny 1, 3 a 5
Červený trojitý balíček č. 2 použijte pro léčebné dny 7, 9 a 11
Zelený trojitý balíček č. 3 použijte pro léčebné dny 13, 15 a 17
Modrý trojitý balíček č. 4 použijte pro léčebné dny 19, 21 a 23

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA S TROJITÝM BALÍČKEM (3 INJEKČNÍ LAHVIČKY / 3 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY) JAKO SOUČÁST KRABICE TITRAČNÍHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok interferonum beta-1b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml naředěného roztoku obsahuje interferonum beta-1b 250 mikrogramů (8,0 milionů IU).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: lidský albumin, mannitol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Trojité balíček 1

1. stupeň dávkování (0,25 ml) pro léčebné dny 1, 3, 5

Trojité balíček 2

2. stupeň dávkování (0,5 ml) pro léčebné dny 7, 9, 11

Trojité balíček 3

3. stupeň dávkování (0,75 ml) pro léčebné dny 13, 15, 17

Trojité balíček 4

4. stupeň dávkování (1,0 ml) pro léčebné dny 19, 21, 23

Část titračního balení. Jednotlivě se neprodává.

3 injekční lahvičky s práškem: každá s obsahem 300 mikrogramů (9,6 mil. IU). Po naředění 1 ml obsahuje 250 mikrogramů (8,0 mil. IU) interferonum beta-1b

3 předplněné injekční stříkačky s 1,2 ml rozpouštědla: každá obsahuje roztok chloridu sodného, 5,4 mg/ml.

3 adaptéry injekční lahvičky s jehlou + 6 tampónů s alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K subkutánnímu podání po rozpuštění v 1,2 ml rozpouštědla.

Pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/95/003/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ (text na vnitřní straně víčka)

Vážení pacienti,

Trojité balíček 1 je určen k přípravě prvních 3 injekcí (dny 1, 3 a 5).

K rozpuštění prášku Betaferon v injekční lahvičce použijte **celý** obsah rozpouštědla v injekční stříkačce.

Potom roztok natáhněte **až k značce na injekční stříkačce:**

0,25 ml pro první tři injekce (1., 3. a 5. den léčby).

Injekční lahvičku se zbytkem roztoku zlikvidujte.

Vážení pacienti,

Trojité balíček 2 je určen k přípravě dalších 3 injekcí (dny 7, 9 a 11).

K rozpuštění prášku Betaferon v injekční lahvičce použijte **celý** obsah rozpouštědla v injekční stříkačce.

Potom roztok natáhněte **až k značce na injekční stříkačce:**

0,5 ml pro injekce v 7., 9. a 11. den léčby

Injekční lahvičku se zbytkem roztoku zlikvidujte.

Vážení pacienti,

Trojité balíček 3 je určen k přípravě dalších 3 injekcí (dny 13, 15 a 17).

K rozpuštění prášku Betaferon v injekční lahvičce použijte **celý** obsah rozpouštědla v injekční stříkačce.

Potom roztok natáhněte **až k značce na injekční stříkačce:**

0,75 ml pro injekce v 13., 15. a 17. den léčby

Injekční lahvičku se zbytkem roztoku zlikvidujte.

Vážení pacienti,

Trojité balíček 4 je určen k přípravě dalších 3 injekcí (dny 19, 21 a 23).

K rozpuštění prášku Betaferon v injekční lahvičce použijte **celý** obsah rozpouštědla v injekční stříkačce.

Potom roztok natáhněte **až k značce na injekční stříkačce:**

1,0 ml pro injekce v 19., 21. a 23. den léčby

Injekční lahvičku se zbytkem roztoku zlikvidujte.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

betaferon

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STRÍKAČKU (ROZPOUŠTĚDLO)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro rekonstituci Betaferonu
1,2 ml roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,2 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

(NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU (BETAFERON))

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Betaferon 250 mikrogramů /ml, prášek pro injekční roztok
interferonum beta-1b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mikrogramů (8 mil. IU)/ml po rozpuštění

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Betaferon 250 mikrogramů/ml, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok interferonum beta-1b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci. pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Betaferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betaferon užívat
3. Jak se přípravek Betaferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Betaferon uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Dodatek – samostatné podávání injekcí

1. Co je přípravek Betaferon a k čemu se používá

Co je Betaferon

Betaferon je typem přípravku známého jako interferon, používaného k léčbě roztroušené sklerózy. Interferony jsou proteiny (bílkoviny) produkované organismem, které pomáhají bojovat při napadení imunitního systému např. virovými infekcemi.

Jak Betaferon působí

Roztroušená skleróza (RS) je dlouhodobý stav, který ovlivňuje centrální nervový systém (CNS), zejména funkci mozku a míchy. Zánět při RS ničí ochranné pouzdro (zvané *myelin*) kolem nervů CNS a brání nervům ve správné funkci. Toto se nazývá *demyelinizace*.

Přesná příčina RS je neznámá. Uvažuje se o tom, že v procesu, který poškozuje CNS, hraje důležitou úlohu abnormální odezva imunitního systému organismu.

K poškození CNS může dojít během ataky (*relapsu*) RS. Toto může způsobit dočasné potíže, např. při chůzi. Symptomy mohou zcela nebo částečně vymizet.

Bylo prokázáno, že interferon beta-1b upravuje odezvu imunitního systému a pomáhá tak snížit aktivitu onemocnění.

Jak Betaferon pomáhá bojovat s vaší nemocí

Jediná klinická příhoda indikující vysoké riziko vzniku roztroušené sklerózy: Bylo prokázáno, že léčba Betaferonem zpomaluje přechod do definitivní roztroušené sklerózy.

Relaps-remitentní roztroušená skleróza: Pacienti s relaps-remitentní formou RS mají příležitostné ataky nebo relapsy, během nichž se symptomy znatelně zhoršují. Bylo prokázáno, že léčba Betaferonem snížila četnost atak a zmírnila je. Snižuje počet dní strávených v nemocnici kvůli onemocnění a prodlužuje čas bez relapsů.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza: V některých případech pacienti s relaps-remitentní RS zjišťují, že jejich symptomy se zhoršují a progredují do další formy RS zvané sekundárně progresivní RS. V těchto případech pacienti pozorují postupné zhoršení ať s relapsy nebo bez nich. Betaferon může snižovat počet a závažnost atak a zpomalovat postup onemocnění.

K čemu se Betaferon používá

Betaferon se používá u pacientů

- ▶ kteří mají poprvé příznaky, jež upozorňují na vysoké riziko rozvoje roztroušené sklerózy. Váš ošetřující lékař před zahájením léčby vyloučí jakékoliv další příčiny, které by mohly tyto příznaky vysvětlovat.
- ▶ kteří trpí relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy nejméně se dvěma relapsy v posledních dvou letech.
- ▶ kteří trpí sekundárně progresivní formou roztroušené sklerózy a mají aktivní onemocnění projevující se relapsy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betaferon užívat

Neužívejte přípravek Betaferon

- jestliže jste **alergický(á) (přecitlivělý(á))** na přirozený nebo rekombinantní interferon beta, lidský albumin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže trpíte **závažným depresivním onemocněním a/nebo máte myšlenky na sebevraždu** (viz část „Upozornění a opatření“ a bod 4. „Možné nežádoucí účinky“);
- jestliže trpíte **závažným onemocněním jater** (viz části „Upozornění a opatření“; „Další léčivé přípravky a přípravek Betaferon“ a bod 4. „Možné nežádoucí účinky“).

