

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Interferon beta-1b recombinant* 250 micrograme (8,0 milioane UI) pe ml după reconstituire.

Betaferon conține 300 micrograme (9,6 milioane UI) de interferon beta-1b recombinant pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

* produs prin inginerie genetică dintr-o tulpină de *Escherichia coli*.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere sterilă albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Betaferon este indicat în tratamentul

- pacienților cu un eveniment demielinizant unic cu un proces inflamator activ, dacă acesta este suficient de sever pentru a justifica tratamentul cu corticosteroizi pe cale intravenoasă, dacă au fost excluse diagnostice alternative și dacă se apreciază că prezintă un risc crescut de apariție a sclerozei multiple clinic evidente (vezi pct. 5.1).
- pacienților cu scleroză multiplă recurentă remisivă și cu două sau mai multe recurențe în ultimii doi ani.
- pacienților cu scleroză multiplă secundar progresivă cu boală activă, manifestată prin recurențe.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Betaferon trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul acestei boli.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Betaferon recomandată este de 250 micrograme (8,0 milioane UI), conținută în 1 ml de soluție reconstituită (vezi pct. 6.6), administrată subcutanat, o dată la două zile.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice specifice sau studii farmacocinetice la copii și adolescenți. Cu toate acestea, datele limitate publicate sugerează că profilul de siguranță la adolescenții cu vârste între 12 și 16 ani, cărora li s-a administrat Betaferon 8,0 milioane UI, pe cale subcutanată, o dată la două zile, este similar celui observat la adulți. Nu există informații privind utilizarea Betaferon la copiii cu vârste mai mici de 12 ani. În consecință, Betaferon nu trebuie utilizat la această populație.

În general, se recomandă ajustarea dozei la începutul tratamentului.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 62,5 micrograme (0,25 ml), administrată subcutanat, o dată la două zile și să crească apoi lent până la doza de 250 de micrograme (1,0 ml) o dată la două zile (vezi Tabelul A). Perioada de ajustare a dozei poate fi modificată, în cazul apariției oricăror reacții adverse semnificative. Pentru obținerea eficacității corespunzătoare, trebuie atinsă doza de 250 micrograme (1,0 ml) o dată la două zile.

Pentru perioada de ajustare a dozei și tratamentul inițial al pacientului cu Betaferon, este disponibil un pachet pentru inițierea tratamentului, format din patru ambalaje triple. Acest ambalaj corespunde necesităților pacientului pentru primele 12 injecții. Ambalajele triple sunt evidențiate în culori diferite (vezi pct. 6.5)

Tabel A. Schema de ajustare a dozei*

zi de tratament	doză	volum
1, 3, 5	62,5 micrograme	0,25 ml
7, 9, 11	125 micrograme	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 micrograme	0,75 ml
19, 21, 23 și zilele următoare	250 micrograme	1,0 ml

* Perioada de ajustare a dozei poate fi modificată, în cazul apariției oricăror reacții adverse semnificative.

Doza optimă nu a fost stabilită definitiv.

În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului. Există date de urmărire din studii clinice controlate de la pacienți cu SM recurentă remisivă pe o durată de până la 5 ani, iar de la pacienți cu SM secundar progresivă pe o durată de până la 3 ani. În cazul SM recurent remisivă, s-a demonstrat eficacitatea terapiei pentru primii doi ani. Datele disponibile pentru cei trei ani suplimentari sunt concordante cu eficacitate menținută a tratamentului cu Betaferon pe întreaga perioadă de timp.

La pacienții cu un eveniment clinic unic, sugestiv pentru scleroză multiplă, progresia către scleroza multiplă clinic definită a fost întârziată semnificativ pe o perioadă de cinci ani.

Tratamentul nu este recomandat pacienților cu scleroză multiplă recurentă remisivă care au prezentat mai puțin de 2 recurențe în ultimii 2 ani sau pacienților cu scleroză multiplă secundar progresivă care nu au prezentat semne de boală activă în ultimii 2 ani.

Dacă pacientul nu răspunde la tratament, de exemplu dacă se înregistrează o progresie constantă în scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS) timp de 6 luni sau dacă, în pofida terapiei cu Betaferon, este necesar tratamentul cu cel puțin 3 cure de ACTH sau corticosteroizi pe parcursul unei perioade de un an, tratamentul cu Betaferon trebuie oprit.

Mod de administrare

Pentru injectare subcutanată.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Pacienți cu antecedente de hipersensibilitate la interferon beta natural sau recombinant, albumină umană sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu depresie curentă severă și / sau idee suicidară (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Pacienți cu afecțiuni hepatice decompensate (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Tulburări ale sistemului imunitar

Administrarea citokinelor la pacienții cu gamapatie monoclonală preexistentă a fost asociată cu apariția sindromului de hiperpermeabilitate capilară sistemică cu simptome similare șocului și cu evoluție fatală.

Tulburări gastro-intestinale

Rareori, în cazul utilizării Betaferon a fost observată apariția pancreatitei, deseori asociată cu hipertrigliceridemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Betaferon trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări depresive în antecedente sau curente, mai ales la cei cu antecedente de ideeație suicidară (vezi pct. 4.3). Se cunoaște faptul că depresia și ideeația suicidară apar mai frecvent în rândul pacienților cu scleroză multiplă și în asociere cu utilizarea interferonului. Pacienții tratați cu Betaferon trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului curant orice simptom de depresie și / sau de ideeație suicidară. Pacienții care prezintă depresie trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu Betaferon și tratați corespunzător. Trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu Betaferon (vezi și pct. 4.3 și 4.8).

Betaferon trebuie administrat cu precauție la pacienții cu un istoric în convulsii și la cei care primesc tratament cu antiepileptice, în special dacă epilepsia nu este bine controlată cu medicația antiepileptică (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Acest medicament conține albumină umană și, de aceea, există riscul potențial de transmitere a bolilor virale. Nu poate fi exclus riscul de transmitere a bolii Creutzfeld-Jacob (BCJ).

Analize de laborator

Se recomandă efectuarea periodică de teste ale funcției tiroidei la pacienții cu antecedente de disfuncție tiroidiană sau dacă este indicat clinic.

Pe lângă analizele de laborator necesare în mod normal pentru monitorizarea pacienților cu scleroză multiplă, se recomandă efectuarea unei hemograme complete și a formulei leucocitare, numărului de trombocite și analizelor biochimice sanguine, inclusiv teste ale funcției hepatice (de exemplu AST (SGOT), ALT (SGPT) și gamma-GT), înainte de începerea terapiei cu Betaferon și la intervale regulate după inițierea terapiei, iar apoi periodic în absența simptomelor clinice.

Pacienții cu anemie, trombocitopenie, leucopenie (singure sau în asociere) este posibil să necesite o monitorizare mai intensă a hemogramei complete, cu formulă leucocitară și numărul de trombocite. Pacienții la care apare neutropenie trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția febrei sau infecțiilor. Au existat raportări de trombocitopenie, cu scădere marcată a numărului de trombocite.

Tulburări hepatobiliare

Creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice de transaminaze, în majoritatea cazurilor ușoare și tranzitorii, au apărut foarte frecvent la pacienții tratați cu Betaferon în timpul studiilor clinice. Ca și în cazul altor interferoni beta, la pacienții tratați cu Betaferon, au fost raportate rareori leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică. Cele mai grave evenimente s-au produs la pacienții expuși la alte medicamente sau substanțe cunoscute ca asociindu-se cu hepatotoxicitate sau în prezența altor comorbidități (de exemplu neoplasme metastazante, infecții severe și sepsis, abuz de alcool).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de leziune hepatică. Apariția creșterilor concentrațiilor serice de transaminaze trebuie să ducă la monitorizare și investigare atentă. Întreruperea administrării Betaferon trebuie luată în considerare în cazul creșterii semnificative a concentrațiilor sau dacă acestea

se asociază cu simptome clinice cum ar fi icterul. În absența semnelor clinice de afectare hepatică și după normalizarea concentrațiilor enzimelor hepatice, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului, cu monitorizarea corespunzătoare a funcției hepatice.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Este necesară precauție și monitorizare atentă în cazul administrării de interferon beta la pacienții cu insuficiență renală severă.