- ▶ Informujte svého lékaře, jestliže se na vás vztahuje něco z výše uvedeného.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Betaferon se poradte se svým lékařem:

- **Zda nemáte monoklonální gamapati.** Jedná se o **poruchu imunitního systému, při níž se v krvi nalézají abnormální bílkoviny.** Při používání léčiv, jako je Betaferon, se mohou vyvinout problémy (*syndrom systémového kapilárního průsaku*) s malými krevními cévami (*kapilárami*). Toto může vést k šoku (*zhroucení*), který může být smrtelný.
- **Pokud jste měl(a) nebo máte deprese nebo se dříve u vás objevily sebevražedné myšlenky.** Váš lékař vás bude během léčby pečlivě sledovat. Jestliže jsou deprese a/nebo sebevražedné úmysly vážné, Betaferon vám nebude předepsán (viz také „Neužívejte Betaferon“).
- **Jestliže jste prodělal(a) záchvaty křečí nebo pokud užíváte léky na léčbu epilepsie (antiepileptika),** váš lékař bude léčbu pečlivě sledovat (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Betaferon“ a bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- **Jestliže máte vážné problémy s ledvinami,** váš lékař může během léčby sledovat funkci ledvin.

V době, kdy užíváte Betaferon, váš lékař musí rovněž vědět následující:

- **Jestliže zpozorujete příznaky jako svědění po celém těle, otoky obličeje a/nebo jazyka nebo náhlou dušnost.** Může se jednat o příznaky závažné alergické reakce (*hypersenzitivita*), která může ohrozit život.

- **Pokud budete pociťovat větší smutek nebo beznaděj než před zahájením léčby Betaferonem, nebo objeví-li se u vás sebevražedné myšlenky.** Pokud se u vás objeví deprese během léčby Betaferonem, budete možná vyžadovat zvláštní léčbu, váš lékař vás bude pečlivě sledovat a může také zvážit ukončení léčby. Jestliže trpíte vážnou depresí a/nebo sebevražednými úmysly, Betaferonem nebudete léčen(a) (viz také „Neužívejte Betaferon“).
- **Jestliže si povšimnete jakýchkoliv neobvyklých modřin, nadměrného krvácení po poranění nebo se vám zdá, že příliš snadno onemocníte infekcemi.** Může se jednat o příznaky poklesu počtu krvinek nebo krevních destiček (buňky pomáhající srážení krve). Budete možná vyžadovat zvláštní sledování svým lékařem.
- **Jestliže pociťujete ztrátu chuti k jídlu, únavu, pocit na zvracení (nauzeu), opakované zvracení, zejména, když zaznamenáte celkové svědění, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a snadnou tvorbu modřin.** Tyto příznaky mohou poukazovat na problémy s játry. V klinických studiích se u pacientů léčených Betaferonem vyskytly změny hodnot jaterních funkcí. Jako u jiných interferonů beta, bylo u pacientů užívajících Betaferon vzácně uváděno závažné poškození jater, včetně případů jaterního selhání. Nejzávažnější poškození bylo uváděno u pacientů užívajících jiné léky nebo kteří trpěli nemocemi, které mohou ovlivnit funkci jater (např. nadměrné požívání - abusus alkoholu, závažná infekce).
- **Jestliže zpozorujete příznaky, jako je nepravidelný srdeční tep, otoky, např. kotníků nebo nohou nebo dušnost.** Může to poukazovat na onemocnění srdečního svalu (*kardiomyopatie*), které bylo ve vzácných případech hlášeno u pacientů užívajících Betaferon.
- **Jestliže zaznamenáte bolest břicha vyzařující do zad, a/nebo je vám špatně nebo máte horečku.** Může to poukazovat na zánět slinivky břišní (*pankreatitida*), který byl hlášený při užívání Betaferonu. Toto je často spojeno se zvýšením koncentrace určitých tuků v krvi (*triacylglycerolů*).
 - ▶ **Přestaňte užívat Betaferon a okamžitě informujte svého lékaře,** jestliže se u vás vyskytne některý z výše uvedených příznaků.

Při užívání Betaferonu je dále třeba vzít v úvahu následující

- **Budou se muset provést krevní vyšetření** pro zjištění počtu krvinek, krevní biochemie a jaterních enzymů. Toto se provede **před tím, než začnete užívat Betaferon, pravidelně poté, co byla zahájena léčba Betaferonem a periodicky během léčby,** i když nemáte žádné konkrétní příznaky. Tyto krevní testy se provedou navíc k testům, které se normálně dělají pro kontrolu RS.
- **Jestliže trpíte srdeční chorobou, příznaky podobné chřipce, které se často vyskytují na počátku léčby, se mohou ukázat pro vás jako stresující.** Betaferon se musí užívat s opatrností a váš lékař bude sledovat, zdali nedochází u vás ke zhoršení srdečního onemocnění, zejména na počátku léčby. Betaferon samotný srdce přímo neovlivňuje .
- **Bude se u vás provádět funkční vyšetření štítné žlázy,** pravidelně nebo kdykoli to bude váš lékař považovat za nezbytné z jiných důvodů.
- **Betaferon obsahuje lidský albumin, proto představuje možné riziko přenosu virových onemocnění.** Nelze vyloučit riziko přenosu Creutzfeld-Jacobovy nemoci (CJD).
- **Během léčby Betaferonem může vaše tělo produkovat látky nazvané *neutralizační protilátky*,** jež mohou reagovat s Betaferonem (*neutralizační aktivita*). Není zatím jasné, zdali tyto neutralizační protilátky snižují účinnost léčby. Neutralizační protilátky nejsou vytvářeny u všech pacientů. V současnosti není možné určit předem, kteří pacienti patří do této skupiny.

- **Během léčby přípravkem Betaferon se může objevit onemocnění ledvin, včetně zjizvení (glomeruloskleróza), které může snížit funkci vašich ledvin.** Lékař může provést testy, aby zkontroloval funkci vašich ledvin.
- **Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny.** Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Betaferon. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.
- **Během léčby se může objevit bledost, žlutá kůže nebo tmavě zbarvená moč, případně doprovázená neobvyklou závratí, únavou, dušností.** Mohou to být příznaky rozpadu červených krvinek. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Betaferon. Lékař může provést krevní testy. Informujte lékaře o dalších lécích, které užíváte současně s Betaferonem.

Reakce v místě vpichu injekce

Během léčby Betaferonem je pravděpodobné, že u vás dojde k reakcím v místě vpichu injekce. Příznaky zahrnují zarudnutí, otok, změnu barvy kůže, zánět, bolest a hypersenzitivitu. Infekce v okolí místa vpichu injekce a rozpad kůže a poškození tkáně (*nekróza*) kolem místa vpichu jsou hlášeny méně často. Výskyt reakcí v místě vpichu obvykle časem klesá.

Porušení kůže a zničení tkáně v místě vpichu mohou vést k tvorbě jizev. Jestliže je stav závažný, lékař může odstranit cizí hmoty a neživé tkáně (*debridement*) a (méně často) je nutno provést transplantaci kůže. Zhojení může trvat až 6 měsíců.

Aby bylo riziko vzniku reakce v místě injekce, jako například infekce nebo nekróza, co nejmenší, je nutné:

- užít sterilní (*aseptickou*) techniku při podání injekce,
- střídat místa injekce při podání každé dávky (viz dodatek „Samostatné podávání injekcí“, část II, v druhé části této informace).

Reakce v místě podání se mohou vyskytovat méně často, pokud se používá autoinjektor a mění se místo aplikace injekce. Váš lékař nebo zdravotní sestra vám o tom řekne více.