Sindrom nefrotic

În timpul tratamentului cu interferon beta, au fost raportate cazuri de sindrom nefrotic pe fondul a diferite nefropatii preexistente, incluzând glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) varianta colapsată, boala cu modificări minime (BMM), glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) și glomerulopatie membranoasă (GNM). Evenimentele au fost raportate în diferite momente de timp ale tratamentului și pot să apară după mai mulți ani de tratament cu interferon beta. Este recomandată monitorizarea periodică a semnelor sau simptomelor precoc, cum sunt: edeme, proteinurie sau deteriorarea funcției renale, în special la pacienții cu risc crescut de afectare renală. Este necesar tratamentul prompt al sindromului nefrotic și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Betaferon.

Tulburări cardiace

De asemenea, Betaferon trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente semnificative, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană sau aritmii, trebuie monitorizați pentru agravarea afecțiunii lor cardiace, mai ales la inițierea tratamentului cu Betaferon.

În timp ce Betaferon nu are nici un efect toxic cardiac direct cunoscut, simptomele sindromului pseudogripal asociat cu interferonul beta pot constitui factori de stres pentru pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente semnificative. În perioada de după punerea pe piață s-au primit foarte rar raportări ale agravării statusului cardiac la pacienții cu boli cardiace preexistente semnificative asociate temporar cu inițierea tratamentului cu Betaferon.

Au fost raportate cazuri rare de cardiomiopatie. În cazul apariției acestora și dacă se suspectează o legătură cu administrarea Betaferon, tratamentul trebuie întrerupt.

Microangiopatie trombotică (MAT) și anemie hemolitică (AH)

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, manifestată sub formă de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) sau sindrom hemolitic uremic (SHU), incluzând cazuri letale, asociate cu utilizarea medicamentelor conținând interferon beta. Manifestările clinice precoc includ trombocitopenie, apariția *de novo* a hipertensiunii arteriale, febră, simptome care implică sistemul nervos central (de exemplu confuzie, pareză) și afectarea funcției renale. Rezultatele de laborator care sunt sugestive pentru MAT includ scăderea numărului trombocitelor, creșterea valorii serice a lactat dehidrogenazei (LDH) din cauza hemolizei și prezența schistocitelor (fragmente eritrocitare) pe un frotiu de sânge. Prin urmare, dacă se observă elemente clinice sugestive pentru MAT, se recomandă testarea suplimentară a numărului trombocitelor, valorii serice a LDH, frotiurilor de sânge și funcției renale.

Suplimentar, la medicamente conținând interferon beta au fost raportate cazuri de AH neasociate cu MAT, incluzând AH autoimună. Au fost raportate cazuri care pun viața în pericol și cazuri letale. Cazuri de MAT și/sau AH au fost raportate la diferite momente de timp pe parcursul tratamentului și pot apărea la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu interferon beta. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT și/sau AH și este suspectată o relație cu Betaferon, este necesară instituirea promptă a tratamentului specific (în cazul MAT luând în considerare efectuarea schimbului de plasmă) și se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu Betaferon.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții de hipersensibilitate grave (reacții acute rare, dar severe, cum ar fi bronhospasmul, reacțiile anafilactice și urticaria). Dacă reacțiile sunt severe, trebuie întreruptă administrarea Betaferon și trebuie instituite procedurile medicale corespunzătoare.

Reacții la locul injectării

Reacții la locul injectării, inclusiv infecție și necroză la locul injectării au fost raportate la pacienții care utilizează Betaferon (vezi pct. 4.8). Necroza la locul injectării poate fi extinsă și poate interesa fasciile musculare, precum și țesutul adipos și, de aceea, poate duce la formarea de cicatrice. Ocazional, este necesară debridarea și, mai puțin frecvent, grefa cutanată, iar vindecarea poate dura până la 6 luni.

Dacă pacientul prezintă soluții de continuitate la nivelul pielii, care pot fi asociate cu edem sau scurgeri de la nivelul locului de administrare, pacientul trebuie sfătuit să se consulte cu medicul înainte de continuarea injecțiilor cu Betaferon.

Dacă pacientul prezintă leziuni multiple, trebuie întreruptă administrarea Betaferon până la apariția vindecării.

Pacienții cu leziuni unice pot continua administrarea Betaferon, cu condiția ca necroza să nu fie prea extinsă, deoarece la unii pacienți s-a observat vindecarea necrozei de la nivelul locului de injectare fără întreruperea tratamentului cu Betaferon.

Pentru a reduce la minim riscul de infecție și necroză la nivelul locului de injectare, pacientul trebuie sfătuit să:

- utilizeze o tehnică aseptică de efectuare a injecției
- schimbe locurile de injectare în cazul fiecărei doze.

Incidența reacțiilor de la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector. În studiul fundamental cu pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă, la majoritatea pacienților s-a utilizat un auto-injector. Reacțiile la nivelul locului de administrare, precum și necrozele de la nivelul locului de injectare au fost observate mai puțin frecvent în cadrul acestui studiu comparativ cu alte studii importante.

Procedura de auto-administrare de către pacient trebuie controlată periodic, mai ales în cazul apariției reacțiilor la nivelul locului de injectare.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de imunogenitate. În studiile clinice controlate au fost recoltate probe serice la fiecare 3 luni pentru monitorizarea producerii de anticorpi împotriva Betaferon.

În diferitele studii clinice controlate efectuate la pacienți cu scleroză multiplă recurentă remisivă și scleroză multiplă progresivă secundară, între 23% și 41% dintre pacienți au prezentat activitate serică neutralizantă a interferonului beta-1b, confirmată prin intermediul a cel puțin două titruri pozitive consecutive; dintre acești pacienți, între 43% și 55% s-au convertit la un status stabil de anticorpi negativi (pe baza a două titruri negative consecutive) pe parcursul perioadei observaționale următoare a respectivului studiu.

În aceste studii, apariția anticorpilor neutralizanți este asociată cu o reducere a eficacității clinice doar în ceea ce privește recurențele. Anumite analize sugerează faptul că acest efect poate fi mai important la pacienții cu titruri mai mari de anticorpi neutralizanți.

În studiul efectuat la pacienți cu un eveniment clinic unic sugestiv pentru scleroza multiplă, activitatea neutralizantă măsurată la fiecare 6 luni a fost observată cel puțin o dată la 32% (89) dintre pacienții tratați imediat cu Betaferon; dintre aceștia, 60% (53) au revenit la statusul negativ pe baza ultimei evaluări disponibile pe parcursul unei perioade de 5 ani. Pe parcursul acestei perioade, în cadrul imagisticii prin rezonanță magnetică, apariția activității neutralizante a fost asociată cu o creștere semnificativă a volumului leziunilor active nou apărute și al leziunii T2. Totuși, acest lucru nu pare să fie asociat cu o reducere a eficacității clinice (în ceea ce privește durata de timp până la apariția sclerozei multiple clinic definite (SMCD), respectiv, a progresiei confirmate pe scala EDSS și a frecvenței recurențelor).

Nu au fost asociate evenimente adverse noi cu apariția activității neutralizante.

S-a demonstrat *in vitro* că Betaferon prezintă reacție încrucișată cu interferonul beta natural. Totuși, acest lucru nu a fost investigat *in vivo* și semnificația sa clinică este incertă.

Datele referitoare la pacienții care au prezentat activitate neutralizantă și care au terminat tratamentul cu Betaferon sunt puține și neconcludente.

Decizia de a continua sau de a întrerupe tratamentul trebuie să se bazeze în principiu pe toate aspectele bolii pacientului și nu numai pe statusul activității neutralizante.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efectul administrării o dată la două zile a 250 micrograme (8,0 milioane UI) de Betaferon asupra metabolizării medicamentelor la pacienții cu scleroză multiplă este necunoscut. Tratatamentul recurențelor cu corticosteroizi sau ACTH pentru perioade de până la 28 de zile a fost bine tolerat la pacienții la care s-a administrat Betaferon.

Din cauza lipsei de experiență clinică la pacienții cu scleroză multiplă, nu este recomandată utilizarea Betaferon împreună cu alți imunomodulatori în afară de corticosteroizi sau ACTH.

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice ale citocromul P450 la om și la animale. Este necesară precauție în cazul administrării Betaferon în combinație cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și al căror clearance depinde în mare măsură de citocromul P450 hepatic, ca de exemplu antiepilepticele. Este necesară precauție specială în cazul oricărui medicament administrat concomitent care are efecte asupra sistemului hematopoietic.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu antiepileptice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 rezultate obținute din sarcini) provenite din registre de sarcină ale pacientelor tratate cu interferon beta, registre naționale și experiența ulterioară punerii pe piață, nu evidențiază dovezi privind existența unui risc crescut de malformații congenitale majore după expunerea înainte de concepție sau după expunerea în primul trimestru de sarcină la interferon beta. Cu toate acestea, durata expunerii în primul trimestru nu este certă, întrucât datele au fost colectate atunci când utilizarea interferonului beta în timpul sarcinii era contraindicată și este probabil ca tratamentul să fi fost întrerupt în momentul detectării și/sau confirmării sarcinii. Experiența privind expunerea în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este foarte limitată.

Pe baza datelor din studii efectuate la animale (vezi pct. 5.3) există posibilitatea unui risc crescut de avort spontan. Riscul de avort spontan la femeile gravide expuse la interferon beta nu poate fi evaluat adecvat pe baza datelor disponibile, dar datele nu indică până acum un risc crescut.

Poate fi luată în considerare utilizarea Betaferon în timpul sarcini, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Informațiile limitate disponibile privind transferul interferonului beta-1b în laptele matern, împreună cu caracteristicile chimice / fiziologice ale interferonului beta sugerează că nivelurile de interferon

beta-1b secretate în laptele uman sunt neglijabile. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născutului/sugarului alăptat.

Betaferon poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat investigații asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La pacienții predispuși, evenimentele adverse având legătură cu sistemul nervos central asociate cu utilizarea Betaferon pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La începutul tratamentului, reacțiile adverse sunt frecvente, dar în general dispar cu continuarea tratamentului. Cele mai frecvent observate reacții adverse sunt reprezentate de un complex de simptome pseudogripale (febră, frisoane, artralгии, stare de rău, hipersudorație, cefalee sau mialgii) care se datorează în principal efectelor farmacologice ale medicamentului, și reacții la nivelul locului de injectare. Reacțiile la locul injectării apar frecvent după administrarea Betaferon. Eritemul, edemul, modificările de culoare, inflamația, durerea, hipersensibilitatea, infecție, necroza și reacțiile nespecifice s-au asociat în mod semnificativ cu tratamentul cu 250 micrograme (8,0 milioane UI) de Betaferon.

Cele mai grave reacții adverse raportate includ microangiopatie trombotică (MAT) și anemie hemolitică (AH).

În general, se recomandă creșterea treptată a dozei la începutul tratamentului pentru a crește toleranța la Betaferon (vezi pct. 4.2). Simptomele pseudogripale pot fi de asemenea reduse prin administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarea enumerare a reacțiilor adverse se bazează pe rapoartele din studiile clinice și din timpul monitorizării după punerea pe piață (*foarte frecvente* $\geq 1/10$, *frecvente* $\geq 1/100$ și $< 1/10$, *mai puțin frecvente* $\geq 1/1000$ și $< 1/100$, *rare* $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$, *foarte rare* $< 1/10000$)) a utilizării Betaferon. Cel mai adecvat termen MedDRA este folosit pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele și afecțiunile înrudite cu aceasta.

Tabelul 1: Reacțiile adverse la medicament (RAM) se bazează pe raportări din studii clinice și identificate în timpul monitorizării după punerea pe piață (frecvențe – acolo unde se cunosc – calculate pe baza studiilor clinice efectuate pe eșantioane)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$) ¹	Frecvente (între 1/100 și $< 1/10$) ¹	Mai puțin frecvente (între 1/1000 și 1/100) ¹	Rare (între $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) ¹	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Scădere a numărului de limfocite ($< 1500/\text{mm}^3$) ^e , Scădere a numărului de leucocite ($< 3000/\text{mm}^3$) ^e ,	Limfo-adenopatie, Anemie	Trombocitopenie	Microangiopatie trombotică ^d , incluzând purpură trombotică trombocitopenică/ sindrom hemolitic uremic ^b	Anemie hemolitică ^{a, d}

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)¹	Frecvente (între 1/100 și <1/10)¹	Mai puțin frecvente (între 1/1000 și 1/100)¹	Rare (între ≥1/10000 și <1/1000)¹	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a numărului absolut de neutrofile (< 1500/mm ³) ^e				
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice	Sindrom de permeabilitate capilară în caz de gamapatie monoclonală preexistentă ^a
Tulburări endocrine		Hipotiroidism		Hipertiroidism, Tulburări tiroidiene	
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate, Scădere în greutate	Hipertrigliceridemie	Anorexie ^a	
Tulburări psihice		Stare confuzională	Tentativă de suicid (vezi și pct. 4.4), Labilitate emoțională		Depresie, Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Insomnie		Convulsii		Amețeli
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială			Vasodilatație
Tulburări cardiace		Tahicardie		Cardiomiopatie ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Bronhospasm ²	Hipertensiune arterială pulmonară ^c
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale			Pancreatită	Greață, Vărsături, Diaree
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (SGPT > 5 ori față de valoarea inițială) ^e	Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (SGOT > 5 ori față de valoarea inițială) ^e , Creștere a bilirubinemiei	Creștere a gama glutamiltransferazei, Hepatită	Afectare hepatică, Insuficiență hepatică ^a	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, Tulburări ale pielii	Urticarie, Prurit, Alopecie	Modificări ale culorii pielii		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, Hipertonie, Artralgie				Lupus eritematos indus de medicamente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10) ¹	Frecvente (între 1/100 și <1/10) ¹	Mai puțin frecvente (între 1/1000 și 1/100) ¹	Rare (între ≥1/10000 și <1/1000) ¹	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Senzație imperioasă de urinare		Sindrom nefrotic, Glomeruloscleroză (vezi pct. 4.4) ^{a,b}		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragie ^a , Impotență, Metroragie			Tulburări menstruale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării (diverse tipuri ^f), Simptome pseudogripale (complexe ^g), Durere, Febră, Frisoane, Edem periferic, Astenie	Necroză la locul injectării, Durere în piept, Stare de rău			Transpirație
^a În cazul RAM derivate doar din perioada de după punerea pe piață. ^b Efect de clasă pentru medicamentele conținând interferon beta (vezi pct. 4.4). ^c Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară. ^d Au fost raportate cazuri ce pun viața în pericol și/sau letale ^e Rezultate anormale ale testelor de laborator ^f 'Reacții la locul injectării (diverse tipuri)' cuprinde toate reacțiile adverse care apar la locul injectării (cu excepția necrozei la locul injectării), cum ar fi următoarele tipuri: atrofie la locul injectării, edem la locul injectării, hemoragie la locul injectării, hipersensibilitate la locul injectării, infecție la locul injectării, inflamație la locul injectării, nodul la nivelul locului de injectare, durere la locul injectării și reacții la locul injectării. ^g 'Complex de simptome asemănătoare gripei' denotă sindrom gripal și/sau o combinație de cel puțin două evenimente adverse reprezentate de febră, frisoane, mialgie, stare generală de rău, transpirație.					

Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Interferonul beta-1b a fost administrat fără evenimente adverse grave care să afecteze funcțiile vitale la pacienții adulți cu cancer în doze individuale de până la 5500 micrograme (176 milioane UI) intravenos, de trei ori pe săptămână.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Citokine, Interferoni, codul ATC: L03 AB 08

Mecanism de acțiune

Interferonii aparțin familiei citokinelor, care sunt proteine naturale. Interferonii prezintă greutate moleculară variind între 15000 și 21000 Daltoni. Au fost identificate trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Interferonul alfa, interferonul beta și interferonul gama prezintă activitate biologică superpozabilă și totuși diferită. Activitatea interferonului beta-1b este specifică fiecărei specii și, de aceea, cele mai adecvate informații farmacologice referitoare la interferonul beta-1b provin din studiile celulelor umane în culturi sau din studiile *in vivo* la om.

S-a evidențiat faptul că interferonul beta-1b prezintă atât activitate antivirală, cât și imunomodulatoare. Mecanismele prin care interferonul beta-1b își exercită acțiunile în scleroza multiplă nu sunt pe deplin elucidate. Totuși, se știe că proprietățile interferonului beta-1b de modificare a răspunsului biologic sunt mediate prin interacțiuni cu receptori celulari specifici de la nivelul suprafeței celulelor umane. Legarea interferonului beta-1b de acești receptori induce expresia mai multor produse genetice, despre care se crede că reprezintă mediatorii acțiunilor biologice ale interferonului beta-1b. Unele dintre aceste produse au fost măsurate în serul și în fracțiunile celulare din sângele colectat de la pacienții tratați cu interferon beta-1b. Interferonul beta-1b scade afinitatea de legare și determină intensificarea procesului de internalizare și degradare a receptorului interferonului gama. De asemenea, interferonul beta-1b determină creșterea activității supresoare a monocitelor din sângele periferic.