Jestliže se u vás vyskytne jakékoliv porušení kůže spojené s otokem nebo vytékáním tekutiny z místa vpichu:

- ▶ **Přerušete injekční podávání Betaferonu a poradte se se svým lékařem.**
- ▶ **Jestliže máte pouze jedno bolestivé místo vpichu (*lézi*) a poškození tkáně (*nekróza*) není příliš rozsáhlé, můžete pokračovat v užívání Betaferonu.**
- ▶ **Jestliže máte více než jedno bolestivé místo vpichu (*vícečetné léze*), je třeba přerušit léčbu Betaferonem, dokud nedojde k jejich zhojení.**

Váš lékař bude pravidelně kontrolovat způsob, jakým si aplikujete injekci, zvláště tehdy, došlo-li u vás ke vzniku reakcí v místě vpichu.

Děti a dospívající

U dětí ani dospívajících nebyly provedeny žádné formální klinické studie.

Jsou však k dispozici některá data u dětí a dospívajících ve věku od 12 do 16 let. Tato data naznačují, že bezpečnostní profil u populace v tomto věku je stejný jako u dospělých při užívání dávky 8,0 milionů IU Betaferonu obden podávané podkožně (*subkutánně*). Nejsou žádné informace o podávání Betaferonu dětem ve věku do 12 let. Proto by Betaferon neměl být u této skupiny pacientů používán.

Další léčivé přípravky a přípravky Betaferon

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Žádné formální studie interakcí nebyly provedeny za účelem zjištění, zda Betaferon působí na jiné léčivé přípravky nebo je jimi ovlivňován.

Léčba Betaferonem probíhající současně s podáváním léčivých přípravků ovlivňujících imunitní systém s výjimkou protizánětlivých přípravků zvaných *kortikosteroidy* nebo *adrenokortikotropního hormonu (ACTH)* se nedoporučuje.

Betaferon se musí užívat opatrně při:

- **podávání léčiv, které potřebují určitý jaterní enzymový systém** (známý jako *cytochrom P450*) k vyloučení z organismu, např. léky užívané pro léčbu epilepsie (např. fenytoin).
- **podávání léčiv, které mají účinek na tvorbu krvinek.**

Přípravek Betaferon s jídlem a pitím

Betaferon je podáván injekcí pod kůži, neočekává se proto žádný vliv jídla nebo pití, které požíváte, na Betaferon.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Betaferon lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Betaferon může mít nežádoucí účinky na centrální nervový systém (viz bod 4. „Možné nežádoucí účinky“). Pokud jste zvláště citlivý(á), může to ovlivnit vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Betaferon obsahuje mannitol, lidský albumin a sodík

Neúčinné složky Betaferonu zahrnují:

- malé množství mannitolu, přirozeně se vyskytujícího cukru, a lidský albumin, bílkovinu.
- sodík – tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pokud víte, že jste alergický(á) (*přecitlivělý(á)*) na některou složku, nebo pokud se přecitlivělost u vás objeví, nesmíte Betaferon užívat.

3. Jak se přípravek Betaferon užívá

Léčba Betaferonem musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Doporučená dávka přípravku je:

Každý druhý den (obden) se 1 ml připraveného roztoku Betaferonu (viz dodatek „Samostatné podávání injekcí“ v druhé části této příbalové informace) podá podkožní injekcí (subkutánně). Dávka odpovídá 250 mikrogramům (8,0 milionům mezinárodních jednotek (IU)) interferonu beta-1b.

Počáteční léčba přípravkem Betaferon je nejlépe snášena při postupném zvyšování dávky, tj. začíná se pouze s 0,25 ml léku a potom se zvyšuje po každé 3. injekci, nejprve na 0,5 ml, poté na 0,75 ml a potom na konečnou celou dávku přípravku Betaferon (1 ml).

Váš lékař může společně s vámi rozhodnout o změně časových intervalů mezi zvýšením dávky v závislosti na nežádoucích účincích, které u vás mohou při zahájení léčby nastat. K usnadnění zvyšování dávek během prvních 12 injekcí můžete obdržet speciální **titrační balení**, obsahující čtyři barevně různě označené balíčky se speciálně označenými injekčními stříkačkami a s podrobnými pokyny ve zvláštní úvodní informaci pro titrační balení.

Příprava injekce

Před podáním injekce se musí připravit injekční roztok Betaferonu z obsahu injekční lahvičky s práškem Betaferonu a 1,2 ml roztoku z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem. Toto bude provedeno buď lékařem, zdravotní sestrou nebo vámi samotnými poté, co budete dostatečně vycvičeni. Podrobné informace o přípravě roztoku Betaferonu pro injekci naleznete v dodatku „Samostatné podávání injekcí“, část I.

Podrobný návod pro samostatné podkožní podávání injekcí Betaferonu je uveden v části IE dodatku „Samostatné podávání injekcí“.

Místo pro aplikaci injekce se musí pravidelně obměňovat. Viz bod 2 „Upozornění a opatření“ a sledujte také instrukce v části II „Střídání míst vpichu“ a část III (Betaferon Karta pro záznamy o léčbě) dodatku „Samostatné podávání injekcí“.

Doba trvání léčby

V současné době není známo, jak dlouho by měla léčba Betaferonem trvat. **O délce léčby rozhodne váš lékař společně s vámi.**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Betaferon, než jste měl(a)

Ani podání dávky Betaferonu mnohonásobně vyšší, než jsou dávky doporučené pro léčbu roztroušené sklerózy, nevedlo k život ohrožujícímu stavu.

- ▶ **Promluvte si se svým lékařem**, jestliže jste podali více Betaferonu nebo častěji.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Betaferon

Pokud jste zapomněl(a) na podání injekce ve správnou dobu, musíte si ji aplikovat okamžitě, jakmile si chybu uvědomíte. Příští injekce by měla následovat za 48 hodin.

Nezdvojnásobujte dávku v následující injekci, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Betaferon

Jestliže s léčbou přestanete nebo chcete přestat, promluvte si se svým lékařem. Není známo, že by ukončení Betaferonu způsobovalo akutní příznaky z vysazení.

- ▶ Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Betaferon může způsobit závažné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

► **Přestaňte užívat Betaferon a okamžitě informujte svého lékaře:**

- Jestliže se objeví příznaky jako **svědění po celém těle, otoky obličeje a/nebo jazyka nebo náhlá dušnost**.
- Pokud budete **pociťovat větší smutek nebo beznaděj než před zahájením léčby Betaferonem, nebo objeví-li se u vás sebevražedné myšlenky**.
- Jestliže jste si povšimli **jakýchkoliv neobvyklých modřin, nadměrného krvácení po poranění nebo se vám zdá, že příliš snadno onemocníte infekcemi**.
- Jestliže pociťujete **ztrátu chuti k jídlu, únavu, pocit nevolnosti, opakované zvracení, zejména, když zaznamenáte celkové svědění, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a snadnou tvorbu modřin**.
- Jestliže trpíte příznaky, jako je **nepravidelný srdeční tep, otoky, např. kotníků nebo nohou nebo dušnost**.
- Jestliže zaznamenáte **bolest břicha vyzařující do zad a/nebo pocit nevolnosti nebo máte horečku**.

► **Okamžitě informujte svého lékaře:**

- Pokud se u Vás objeví některý nebo všechny z následujících příznaků: **zpěněná moč, únava, otoky, obzvláště kotníků nebo očních víček, a přírůstek na tělesné hmotnosti**, protože to mohou být známky možného problému s ledvinami.