Nu au fost efectuate investigații separate referitoare la influența Betaferon asupra sistemului cardiovascular, sistemului respirator și a funcțiilor glandelor endocrine.

Eficacitate și siguranță clinică

SM-RR

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Betaferon la pacienți cu scleroză multiplă recurentă remisivă care se pot deplasa fără ajutor (scor EDSS la momentul inițial între 0 și 5,5). Pacienții la care s-a administrat Betaferon au prezentat o reducere a frecvenței (30%) și a severității recurențelor clinice, precum și a numărului de internări din cauza bolii. În plus, s-a înregistrat o prelungire a intervalului fără recurențe. Nu există nici o dovadă privind efectul Betaferon asupra duratei recurențelor sau asupra simptomelor dintre recurențe și nu a fost observat nici un efect semnificativ în ceea ce privește progresia bolii în cazul sclerozei multiple recurentă remisivă.

SM-SP

Au fost efectuate două studii clinice controlate cu Betaferon, incluzând un număr total de 1657 de pacienți cu scleroză multiplă secundar progresivă (scor EDSS la momentul inițial între 3 și 6,5, adică pacienții puteau să se deplaseze). Nu au fost incluși în studiu pacienții cu forme ușoare de boală sau cei care nu puteau să se deplaseze. Cele două studii au avut rezultate neconcordante în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, reprezentat de durata până la apariția progresiei confirmate, adică întârzierea progresiei incapacității.

Unul dintre cele două studii a demonstrat că există o întârziere a apariției progresiei incapacității semnificativă statistic (Raportul Șanselor = 0,69, 95% interval de încredere (0,55, 0,86), $p=0,0010$, corespunzător la o reducere a riscului de 31% datorită Betaferon) și a momentului în care pacientul devine dependent de scaunul cu roțile (Raportul Șanselor = 0,61, 95% interval de încredere (0,44, 0,85), $p=0,0036$, corespunzător la o reducere a riscului de 39% datorită Betaferon) la pacienții care au primit Betaferon. Acest efect a continuat de-a lungul întregii perioade de monitorizare până la 33 de luni. Efectul tratamentului s-a înregistrat la pacienții cu toate gradele de incapacitate investigate și independent de numărul recurențelor.

În cel de-al doilea studiu cu Betaferon în scleroza multiplă secundar progresivă, nu s-a înregistrat întârzierea apariției progresiei incapacității. Există dovezi că pacienții incluși în acest studiu au

prezentat în ansamblu o boală mai puțin activă comparativ cu celălalt studiu cu scleroză multiplă secundar progresivă.

În metaanalizele retrospective, incluzând datele din ambele studii, s-a observat un efect global al tratamentului care a fost semnificativ statistic ($p=0,0076$; 8,0 milioane UI de Betaferon comparativ cu toți pacienții cu placebo).

Analizele retrospective pe subgrupuri au evidențiat faptul că efectul tratamentului asupra progresiei incapacității este mai probabil să apară la pacienții cu boală activă înainte de începerea tratamentului (Raportul Șanselor 0,72, 95% interval de încredere (0,59; 0,88), $p=0,0011$, corespunzător la o reducere a riscului cu 28% datorită Betaferon la pacienții cu recurențe sau cu progresie accentuată a scorului EDSS, 8,0 milioane UI de Betaferon comparativ cu toți pacienții cu placebo).

Aceste analize retrospective pe subgrupuri au sugerat că atât recurențele, cât și progresia accentuată a scorului EDSS (scor EDSS >1 punct sau $>0,5$ puncte pentru scor EDSS ≥ 6 în ultimii doi ani) pot ajuta la identificarea pacienților cu boală activă.

În ambele studii cu scleroză multiplă secundar progresivă, pacienții care au primit Betaferon au prezentat o reducere a frecvenței (30%) recurențelor clinice. Nu există nici o dovadă privind efectul Betaferon asupra duratei recurențelor.

Eveniment clinic unic sugestiv de SM

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu Betaferon la pacienții cu un eveniment clinic unic și elemente RMN sugestive pentru scleroză multiplă (cel puțin două leziuni silențioase clinic pe RMN ponderată în T2). Pacienții cu debut monofocal sau multifocal al bolii au fost incluși (adică pacienți cu dovezi clinice de una sau, respectiv, cel puțin două leziuni la nivelul sistemului nervos central). A fost obligatorie excluderea oricărei alte boli în afară de scleroza multiplă, care ar fi putut să explice semnele și simptomele pacientului. Acest studiu s-a desfășurat în două faze: o fază controlată cu placebo, urmată de o fază de urmărire prestabilită. Faza controlată cu placebo s-a desfășurat pe o perioadă de 2 ani sau până când pacientul a prezentat scleroză multiplă clinic definită (SMCD), în funcție de care anume dintre cele două situații a avut loc prima. După faza controlată cu placebo, pacienții au intrat într-o fază de urmărire prestabilită, de tratament cu Betaferon, pentru evaluarea efectelor tratamentului cu Betaferon inițiat imediat, în comparație cu tratamentul inițiat tardiv: s-au comparat efectele la pacienții randomizați inițial cu Betaferon („grupul cu tratament imediat”) sau cu placebo („grupul cu tratament întârziat”). Alocarea tratamentului inițial a rămas în continuare necunoscută atât pentru pacienți cât și pentru investigatori.

Tabelul 2: Rezultate principale privind eficacitatea obținute din studiul BENEFIT și studiul de urmărire BENEFIT

	Rezultatele din cel de-al doilea an Faza controlată cu placebo		Rezultatele din cel de-al treilea an Faza de urmărire, studiu deschis		Rezultatele din cel de-al cincilea an Faza de urmărire, studiu deschis	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Betaferon 250 mcg administrat imediat n=292	Betaferon 250 mcg administrat tardiv n=176	Betaferon 250 mcg administrat imediat n=292	Betaferon 250 mcg administrat tardiv n=176
Numărul pacienților care au finalizat perioada de studiu	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)

Variabilele principale de eficacitate						
Timpul până la SMCD						
Estimări Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Reducerea riscului	47% comparativ cu placebo		41% comparativ cu Betaferon administrat tardiv		37% comparativ cu Betaferon administrat tardiv	
Risc relativ,cu interval de încredere 95%	RR = 0,53 [0,39; 0,73]		RR = 0,59 [0,42; 0,83]		RR = 0,63 [0,48; 0,83]	
testul log-rank	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
Betaferon a prelungit timpul până la SMCD cu 363 zile, de la 255 zile în grupul cu placebo la 618 zile în grupul cu Betaferon (pe baza celei de a 25-a percentile)						
Timpul până la SM McDonald						
Estimări Kaplan-Meier	69%	85%	Fără criteriu final principal de evaluare		Fără criteriu final principal de evaluare	
Reducerea riscului	43% comparativ cu placebo					
Risc relativ, cu interval de încredere 95%	RR = 0,57 [0,46; 0,71]					
testul log-rank	p < 0,00001					
Timpul până la progresia EDSS confirmată						
Estimări Kaplan-Meier	Fără criteriu final principal de evaluare		16%	24%	25%	29%
Reducerea riscului			40% comparativ cu Betaferon administrat tardiv		24% comparativ cu Betaferon administrat tardiv	
Risc relativ, cu interval de încredere 95%			RR = 0,60 [0,39; 0,92]		RR = 0,76 [0,52; 1,11]	
testul log-rank			p = 0,022		p=0,177	

În faza controlată cu placebo, Betaferon a întârziat progresia de la primul eveniment clinic la SMCD având semnificație statistică și clinică. Soliditatea efectului tratamentului a fost de asemenea demonstrată prin întârzierea progresiei către scleroză multiplă conform criteriilor McDonald (Tabelul 2). În doi ani, riscul în lotul cu placebo a fost de 85% și de 69% în lotul cu Betaferon (Risc Relativ = 0,57, 95% interval de încredere (0,46; 0,71), p<0,00001).

Analizele de subgrup în funcție de factorii de la momentul inițial au furnizat dovada eficacității privind progresia către SMCD în toate subgrupurile evaluate. Riscul pentru progresia către SMCD în următorii 2 ani a fost mai mare la pacienții cu evenimente monofocale cu cel puțin 9 leziuni T2 sau cu contrast cu Gd pe RMN la momentul inițial. La pacienții cu evenimente multifocale, riscul de apariție a SMCD a fost independent de elementele RMN la momentul inițial, indicând un risc crescut de SMCD din cauza diseminării bolii, stabilită pe baza manifestărilor clinice. În momentul actual nu există o definiție bine stabilită a pacientului cu risc crescut, deși o abordare mai conservatoare este aceea de a accepta cel puțin nouă leziuni hiper - intense în T2 la examinarea inițială și cel puțin o nouă leziune T2 sau o nouă leziune la amplificarea cu Gd la o examinare din cursul monitorizării, efectuată la cel puțin 1 lună după examinarea inițială. În plus, tratamentul trebuie luat în considerare doar la pacienții clasificați ca prezentând risc crescut.

Tratamentul cu Betaferon a fost bine tolerat, fapt indicat și de rata crescută de finalizare a studiului (93% în lotul cu Betaferon). Pentru a crește toleranța Betaferon, la începutul tratamentului s-a crescut treptat doza și au fost administrate medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. În plus, pe parcursul studiului majoritatea pacienților au folosit un auto-injector.

În faza deschisă a studiului de urmărire, efectul tratamentului asupra SMCD a fost încă evident după 3 și 5 ani (Tabelul 2), cu toate că la majoritatea pacienților din grupul cu placebo s-a administrat Betaferon începând din al doilea an, cel puțin. Progresia EDSS (creștere confirmată a EDSS de cel puțin un punct comparativ cu momentul inițial) a fost mai mică în grupul cu tratament imediat (Tabelul 2, efect semnificativ după 3 ani, niciun efect semnificativ după 5 ani). Majoritatea pacienților din ambele grupe de tratament nu a prezentat progresia incapacității pe parcursul perioadei de 5 ani. Nu s-a putut demonstra o dovadă solidă privind beneficiul asupra acestui parametru final pentru tratamentul „immediat”. Din punct de vedere al calității vieții (conform FAMS – Evaluarea Funcțională a SM: Index al Rezultatelor Tratamentului), nu s-au observat beneficii care să poată fi atribuite tratamentului imediat cu Betaferon.

SM-RR, SM-SP și eveniment clinic unic sugestiv de SM

Betaferon a fost eficient în toate studiile cu scleroză multiplă în ceea ce privește scăderea activității bolii (inflamație acută la nivelul sistemului nervos central și modificări tisulare permanente) măsurată prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). În cazul sclerozei multiple, legătura dintre activitatea bolii măsurată prin RMN și evoluția clinică nu este în prezent pe deplin înțeleasă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Au fost monitorizate concentrațiile serice de Betaferon la pacienți și voluntari printr-un test biologic care nu a fost complet specific. Au fost observate concentrații serice maxime de aproximativ 40 UI/ml la 1-8 ore după injectarea subcutanată a 500 micrograme (16,0 milioane UI) de interferon beta-1b. În urma diferitelor studii, rata medie de clearance și timpul de înjumătățire al fazei de distribuție au fost estimate a fi de cel mult $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ și, respectiv, 5 ore.

Administrarea o dată la două zile a injecțiilor cu Betaferon nu duce la creșteri ale concentrației serice, iar farmacocinetica nu pare să se modifice în timpul tratamentului.

Biodisponibilitatea absolută a interferonului beta-1b administrat subcutanat a fost de aproximativ 50%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii de toxicitate acută. Deoarece rozătoarele nu reacționează la interferonul beta uman, studiile cu doze repetate au fost efectuate pe maimuțe rhesus. A fost observată hipertermie tranzitorie, precum și o creștere semnificativă a numărului de limfocite și o scădere semnificativă a numărului de trombocite și de neutrofile segmentate.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung. Studiile referitoare la funcția de reproducere la maimuțele rhesus au evidențiat toxicitate maternă și o rată crescută de avort, ducând la mortalitate prenatală. La animalele care au supraviețuit nu au fost observate malformații.

Nu au fost efectuate studii referitoare la fertilitate. Nu s-a observat nici o influență asupra ciclului estral la maimuțe. Experiența cu alți interferoni sugerează că există posibilitatea de afectare a fertilității masculine și feminine.

Într-un singur studiu de genotoxicitate (testul Ames) nu au fost observate efecte mutagene. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate. Un test de transformare celulară *in vitro* nu a furnizat nicio indicație de potențial tumorigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon (cu pulbere pentru soluție injectabilă)

Albumină umană

Manitol

Solvent (soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v))

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția solventului furnizat menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Totuși, stabilitatea în timpul folosirii a fost demonstrată pentru 3 ore la 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (cu pulbere pentru soluție injectabilă)

Flacon transparent de 3 ml (sticlă de tipul I) cu un dop de butil cauciuc (tip I) și sigiliu de aluminiu și

Solvent (cu soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v))

Seringă preumplută de 2,25 ml (sticlă de tipul I) cu 1,2 ml solvent.

Mărimile ambalajului

- Ambalaj cu 5 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Ambalaj cu 15 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Ambalaj cu 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Ambalaj cu 12 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau

- Ambalaj pentru 2 luni, cu 2 x 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Ambalaj pentru 3 luni, cu 3 x 15 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Ambalaj pentru 3 luni, cu 3 x 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- Pachet pentru inițierea tratamentului, cu 4 ambalaje triple, colorate diferit și numerotate:
 - galben, cu numărul "1" (zilele de tratament 1, 3 și 5; seringă cu reper la 0,25 ml)
 - roșu, cu numărul „2” (zilele de tratament 7, 9 și 11; seringă cu reper la 0,5 ml)
 - verde, cu numărul „3” (zilele de tratament 13, 15 și 17; seringă cu reper la 0,75 ml)
 - albastru, cu numărul „4” (zilele de tratament 19, 21 și 23; seringă cu reper la 0,25; 0,5; 0,75 și 1 ml)
 Fiecare ambalaj triplu conține 3 flacoane cu pulbere, 3 seringi preumplute cu solvent, 3 adaptoare pentru flacon prevăzute cu ac preatașat și 6 tampoane cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

Pentru reconstituirea liofilizatului injectabil de interferon beta-1b, conectați adaptorul pentru flacon cu acul atașat la flacon. Conectați seringă preumplută cu solvent și injectați cei 1,2 ml de solvent (soluție de clorură de sodiu, 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) în flaconul cu Betaferon. Dizolvați complet pulberea, fără a agita.

După reconstituire, extrageți 1,0 ml din flacon în seringă pentru administrarea de 250 micrograme de Betaferon. Pentru ajustarea dozei la începutul tratamentului, extrageți volumul respectiv așa cum este specificat la pct. 4.2.

Înainte de injectare, îndepărtați flaconul și adaptorul pentru flacon de la seringă preumplută. Betaferon poate fi administrat și cu ajutorul unui autoinjector adecvat.

Examinarea vizuală înainte de utilizare

Examinați vizual soluția preparată înainte de utilizare. Soluția preparată este incoloră spre gălbui deschis și ușor opalescentă spre opalescentă.

Aruncați produsul înainte de utilizare dacă conține precipitate sau prezintă modificări de culoare.

Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/95/003/005
EU/1/95/003/006
EU/1/95/003/007

EU/1/95/003/008
EU/1/95/003/009
EU/1/95/003/010
EU/1/95/003/011
EU/1/95/003/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 noiembrie 1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 ianuarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON CU AMBALAJE MULTIPLE (INCLUSIV BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b recombinant după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu a câte 15 ambalaje unice, fiecare conținând:

Ambalaj multiplu a câte 5 ambalaje unice, fiecare conținând:

Ambalaj multiplu a câte 14 ambalaje unice, fiecare conținând:

Ambalaj multiplu a câte 12 ambalaje unice, fiecare conținând:

I. 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 300 micrograme (9,6 milioane UI). După reconstituire, 1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b*.

II. 1 seringă preumplută cu 1,2 ml de solvent pentru reconstituire conține 5,4 mg/ml de soluție de clorură de sodiu

III. 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac + 2 tampoane cu alcool .

*Betaferon este prevăzut să conțină o supraumplere calculată de 20 %.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2-8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON CU AMBALAJ PENTRU MAI MULTE LUNI (INCLUSIV BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj pentru 3 luni a câte 45 (3x15) ambalaje unice, fiecare conținând:

Ambalaj pentru 3 luni a câte 42 (3x14) ambalaje unice, fiecare conținând:

Ambalaj pentru 2 luni a câte 28 (2x14) ambalaje unice, fiecare conținând:

I. 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 300 micrograme (9,6 milioane UI).
După reconstituire, 1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b*.