Na začátku léčby jsou nežádoucí účinky časté, ale obecně se s další léčbou snižují.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou:

- **Příznaky podobné chřipce**, např. horečka, mrazení, bolesti kloubů, malátnost, pocení, bolest hlavy nebo bolest svalů. Tyto příznaky lze snížit podáním paracetamolu nebo nesteroidních protizánětlivých léčiv, např. ibuprofenu.
- **Reakce v místě vpichu**. Příznaky mohou být zarudnutí, otok, zblednutí, zánět, infekce, bolest, hypersenzitivita, poškození tkáně (*nekróza*). Více informací o tom, co dělat, pokud u vás dojde k reakci v místě vpichu, naleznete v části „Upozornění a opatření“, bod 2. Tyto reakce lze snížit používáním autoinjektoru a střídáním míst aplikace injekce. Další informace získáte od svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pro snížení nežádoucích účinků na začátku léčby musí lékař začít s nízkou dávkou Betaferonu a postupně tuto dávku zvyšovat (viz bod 3 „Jak se přípravek Betaferon užívá“).

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na hlášeních z klinických studií s Betaferonem a na hlášeních po zavedení přípravku na trh.

► **Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 uživatelů):**

- snížený počet **bílých krvinek**
- **bolest hlavy**
- poruchy spánku (nespavost)

- bolest břicha
- specifický jaterní enzym (alaninaminotransferáza neboli ALT) se může zvyšovat (toto se ukáže v krevních testech)
- vyrážka
- **kožní** poruchy
- bolest svalů (*myalgie*)
- ztuhlost **svalů** (*hypertonie*)
- bolest kloubů (*artralgie*)
- nucení na močení
- reakce **v místě vpichu** injekce (včetně zarudnutí, otoku, změny barvy, zánětu, bolesti, infekce, alergické reakce - hypersenzitivita)
- příznaky **podobné chřipce**, bolest, horečka, zimnice, nahromadění tekutiny v paži nebo noze (periferní otok), nedostatek/ztráta síly (*astenie*)

► **Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 uživatelů):**

- oteklé **mízní uzliny** (*lymfadenopatie*)
- počet červených krvinek v krvi může poklesnout (*anémie*)
- špatná funkce štítné žlázy (produkuje málo hormonu) (*hypotyreóza*)
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti
- zmatenost
- nezvykle rychlý srdeční tep (*tachykardie*)
- zvýšený **krvní tlak** (*hypertenze*)
- specifický jaterní enzym (aspartátaminotransferáza neboli AST) se může zvyšovat (toto se ukáže v krevních testech)
- **dušnost** (*dyspnoe*)
- červenožluté barvivo (*bilirubin*), které je produkováno játry může být zvýšeno (to se projeví v krevních testech)
- oteklé a nezvykle svědící části kůže nebo sliznic (*kopřivka*)
- svědění (*pruritus*)
- ztráta vlasů na hlavě (*alopecie*)
- menstruační poruchy (*menoragie*)
- silné děložní krvácení (*metroragie*), zejména mezi dvěma menstruačními periodami
- **impotence**
- poškození (rozpad) kůže a poškození tkáně (nekróza) v místě vpichu injekce (viz bod 2 „Upozornění a opatření“)
- bolest na hrudi
- malátnost

► **Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 uživatelů):**

- počet krevních destiček (pomáhajících srážení krve) se může snížit (*trombocytopenie*)
- vzestup části určitého typu krevních tuků (*triacylglycerolů*) (prokáže se v krevních testech), viz bod 2 „Upozornění a opatření“
- pokusy o sebevraždu
- střídání nálad
- křeče
- může se zvýšit hladina specifického jaterního enzymu (gamaglutamyltransferázy), který je produkován játry (prokáže se v krevních testech)
- zánět jater (*hepatitida*)
- změna barvy kůže
- problémy s ledvinami, včetně jejich zjizvení (*glomeruloskleróza*), které mohou snížit funkci ledvin

► **Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 1000 uživatelů):**

- krevní sráženiny v malých krevních cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, závrať či pocit točení

hlavy. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.

- závažné alergické reakce (*anafylaktické reakce*)
- špatná funkce štítné žlázy (*poruchy štítné žlázy*), produkuje příliš mnoho hormonu (*hypertyreóza*)
- závažná ztráta chuti k jídlu vedoucí k úbytku tělesné hmotnosti (*anorexie*)
- onemocnění srdečního svalu (*kardiomyopatie*)
- náhlá dušnost (*bronchospasmus*)
- zánět slinivky (*pankreatitida*), viz bod 2 „Upozornění a opatření“
- játra nepracují správně (poškození jater včetně zánětu jater, selhání jater)

► **Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):**

- rozpad červených krvinek (*hemolytická anémie*)
- problémy s malými krevními cévami, které mohou vzniknout při užívání léku jako je Betaferon (*syndrom propustnosti kapilár*)
- **deprese, úzkost**
- závrať
- nepravidelný, rychlý tlukot nebo bušení srdce (*palpitace*)
- zarudnutí a/nebo zčervenání obličeje v důsledku rozšíření krevních kapilár (vazodilatace)
- závažné zúžení krevních cév v plicích, což má za následek zvýšení krevního tlaku v cévách, které vedou krev ze srdce do plic (plicní arteriální hypertenze). Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých obdobích během léčby, také několik let po začátku léčby přípravkem Betaferon.
- Pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- průjem
- vyrážka, zarudnutí kůže obličeje, bolest kloubů, horečka, slabost a další účinky způsobené léky (léky navozený lupus erythematoses)
- **menstruační poruchy**
- pocení

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Betaferon uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem.

Roztok se musí použít bezprostředně po přípravě. Pokud tak nemůžete učinit ihned, roztok lze použít do 3 hodin, pokud se uchovával při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce).

Nepoužívejte přípravek Betaferon, pokud si všimnete, že obsahuje částice nebo má změněnou barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Betaferon obsahuje

Léčivou látkou je interferonum beta-1b, 250 mikrogramů v 1 ml naředěného roztoku.

Dalšími pomocnými látkami jsou:

- v prášku: mannitol a lidský albumin,
- v rozpouštědle (roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)): chlorid sodný, voda pro injekci.

Prášek Betaferon se dodává v 3 mililitrové injekční lahvičce obsahující 300 mikrogramů (9,6 milionů IU) interferonu beta-1b v jedné injekční lahvičce. Po naředění obsahuje jeden mililitr 250 mikrogramů (8,0 milionů IU) interferonu beta-1b.

Rozpouštědlo pro Betaferon se dodává v 2,25 mililitrové předplněné injekční stříkačce a obsahuje 1,2 mililitru roztoku chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových).

Jak přípravek Betaferon vypadá a co obsahuje toto balení

Betaferon je sterilní bílý až téměř bílý prášek pro injekční roztok.