II. 1 seringă preumplută cu solvent pentru reconstituire conține 1,2 ml de soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml.

III. 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac + 2 tampoane cu alcool

*Betaferon este prevăzut să conțină o supraumplere calculată de 20 %.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2-8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CA AMBALAJ INTERMEDIAR PENTRU AMBALAJELE PENTRU MAI MULTE LUNI (FĂRĂ BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b recombinant după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj a câte 15 ambalaje unice, parte a unui ambalaj pentru 3 luni, care conține 45 (3 x 15) ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Ambalaj a câte 14 ambalaje unice, parte a unui ambalaj pentru 3 luni, care conține 42 (3 x 14) ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Ambalaj a câte 14 ambalaje unice, parte a unui ambalaj pentru 2 luni, care conține 28 (2 x 14) ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Fiecare ambalaj individual conține.

I. 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 300 micrograme (9,6 milioane UI). După reconstituire, 1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b*.

II. 1 seringă preumplută cu 1,2 ml solvent pentru reconstituire conține soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml.

III. 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac + 2 tampoane cu alcool

*Betaferon este prevăzut să conțină o supraumplere calculată de 20 %.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2-8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON AMBALAJ UNIC CA AMBALAJ INTERMEDIAR AL AMBALAJULUI MULTIPLU SAU AMBALAJELOR PENTRU MAI MULTE LUNI (FĂRĂ BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b recombinant după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Parte a unui ambalaj multiplu care conține 15 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj multiplu care conține 5 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj care conține 15 ambalaje unice într-un ambalaj pentru 3 luni, a câte 3 x 15 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj multiplu care conține 14 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj care conține 14 ambalaje unice într-un ambalaj pentru 3 luni, a câte 3 x 14 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj multiplu care conține 12 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

Parte a unui ambalaj care conține 14 ambalaje unice într-un ambalaj pentru 2 luni, a câte 2 x 14 ambalaje unice. Ambalajele unice nu se vând separat.

1 flacon cu pulbere: 300 micrograme (9,6 milioane UI) pe flacon. După reconstituire se obțin 250 micrograme/ml (8,0 milioane UI/ml) de interferon beta-1b.

1 seringă preumplută cu 1,2 ml solvent: soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml,

1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac + 2 tamponi cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml solvent.

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2-8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PACHET PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI CU 4x1 AMBALAJ TRIPLU (3 FLACOANE/3 SERINGI PREUMPLUTE), PENTRU PRIMELE 12 INECȚII/ZILE DE TRATAMENT (INCLUSIV BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pachet pentru inițierea tratamentului cuprinde 4 ambalaje triple, fiecare conținând:

I. 3 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă, fiecare conținând 300 micrograme (9,6 milioane UI). După reconstituire, 1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b*.

II. 3 seringi preumplute cu solvent pentru reconstituire, fiecare conținând 1,2 ml soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml.

III. 3 adaptoare pentru flacon, prevăzute cu ace + 6 tampoane cu alcool

*Betaferon este prevăzut să conțină o supraumplere calculată de 20 %.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1,2 ml de solvent.
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2 - 8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/95/003/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Utilizați ambalajul triplu nr. 1, de culoare galbenă, pentru zilele de tratament 1, 3 și 5
Utilizați ambalajul triplu nr. 2, de culoare roșie, pentru zilele de tratament 7, 9 și 11
Utilizați ambalajul triplu nr. 3, de culoare verde, pentru zilele de tratament 13, 15 și 17
Utilizați ambalajul triplu nr. 4, de culoare albastră, pentru zilele de tratament 19, 21 și 23

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de care bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE AMBALAJ TRIPLU (3 FLACOANE/3 SERINGI PREUMPLUTE), CA AMBALAJ INTERMEDIAR AL PACHETULUI PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI (FĂRĂ BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Albumină umană, manitol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalajul triplu nr. 1
prima etapă de dozaj (0,25 ml) pentru zilele de tratament 1, 3, 5

Ambalajul triplu nr. 2
A doua etapă de dozaj (0,5 ml) pentru zilele de tratament 7, 9, 11

Ambalajul triplu nr. 3
A treia etapă de dozaj (0,75 ml) pentru zilele de tratament 13, 15, 17

Ambalajul triplu nr. 4
A patra etapă de dozaj (1,0 ml) pentru zilele de tratament 19, 21, 23

Parte din pachetul pentru inițierea tratamentului. Nu se vinde separat.

3 flacoane cu pulbere: 300 micrograme (9,6 mil. UI) per flacon. După reconstituire se obțin
250 micrograme/ml (8 mil. UI/ml) de interferon beta-1b.

3 seringi preumplute cu 1,2 ml de solvent: soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml,

3 adaptatoare pentru flacon, prevăzute cu ace + 6 tampoane cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru injectare subcutanată după reconstituire cu 1, 2 ml solvent.

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Se recomandă utilizarea imediat după reconstituire. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2 - 8 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/95/003/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE (textul din interiorul capacului)

Stimate pacient,

Ambalajul triplu nr. 1 este destinat să vă ajute să preparați primele 3 injecții (zilele 1, 3 și 5).

Utilizați **tot** solventul din seringă pentru a dizolva pulberea de Betaferon în flacon.

Apoi extrageți soluția **până la reperul de pe seringă:**

0,25 ml pentru primele trei injecții (în zilele de tratament 1, 3 și 5).

Aruncați flaconul cu soluția rămasă.

Stimate pacient,

Ambalajul triplu nr. 2 este destinat să vă ajute să preparați următoarele 3 injecții (zilele 7, 9 și 11).

Utilizați **tot** solventul din seringă pentru a dizolva pulberea de Betaferon în flacon.

Apoi extrageți soluția **până la reperul de pe seringă:**

0,5 ml pentru injecțiile în zilele de tratament 7, 9 și 11).

Aruncați flaconul cu soluția rămasă.

Stimate pacient,

Ambalajul triplu nr. 3 este destinat să vă ajute să preparați următoarele 3 injecții (zilele 13, 15 și 17).

Utilizați **tot** solventul din seringă pentru a dizolva pulberea de Betaferon în flacon.

Apoi extrageți soluția **până la reperul de pe seringă:**

0,75 ml pentru injecțiile în zilele de tratament 13, 15 și 17).

Aruncați flaconul cu soluția rămasă.

Stimate pacient,

Ambalajul triplu nr. 4 este destinat să vă ajute să preparați următoarele 3 injecții (zilele 19, 21 și 23).

Utilizați **tot** solventul din seringă pentru a dizolva pulberea de Betaferon în flacon.

Apoi extrageți soluția **până la reperul de pe seringă:**

1,0 ml pentru injecțiile în zilele de tratament 19, 21 și 23).

Aruncați flaconul cu soluția rămasă.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Betaferon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (SOLVENT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent de reconstituire pentru Betaferon
1,2 ml soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (BETAFERON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Betaferon 250 micrograme/ml pulbere pentru soluție injectabilă
interferon beta-1b
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată. Stabilitatea după reconstituire a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore la temperaturi de 2-8 °C.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mcg (8,0 mil. UI) pe ml după reconstituire.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Betaferon 250 micrograme/ml, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă interferon beta-1b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Betaferon și pentru ce se utilizează
 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Betaferon
 3. Cum să utilizați Betaferon
 4. Reacții adverse posibile
 5. Cum se păstrează Betaferon
 6. Conținutul ambalajului și alte informații
- Anexă - procedura de auto-administrare

1. Ce este Betaferon și pentru ce se utilizează

Ce este Betaferon

Betaferon este un tip de medicament cunoscut ca interferon, utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple. Interferonii sunt proteine produse de organism, care contribuie la combaterea atacurilor asupra sistemului imunitar, cum ar fi infecțiile virale.

Cum acționează Betaferon

Scleroza multiplă (SM) este o boală cu evoluție îndelungată, care afectează sistemul nervos central (SNC), în special funcționarea creierului și a măduvei spinării. În SM, inflamația distruge teaca protectoare (numită *mielină*) din jurul nervilor SNC și împiedică nervii să funcționeze corespunzător. Aceasta se numește *demielinizare*.