Betaferon je dostupný ve velikostech 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 se 12 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 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 na 2 měsíce s 2 x 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 3 x 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 na 3 měsíce s 3 x 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
- titrační balení pro prvních 12 injekcí skládající se ze 4 trojitých balíčků, z nichž každý obsahuje 3 injekční lahvičky s práškem, 3 předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem, 3 adaptéry s jehlou a 6 tampónů s alkoholem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ:+30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Dodatek: SAMOSTATNÉ PODÁVÁNÍ INJEKČÍ

Váš lékař vám předepsal přípravek k léčbě RS. Na začátku léčby budete přípravek Betaferon nejlépe snášet, pokud začnete s nízkou dávkou, která se bude postupně zvyšovat na celou běžnou dávku (viz první část této příbalové informace, část 3 „Jak se přípravek Betaferon užívá“). K usnadnění zvyšování dávek během prvních 12 injekcí můžete obdržet speciální titrační balení, obsahující čtyři barevně různě označené trojitě balíčky se speciálně označenými injekčními stříkačkami a s podrobnými pokyny ve zvláštní úvodní informaci pro titrační balení. Injekční stříkačky v tomto titračním balení jsou označeny v souladu s příslušnou velikostí dávky (0,25; 0,5; 0,75 nebo 1 ml).

Následující pokyny a obrázky vám vysvětlí, jak připravit injekci Betaferonu, a jak postupovat při jejím podání, které si budete provádět sami. Čtete, prosím, tento návod pozorně a postupujte podle něj krok za krokem. Váš lékař nebo zdravotní sestra vám pomohou naučit se celý postup a techniku samostatného podání injekce. Nepokoušejte se o aplikaci dříve, než si budete zcela jisti, že přesně rozumíte všem požadavkům na přípravu injekčního roztoku a celému postupu při aplikaci injekce.

ČÁST I: NÁVOD KROK ZA KROKEM

Postup se skládá z následujících hlavních kroků:

- A) Všeobecné pokyny**
- B) Příprava k aplikaci (podání) injekce**
- C) Proces ředění krok za krokem**
- D) Natažení injekce**
- E) Aplikace injekce**
- F) Stručný přehled jednotlivých kroků**

A) Všeobecné pokyny

► Dobře začněte!

Zjistíte, že po několika týdnech se vaše léčba stane přirozenou součástí vašich každodenních činností. Až budete začínat, mohou být následující tipy pro vás užitečné:

- Vytvořte si stálé vhodné místo pro uchovávání, které je mimo dohled a dosah dětí tak, abyste přípravek Betaferon a další pomůcky, které budete potřebovat, k vždy snadno našli. Podrobné podmínky uchovávání viz bod 5 první části této příbalové informace „Jak přípravek Betaferon uchovávat“.
- Snažte se aplikovat injekci vždy ve stejnou denní dobu. Tímto způsobem si snáze zapamatujete a naplánujete čas, kdy nebudete rušeni.
- Každou dávku připravte pouze tehdy, když jste připraveni na aplikaci injekce. Po namíchání Betaferonu musíte injekci aplikovat okamžitě (jestliže Betaferon není použit okamžitě, viz bod 5 první části této příbalové informace „Jak přípravek Betaferon uchovávat“).

► Důležité tipy, které je nutno mít na paměti

- Buďte důslední - použijte Betaferon tak, jak je popsáno v bodě 3 první části této příbalové informace „Jak se přípravek Betaferon užívá“. Dávku vždy dvakrát zkontrolujte.
- Injekční stříkačky a odpadní nádobu na použité injekční stříkačky a jehly uchovávejte mimo dohled a dosah dětí; pokud možno pod zámekem.
- Injekční stříkačky nebo jehly nikdy nepoužívejte opakovaně.
- Vždy použijte zde popsanou sterilní (*aseptickou*) techniku.
- Použité injekční stříkačky vždy odložte do správné odpadní nádoby na použité injekční stříkačky a jehly.

B) Příprava k aplikaci injekce

► Výběr místa pro injekci

Před přípravou své injekce rozhodněte, do kterého injekčního místa ji budete aplikovat. Betaferon by měl být injekčně podáván do tukové vrstvy mezi kůží a svalem (tj. podkožně, přibližně 8 až 12 mm pod kůží). Nejvhodnějšími místy pro injekce jsou ta, kde je kůže volná a měkká, vždy mimo klouby, nervy, kosti, např. břicho, paže, stehno nebo hýždě.

Důležité: Nevolte místa, kde nahmatáte boule, hrboly, pevné uzlíky nebo která jsou bolestivá, nevolte ani oblasti, kde má kůže změněné zbarvení, prohlubně, strupy nebo je porušená. O každém takovém nebo i jiném neobvyklém nálezu informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Místo vpichu byste při každé injekci měli střídát. Pokud se vám některé plochy budou zdát obtížně dosažitelné, požádejte o pomoc s aplikací injekce člena rodiny nebo přítele. Dodržujte posloupnost popsanou v harmonogramu na konci tohoto dodatku (viz část II „Střídání míst vpichu“) a po 8 injekcích (16 dnech) se vrátíte do místa, kde jste aplikovali injekci poprvé. To poskytne každému místu aplikace příležitost plně se obnovit předtím, než dojde k podání další injekce.

Další informace naleznete v plánu střídání míst vpichu na konci tohoto dodatku, kde se dozvíte, jak volit místa vpichu. Jako příklad je připojena i karta záznamu o léčbě (viz část III dodatku). Tento záznam by vám měl poskytnout představu o tom, jak sledovat místa a data svých injekčních podání.

► Kontrola obsahu balení

V balení Betaferonu naleznete:

- 1 injekční lahvičku Betaferonu (s práškem pro injekční roztok),
- 1 předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem pro Betaferon (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)),
- 1 adaptér injekční lahvičky s předem připojenou jehlou,
- 2 tampóny s alkoholem.

Dále budete potřebovat nádobu na likvidaci pro použité injekční stříkačky a jehly.

K dezinfekci kůže použijte vhodné dezinfekční činidlo.

Jestliže máte titrační balení Betaferonu, najdete v něm 4 barevně různě označené a očíslované trojitě balíčky, každý balíček bude obsahovat:

- 3 injekční lahvičky Betaferonu (s práškem pro injekční roztok),
- 3 předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem pro Betaferon (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)),
- 3 adaptéry injekční lahvičky s předem připojenou jehlou
- 6 tampónů s alkoholem.

Dále budete potřebovat nádobu na likvidaci pro použité injekční stříkačky a jehly.

K dezinfekci kůže použijte vhodné dezinfekční činidlo.

Začněte **žlutým trojitým balíčkem 1**, který obsahuje 3 injekční stříkačky s označením objemu 0,25 ml, pro léčebné dny 1, 3 a 5.

Potom použijte **červený trojitý balíček 2**, který obsahuje 3 injekční stříkačky s označením objemu 0,5 ml, pro léčebné dny 7, 9 a 11.

Pokračujte **zeleným trojitým balíčkem 3**, který obsahuje 3 injekční stříkačky s označením objemu 0,75 ml, pro léčebné dny 13, 15 a 17.

Použijte **modrý trojitý balíček 4**, který obsahuje 3 injekční stříkačky s označením objemu 0,25; 0,5; 0,75 a 1 ml, pro léčebné dny 19, 21 a 23.

C) Proces ředění roztoku krok za krokem



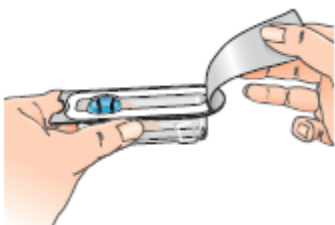
1 - Než začnete, důkladně si omyjte ruce mýdlem a vodou.



2 - Otevřete lahvičku s Betaferonem odstraněním víčka a postavte ji na stůl. Je lepší nepoužívat nehet, protože by se mohl ulomit - použijte svůj palec.