Cauza exactă a SM nu se cunoaște. Se consideră că un răspuns anormal al sistemului imunitar joacă un rol important în procesul care determină lezarea SNC.

Lezarea SNC poate apărea în cadrul unui atac de SM (*recurență*). Poate provoca incapacitate temporară, cum sunt dificultățile de deplasare. Simptomele pot dispărea complet sau parțial. S-a demonstrat că interferonul beta-1b modifică răspunsul sistemului imunitar și ajută astfel la reducerea activității bolii.

Cum contribuie Betaferon la combaterea bolii

Un singur eveniment clinic care indică un risc crescut de dezvoltare a sclerozei multiple: s-a demonstrat că Betaferon întârzie progresia spre scleroza multiplă diagnosticată.

Scleroza multiplă recurent remisivă: Persoanele cu SM recurent remisivă prezintă atacuri ocazionale sau recurențe în timpul cărora simptomele devin în mod evident mai severe. S-a demonstrat

că Betaferon reduce numărul de atacuri și le diminuează severitatea. Reduce numărul zilelor de internare în spital datorită bolii și prelungește intervalul de timp fără recurențe.

Scleroza multiplă secundar progresivă: În unele cazuri, persoanele cu SM recurent-remisivă constată că simptomele lor se înmulțesc și progresează spre o altă formă de SM, numită SM secundar progresivă. În cazul acesteia, persoanele constată că starea lor se agravează din ce în ce mai mult, indiferent dacă prezintă sau nu recurențe. Betaferon poate reduce numărul și severitatea atacurilor și poate încetini progresia incapacității.

Pentru ce se utilizează Betaferon

Betaferon se utilizează la pacienții

- ▶ **care prezintă pentru prima oară simptome care indică un risc crescut de dezvoltare a sclerozei multiple.** Înainte să vi se administreze tratamentul, medicul dumneavoastră va exclude alte cauze care ar putea explica aceste simptome.
- ▶ **care suferă de scleroză multiplă recurent remisivă caracterizată prin cel puțin 2 recurențe în ultimii doi ani.**
- ▶ **care suferă de scleroză multiplă secundar progresivă cu boală activă, manifestată prin recurențe.**

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Betaferon

Nu utilizați Betaferon

- **dacă sunteți alergic** (*hipersensibil*) la interferon beta, natural sau recombinant, albumină umană sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **dacă aveți în prezent depresie severă și/sau idei suicidare** (vezi „Atenționări și precauții” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului** (vezi „Atenționări și precauții”, „Betaferon împreună cu alte medicamente” și pct. 4. „Reacții adverse posibile”).

- ▶ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați într-una dintre situațiile de mai sus.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Betaferon, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți gamapatie monoclonală.** Aceasta este o boală a sistemului imun caracterizată prin prezența în sânge a unei proteine anormale. Când se utilizează medicamente precum Betaferon pot apărea probleme (*sindrom de permeabilitate capilară sistemică*) ale vaselor mici de sânge (*capilare*). Acestea pot determina șoc hipovolemic (*colaps*) și pot chiar să fie letale.
- **Dacă ați avut depresie sau sunteți deprimat sau ați avut anterior idei suicidare.** Medicul dumneavoastră vă va monitoriza atent pe parcursul tratamentului. Dacă depresia și/sau ideile suicidare sunt severe, nu vi se va prescrie Betaferon (vezi, de asemenea, „Nu utilizați Betaferon”).
- Dacă ați avut vreodată **convulsii sau dacă luați medicamente pentru tratamentul epilepsiei** (*anti-epileptice*), medicul dumneavoastră vă va monitoriza tratamentul cu atenție (vezi și „Betaferon împreună cu alte medicamente” și pct. 4. „Reacții adverse posibile”).
- Dacă aveți **probleme renale severe**, medicul dumneavoastră poate monitoriza funcția renală pe parcursul tratamentului.

De asemenea, **în timp ce utilizați Betaferon**, medicul dumneavoastră trebuie să știe următoarele:

- **Dacă aveți simptome cum sunt mâncărimi pe toată suprafața corpului, umflarea feței și/sau a limbii sau scurtarea bruscă a respirației.** Acestea pot fi simptome ale unei reacții alergice severe (*hipersensibilitate*) care pot pune viața în pericol.
- **Dacă vă simțiți mult mai trist(ă) sau fără speranță decât înaintea tratamentului cu Betaferon sau dacă apar idei suicidare.** Dacă deveniți deprimat(ă) pe parcursul administrării Betaferon, este posibil să aveți nevoie de tratament special, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție și poate lua în considerare, de asemenea, oprirea tratamentului. Dacă suferiți de depresie severă și/sau idei suicidare, nu veți fi tratat(ă) cu Betaferon (vezi, de asemenea, „Nu utilizați Betaferon”).
- **Dacă observați orice învinețire neobișnuită, sângerare excesivă după vătămări sau dacă vi se pare că apar multe infecții.** Acestea pot fi simptome de scădere a numărului de celule sanguine sau a numărului de trombocite în sânge (celule care contribuie la coagularea sângelui). Este posibil să fie necesară o monitorizare suplimentară din partea medicului dumneavoastră.
- **Dacă aveți scăderea poftei de mâncare, oboseală, senzație de rău (*greață*), vărsături repetate, în special dacă observați mâncărime extinsă, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, sau învinețire rapidă.** Aceste simptome pot sugera probleme cu ficatul. În timpul studiilor clinice la pacienții tratați cu Betaferon, au apărut modificări ale valorilor funcției hepatice. Ca în cazul altor interferoni beta, la pacienții cărora li s-a administrat Betaferon s-au raportat rar leziuni hepatice severe, inclusiv cazuri de insuficiență hepatică. Cele mai grave cazuri s-au raportat la pacienții care luau alte medicamente sau care sufereau de boli care pot afecta ficatul (cum sunt excesul de alcool, infecții severe).
- **Dacă aveți simptome cum sunt bătăi neregulate ale inimii, umflături ale gleznelor sau picioarelor sau scurtarea respirației.** Acestea pot sugera o boală a mușchiului cardiac (*cardiomiopatie*) care a fost raportată rar la pacienții care utilizează Betaferon.
- **Dacă aveți dureri de burtă care radiază înspre spate și/sau vă simțiți rău sau aveți febră.** Aceasta poate sugera o inflamație a pancreasului (*pancreatită*), care a fost raportată la utilizarea Betaferon. Aceasta este asociată frecvent cu creșterea concentrației anumitor grăsimi în sânge (*trigliceride*).
 - **Opriți utilizarea Betaferon și spuneți imediat medicului** dacă prezentați oricare din aceste simptome.

Alte aspecte de luat în considerare la utilizarea Betaferon

- **Vor fi necesare analize de sânge** pentru a măsura numărul celulelor sanguine, parametrii chimici sanguini și enzimele hepatice. Acestea vor fi efectuate **înainte de începerea utilizării Betaferon, în mod regulat după ce a fost început tratamentul cu Betaferon și periodic în timpul acestuia**, chiar dacă nu aveți simptome deosebite. Aceste analize de sânge se vor efectua suplimentar față de cele efectuate în mod normal pentru monitorizarea SM.
- **Dacă aveți o boală de inimă, simptomele de sindrom pseudogripal, care apar adesea la inițierea tratamentului, se pot dovedi neplăcute pentru dumneavoastră.** Betaferon trebuie utilizat cu precauție, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista înrăutățirea bolii cardiace, în special la începutul tratamentului. Betaferon nu afectează inima în mod direct.
- **Vi se va efectua o verificare a funcției glandei tiroide**, în mod periodic sau de câte ori se consideră necesar de către medicul dumneavoastră din alte motive.