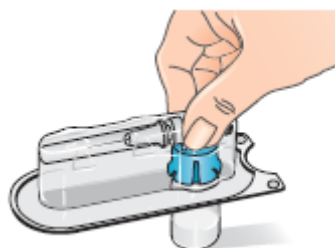
3 - Otrěte horní část lahvičky tampónem s alkoholem, pohybujte tampónem pouze jedním směrem. Tampón ponechte na vršku lahvičky.



4 – Otevřete blister, který obsahuje adaptér injekční lahvičky, ale adaptér ponechte uvnitř blistru.

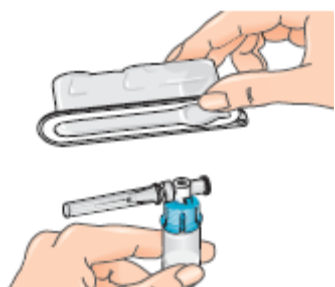
V tomto stádiu nevyjímajte adaptér z blistru.

Nedotýkejte se adaptéru lahvičky. Je důležité zachovat jeho sterilitu .

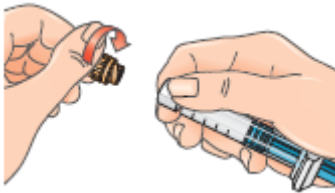


5 – Před připojením adaptéru odstraňte a zlikvidujte tampón s alkoholem a lahvičku opřete o rovný povrch.

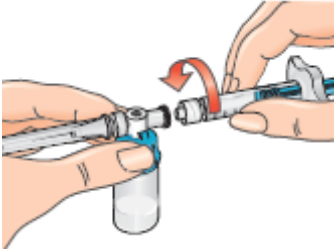
6 – Držte blister z vnějšíku a umístěte ho na vršek lahvičky. Zatlačte jej pevně dolů, dokud neucítíte, že zapadl na své místo.



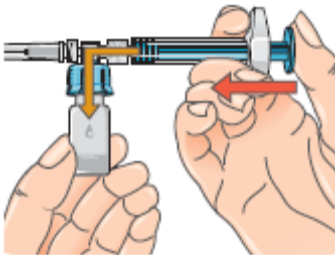
7 - Uchopte blister za okraje a sejměte ho z adaptéru lahvičky. Nyní jste připraveni k nasazení předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem na adaptér lahvičky.



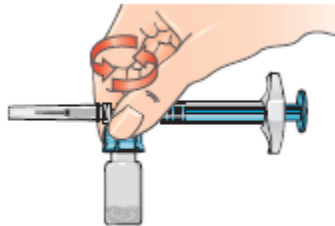
8 - Zdvihněte injekční stříkačku. Zkontrolujte, zda je oranžový kryt hrotu pevně připojen k injekční stříkačce s rozpouštědlem! Otočením sejměte kryt hrotu. Kryt hrotu vyhoďte.



9 - Připojte injekční stříkačku do otvoru na boku adaptéru lahvičky zasunutím konce injekční stříkačky a opatrně dotáhněte působením tlaku a otáčením ve směru chodu hodinových ručiček (viz šipka). Tímto vznikne souprava injekční stříkačky.

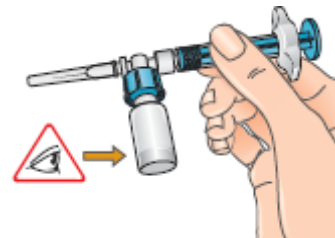


10 - Držte soupravu injekční stříkačky za dno lahvičky. Pomalu tlačte na píst injekční stříkačky po celé dráze, abyste převedli veškeré rozpouštědlo do lahvičky. Uvolněte píst, který se může vrátit do své původní polohy. To se týká i titračního balení.



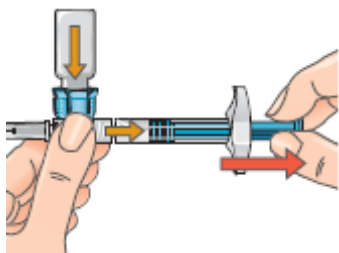
11 - Ponechte soupravu injekční stříkačky připojenou a otáčejte jemně lahvičkou, aby se suchý prášek Betaferonu zcela rozpustil.

Injekční lahvičkou netřepajte.



12 - Roztok pečlivě zkontrolujte. Měl by být čirý a neměl by obsahovat žádné částice. Pokud je roztok zbarvený nebo obsahuje částice, zlikvidujte jej a začněte znovu s novým samostatným balením. Pokud se objeví pěna - což se může stát, pokud budete lahvičkou otáčet nebo třepat příliš silně - nechte lahvičku v klidu stát, dokud se pěna neusadí.

D) Natažení injekce



13 - V případě, že se píst přesunul zpět do původní polohy, zatlačte jej na začátek a udržujte v této pozici. Pro přípravu injekce přetočte soupravu tak, aby byla lahvička nahoře a strana s víčkem směřovala dolů. Jakmile tak učiníte, roztok bude moci téct dolů do injekční stříkačky.

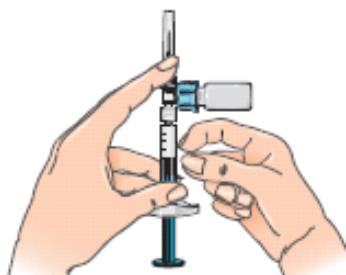
Udržujte injekční stříkačku ve vodorovné poloze.
Pomalu vytažte píst dozadu, abyste natáhli všechnen roztok z lahvičky do injekční stříkačky.

U titračního balení natahujte roztok **pouze ke značce na injekční stříkačce:**

0,25 ml pro první tři injekce (1., 3., 5. den léčby), **nebo**
0,5 ml pro injekce aplikované 7., 9., 11. den léčby, **nebo**
0,75 ml pro injekce aplikované 13., 15., 17. den léčby.

Injekční lahvičku se zbytkem roztoku zlikvidujte.

Počínaje dnem 19 aplikujte **celou dávku o velikosti 1 ml.**

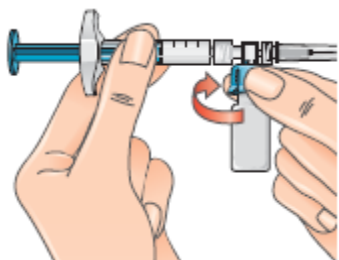


14 – Po natažení roztoku otočte soupravu injekční stříkačky tak, aby jehla směřovala vzhůru. To umožní, aby se vzduchové bubliny dostaly nad roztok.

15 - Odstraňte veškeré vzduchové bubliny lehkým poklepáním na injekční stříkačku a zatlačením pístu na značku 1 ml nebo na objem předepsaný vaším lékařem.

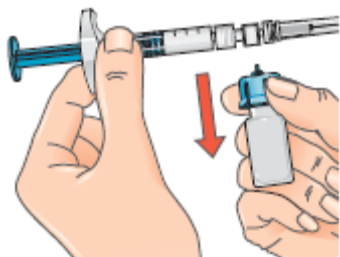
V případě, že aplikujete z titračního balení méně než 1 ml, nemusí se objevit žádné vzduchové bubliny, avšak u celé aplikované dávky se nějaké vzduchové bubliny mohou objevit. Odstraňte je lehkým poklepáním na injekční stříkačku a zatlačením pístu na příslušnou značku injekční stříkačky.

Pokud se do injekční lahvičky spolu se vzduchovými bublinami vytlačí příliš mnoho roztoku, umístěte injekční stříkačku zpět do vodorovné polohy (viz obr. 13) a zatáhněte píst o něco zpět, aby se opětovně natáhl roztok z injekční lahvičky zpět do injekční stříkačky.



16 - Uchopte modrý adaptér s připojenou injekční lahvičkou a oddělte jej od injekční stříkačky **otočením** směrem k sobě a následným odtažením od injekční stříkačky.

Při oddělování držte pouze modrý plastický adaptér.
Zachovávejte vodorovnou polohu injekční stříkačky a injekční lahvičku udržujte pod injekční stříkačkou.



Oddělení injekční lahvičky a adaptéru od injekční stříkačky zajistí, že roztok bude při injekčním podání vytékat z jehly.

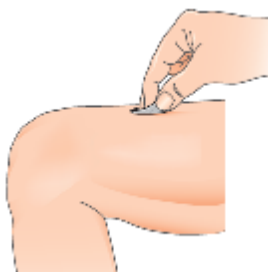
17 - Vyhod'te injekční lahvičku a nepoužitou část roztoku do odpadní nádoby.

18 - Nyní jste připraveni k injekčnímu podání.

Pokud z nějakého důvodu nebudete moci Betaferon okamžitě aplikovat, můžete před použitím naředěný roztok v injekční stříkačce ponechat v chladničce až 3 hodiny. Roztok nezmrazujte a nečekejte s aplikací déle než 3 hodiny. Jestliže uplynou více než 3 hodiny, naředěný roztok Betaferonu zlikvidujte a připravte si novou injekci. Před vlastním podáním zahřejte injekci v rukách, aby se zabránilo bolesti.

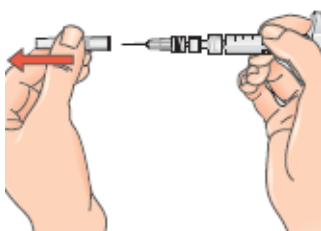
E) Aplikace injekce

1 - Vyberte si místo vpichu (viz doporučení na začátku a diagramy na konci tohoto dodatku) a zaznamenejte do záznamu o léčbě.



2 - Alkoholovým tampónem si otřete kůži na místě plánovaného vpichu. Kůži nechejte oschnout na vzduchu. Tampón vyhod'te.

Pro dezinfekci kůže použijte vhodné dezinfekční činidlo.



3 - Sejměte kryt z jehly. Kryt vytáhněte, nekrú'te jím.



4 - Jemně zmáčknete kůži okolo dezinfikovaného místa (mírně ji vyzdvihněte).

5 - Rychlým, pevným pohybem vbodněte jehlu přímo do kůže pod úhlem 90°. Držte injekční stříkačku jako tužku nebo šipku. Poznámka: přípravek Betaferon je možné podávat také autoinjektorem.

6 - Lék aplikujte pomalým, stálým tlakem na píst. (Stlačujte píst po celé jeho dráze, dokud nebude injekční stříkačka prázdná).

7- Použitou injekční stříkačku zlikvidujte vyhozením do odpadní nádoby.

F) Stručný přehled jednotlivých kroků

- Vyjměte potřebný obsah pro jednu injekci.
- Připojte adaptér k injekční lahvičce.
- Připojte injekční stříkačku k adaptéru.
- Zatlačte píst injekční stříkačky pro převod veškerého rozpouštědla do injekční lahvičky.
- Přetočte soupravu injekční stříkačky a natáhněte předepsané množství roztoku.
- Oddělte injekční lahvičku od stříkačky - nyní jste připraveni k injekčnímu podání.

POZNÁMKA: Injekce musí být podána bezprostředně po naředění (je-li podání odloženo, uložte injekci do chladničky a podejte nejpozději do 3 hodin od přípravy). Chraňte před mrazem.

ČÁST II: OBMĚNA MÍST PODÁNÍ INJEKCE

Pro každou injekci si musíte zvolit nové místo vpichu, protože jejich střídání poskytne oblasti čas na zotavení a lze tak předejít infekci. V první části tohoto dodatku je doporučení, která místa zvolit. Je velmi užitečné rozhodnout se, kam si píchnete injekci, dříve než si připravíte injekční stříkačku. Schéma na diagramu vám pomůže vhodně střídat místa vpichu. Například pokud si píchnete první injekci na pravou stranu břicha, zvolte pak levou stranu břicha pro druhou injekci, při třetí injekci postupte na pravé stehno a tak pokračujte dále podle diagramu, dokud nevystřídáte všechna vhodná místa na těle. Zaznamenejte si vždy, kdy a kam jste si píchli poslední injekci. Jednou z možností je poznamenat si místo vpichu do přiložené karty pro záznamy o léčbě.

Budete-li se řídit tímto schématem, vrátíte se k první oblasti (např. pravá strana břicha) po 8 injkcích (16 dnech). To se nazývá cyklus obměny. Na našem příkladu harmonogramu je každá plocha rozdělena na 6 míst vpichu (což dohromady dává 48 míst vpichu), vlevo a vpravo: v horní, střední a dolní části příslušné oblasti. Pokud se vrátíte do jedné oblasti po jednom cyklu obměny, zvolte si v této oblasti nejbližší místo vpichu. Jestliže bude oblast bolavá, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o výběru jiných míst vpichu.

Harmonogram obměny:

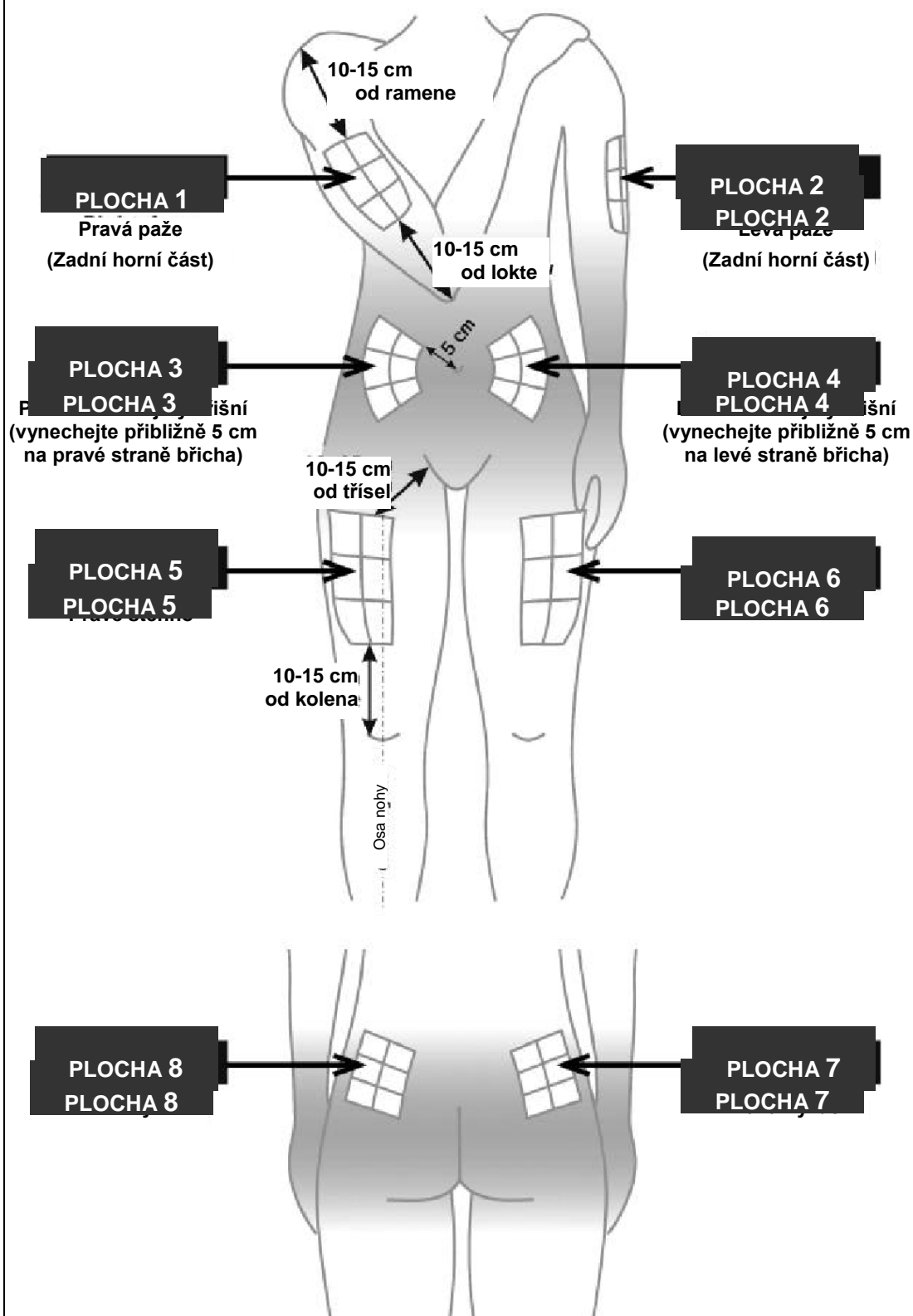
Doporučujeme si vést jako pomůcku pro řádnou obměnu míst vpichu záznam o dnech a místech podání vašich injekcí. Můžete použít následující harmonogram obměny.

Používejte střídavý cyklus obměn. Každý cyklus bude obsahovat 8 injkcí (16 dní), aplikovaných postupně od oblasti 1 až po oblast 8. Dodržením tohoto sledu poskytnete každému místu aplikace možnost zotavit se před podáním další injekce.

- Cyklus obměny 1:** Levá horní část každé oblasti
- Cyklus obměny 2:** Pravá dolní část každé oblasti
- Cyklus obměny 3:** Střední levá část každé oblasti
- Cyklus obměny 4:** Pravá horní část každé oblasti
- Cyklus obměny 5:** Levá dolní část každé oblasti
- Cyklus obměny 6:** Střední pravá část každé oblasti

HARMOGRAM STRÍDÁNÍ MÍST:

Error!



Reference source not found.

ČÁST III: BETAFERON KARTA PRO ZÁZNAMY O LÉČBĚ

Pokyny pro vedení záznamů o místech a dnech podání vašich injekcí

- Zvolte si místo pro první injekci.
- Očistěte místo pro injekci alkoholovým tamponem a nechte oschnout na vzduchu.
- Po podání injekce zaškrtněte použité místo vpichu a запиšte datum v tabulce vaší karty pro záznamy o léčbě (viz příklad: „Vedení záznamů o místech a dnech podání Vašich injekcí“).

PŘÍKLAD KARTY PRO ZÁZNAMY O LÉČBĚ:

Vedení záznamů o místech a dnech podání Vašich injekcí

Pravá paže Right Arm

| | |
|-------|-------|
| 04/12 | |
| | 20/12 |
| | |

Levá paže Left Arm

| | |
|-------|--|
| 06/12 | |
| | |
| | |

Pravá část krajiny bříšní Right Abdomen

| | |
|-------|--|
| 08/12 | |
| | |
| | |

Levá část krajiny bříšní Left Abdomen

| | |
|-------|--|
| 10/12 | |
| | |
| | |

Pravé stehno Thigh

| | |
|-------|--|
| 12/12 | |
| | |
| | |

Levé stehno Left Thigh

| | |
|-------|--|
| 14/12 | |
| | |
| | |

Levá hýždě Left Buttock

| | |
|-------|--|
| 18/12 | |
| | |
| | |

Pravá hýždě Right Buttock

| | |
|-------|--|
| 16/12 | |
| | |
| | |

10-15 cm od ramene / 15 cm from shoulder
 10-15 cm od lokte / 5 cm from elbow
 10-15 cm od třísel / 10-15 cm from groin
 10-15 cm od kolena / 10-15 cm from knee
 Osa nohy / Axis of the leg

Zvláštní dodatek: ÚVODNÍ INFORMACE PRO TITRAČNÍ BALENÍ

Váš lékař vám předepsal Betaferon k léčbě RS. Na začátku léčby budete přípravek Betaferon nejlépe snášet, pokud začnete s nízkou dávkou, která se bude postupně zvyšovat na celou běžnou dávku (viz první část této informace, část 3 „Jak se přípravek Betaferon užívá“). Injekční stříkačky v tomto titračním balení jsou označeny v souladu s příslušnou velikostí dávky (0,25; 0,5; 0,75 nebo 1 ml).

► **Kontrola obsahu balení**

V titračním balení Betaferonu najdete 4 barevně různě označené a očíslované trojitě balíčky, každý balíček bude obsahovat:

- 3 injekční lahvičky Betaferonu (s práškem pro injekční roztok),
- 3 předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem pro Betaferon (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % hmotnostně objemových)),
- 3 adaptéry injekční lahvičky s předem připojenou jehlou
- 6 tampónů s alkoholem.

Každý trojitý balíček obsahuje injekční stříkačky, které budete potřebovat pro přípravu každé dávky. Injekční stříkačky mají speciální označení podle příslušné dávky. Postupujte, prosím, podle podrobných pokynů pro použití níže. Pro každý titrační krok použijte veškeré rozpouštědlo pro rozředění prášku Betaferon, potom natáhněte potřebnou dávku do injekční stříkačky.

Začněte **žlutým trojitým balíčkem**, který je zřetelně označen číslem „1“ na horní pravé straně krabičky.

Tento první trojitý balíček se musí použít pro léčebné dny 1, 3 a 5.

Obsahuje speciálně značené injekční stříkačky s ryskou označující **0,25 ml**. To vám pomůže, abyste injikoval(a) pouze potřebnou dávku.

Po spotřebování žlutého balíčku použijte **červený trojitý balíček**, který je zřetelně označen číslem „2“ na horní pravé straně krabičky.

Tento druhý trojitý balíček se musí použít pro léčebné dny 7, 9 a 11.

Obsahuje speciálně značené injekční stříkačky s ryskou označující **0,50 ml**. To vám pomůže, abyste injikoval(a) pouze potřebnou dávku.

Po spotřebování červeného balíčku použijte **zelený trojitý balíček**, který je zřetelně označen číslem „3“ na horní pravé straně krabičky.

Tento třetí trojitý balíček se musí použít pro léčebné dny 13, 15 a 17.

Obsahuje speciálně značené injekční stříkačky s ryskou označující **0,75 ml**. To vám pomůže, abyste injikoval(a) pouze potřebnou dávku.

Nakonec po spotřebování zeleného balíčku použijte **modrý trojitý balíček**, který je zřetelně označen číslem „4“ na horní pravé straně krabičky.

Tento poslední trojitý balíček se musí použít pro léčebné dny 19, 21 a 23.

Obsahuje injekční stříkačky s ryskami označujícími **0,25, 0,5, 0,75 a 1 ml**. S trojitým balíčkem „4“ můžete injikovat celou dávku 1,0 ml.

Podrobný popis přípravy a použití prášku Betaferon naleznete v části 3 „Jak se přípravek Betaferon užívá“ v první části příbalové informace a v dodatku „Samostatné podávání injekcí“ ve druhé části příbalové informace.

Dále budete potřebovat nádobu na likvidaci použitých injekčních stříkaček a jehel.