- **Betaferon conține albumină umană și, prin urmare, există riscul potențial de transmitere a unor boli virale.** Riscul de transmitere a bolii Creutzfeld-Jacob (BCJ), nu poate fi exclus.
- **Pe durata tratamentului cu Betaferon, organismul dumneavoastră poate produce substanțe numite *anticorpi neutralizanți*,** care pot interacționa cu Betaferon (*activitate de neutralizare*). Nu este clar încă dacă acești anticorpi neutralizanți reduc eficacitatea tratamentului. Anticorpii neutralizanți nu apar la toți pacienții. În prezent nu este posibil să se prevadă care pacienți aparțin acestei categorii.
- **Pe durata tratamentului cu Betaferon, pot apărea probleme ale rinichilor, care pot reduce funcția renală, incluzând leziuni ale țesutului renal (glomeruloscleroză).** Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea de teste pentru verificarea funcției renale.
- **În timpul tratamentului pot apărea cheaguri de sânge în vasele sanguine mici.** Aceste cheaguri de sânge vă pot afecta rinichii. Aceasta se poate întâmpla de la câteva săptămâni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu Betaferon. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice tensiunea arterială, analizele de sânge (numărul de trombocite) și funcția rinichilor dumneavoastră.
- **În timpul tratamentului poate apărea paloare, piele de culoare gălbuie sau culoare închisă a urinei, însoțite posibil de amețală neobișnuită, oboseală sau dificultăți la respirație.** Acestea pot fi simptome ale distrugerii globulelor roșii din sânge. Acest lucru se poate întâmpla la câteva săptămâni sau câțiva ani după începerea tratamentului cu Betaferon. Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge. Informați-l pe medicul dumneavoastră despre alte medicamente pe care le luați în același timp cu Betaferon.

Reacții la nivelul locului de injectare

Pe durata tratamentului cu Betaferon este posibil să aveți reacții la nivelul locului de injectare. Simptomele includ: înroșire, umflătură, modificări de culoare ale pielii, inflamație, durere și hipersensibilitate. Au fost raportate mai puțin frecvent: infecție în jurul locului de injectare, leziuni ale pielii și deteriorări ale țesuturilor (*necroză*). De obicei, frecvența de apariție a reacțiilor la nivelul locului de administrare scade de obicei cu timpul.

Leziunile pielii și deteriorările țesuturilor la locul injectării pot duce la formarea de cicatrice. Dacă această reacție este severă, poate fi necesar ca medicul să efectueze îndepărtarea corpurilor străine și a țesutului mort (*debridare*) și mai puțin frecvent poate fi necesară grefa cutanată, iar vindecarea poate dura până la 6 luni.

Pentru a reduce riscul de reacții la nivelul locului de injectare, cum ar fi, infecție sau necroză, trebuie să:

- utilizați o tehnică sterilă (*aseptică*) de efectuare a injecției
- schimbați locurile de injectare la fiecare administrare (vezi anexa „Procedura de auto-administrare”, Partea a II-a, în a doua parte a acestui prospect).

Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui dispozitiv auto-injector și schimbarea locurilor de injectare. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate spune mai multe despre acest lucru.

Dacă aveți leziuni la nivelul pielii, care pot fi asociate cu edem sau scurgeri de lichid la nivelul locului de administrare:

- **Opriți injecțiile cu Betaferon și discutați cu medicul dumneavoastră.**
- **Dacă aveți numai un loc de injectare inflammat (*leziune*), iar deteriorarea tisulară (*necroza*) nu este prea extinsă, puteți continua utilizarea Betaferon.**

- **Dacă aveți mai mult de un loc de injectare inflamăat** (*leziuni multiple*) trebuie să opriți utilizarea Betaferon până la vindecarea pielii.

Medicul dumneavoastră va verifica periodic modul în care vă administrați injecția, mai ales în cazul apariției reacțiilor la nivelul locului de injectare.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la copii și adolescenți.

Cu toate acestea, există unele date disponibile provenind de la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani. Aceste date sugerează că profilul de siguranță pentru această categorie de vârstă este același cu cel pentru adulți la utilizarea Betaferon 8,0 milioane UI prin administrare sub piele o dată la două zile. Nu există informații privind utilizarea Betaferon la copii cu vârsta sub 12 ani. Prin urmare, Betaferon nu trebuie utilizat la această grupă de pacienți.

Betaferon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile pentru a se determina dacă Betaferon influențează alte medicamente sau este influențat de acestea.

Nu se recomandă utilizarea Betaferon împreună cu medicamente care modifică răspunsul sistemului imun, cu excepția medicamentelor antiinflamatoare numite *corticosteroizi* sau a *hormonului adrenocorticosuprarenalian (ACTH)*.

Betaferon trebuie utilizat cu precauție când se administrează concomitent cu:

- **medicamente care au nevoie de un anumit sistem enzimatic hepatic** (cunoscut sub numele de *sistemul citocromului P450*) pentru eliminarea din organism, de exemplu medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei (cum este fenitoina)
- **medicamente care influențează producerea celulelor sanguine.**

Betaferon împreună cu alimente și băuturi

Betaferon se injectează sub piele, astfel încât este de așteptat ca alimentele și băuturile să nu aibă nicio influență asupra Betaferon.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se anticipează apariția efectelor dăunătoare la nou-născuții/copiii alăptați la sân. Betaferon poate fi utilizat în timpul alăptării la sân.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Betaferon poate provoca reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4. „Reacții adverse posibile”). Dacă sunteți deosebit de sensibil(ă), acestea pot influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Betaferon conține manitol, albumină umană și sodiu

Componentele inactive din Betaferon includ

- cantități mici de manitol (un zahăr natural) și albumină umană (o proteină).

- Sodiu: - acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Dacă știți că sunteți alergic (*hipersensibil*) la oricare dintre componente sau dacă deveniți alergic, nu trebuie să utilizați Betaferon.

3. Cum să utilizați Betaferon

Tratamentul cu Betaferon trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de:

O dată la două zile (o dată la fiecare a doua zi), 1,0 ml din soluția de Betaferon preparată (vezi anexa „Procedura de auto-administrare” în cea de-a doua parte a acestui prospect), trebuie injectată sub piele (*subcutanat*). Această doză este echivalentă cu 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b.

Când începeți tratamentul cu Betaferon, acesta este cel mai bine tolerat prin creșterea graduală a dozei, începând cu doze de numai 0,25 ml de medicament și apoi crescând, după fiecare a treia injecție, mai întâi la 0,50 ml, apoi la 0,75 ml și în final la doza completă (1 ml) de Betaferon.

Medicul poate decide, împreună cu dumneavoastră, să modifice intervalul de timp dintre creșterile dozei, în funcție de reacțiile adverse pe care le puteți prezenta la începerea tratamentului. Pentru a crește cu ușurință dozajul în timpul primelor 12 injecții, este posibil să vi se dea un **pachet special pentru inițierea tratamentului**, care conține patru ambalaje colorate diferit, cu seringi marcate special și cu instrucțiuni detaliate în prospectul introductiv separat al pachetului pentru inițierea tratamentului.

Prepararea injecției

Înainte de injectare, soluția injectabilă de Betaferon trebuie preparată dintr-un flacon de Betaferon pulbere și 1,2 ml de lichid din seringă preumplută cu solvent. Acest lucru va fi făcut fie de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, fie de dumneavoastră după ce ați fost bine instruit. Pentru detalii privind modul în care se prepară soluția injectabilă de Betaferon, vezi anexa „Procedura de auto-administrare”, Partea I.

În Partea IE din anexa „Procedura de auto-administrare” sunt prezentate **instrucțiuni detaliate pentru auto-administrarea Betaferon subcutanat**.

Locul de injectare trebuie schimbat în mod regulat. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” și respectați instrucțiunile din Partea a II-a “Schimbarea locurilor de injectare” și Partea a III-a din anexa „Procedura de auto-administrare”.

Durata tratamentului

În prezent, nu se cunoaște care trebuie să fie durata tratamentului cu Betaferon. **Durata tratamentului va fi decisă de medic împreună cu dumneavoastră.**

Dacă utilizați mai mult Betaferon decât trebuie

Administrarea unei doze mult mai mari decât cea recomandată pentru tratamentul sclerozei multiple nu a dus la situații care să pună viața în pericol.

- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă injectați prea mult Betaferon sau vă faceți injecția prea frecvent.

Dacă uitați să utilizați Betaferon

Dacă uitați să vă faceți injecția la momentul potrivit, trebuie să o faceți imediat ce vă amintiți și apoi să continuați cu următoarea injecție, după 48 de ore.

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa o singură doză uitată.

Dacă încetați să utilizați Betaferon

Dacă opriți sau doriți să opriți tratamentul, trebuie să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Nu se cunoaște dacă oprirea tratamentului cu Betaferon determină simptome acute de sevraj.

- Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Betaferon poate provoca reacții adverse grave. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

► Adresați-vă imediat medicului și opriți utilizarea Betaferon:

- dacă aveți simptome cum sunt **mâncărime pe întreaga suprafață a corpului, umflarea feței și/sau a limbii sau scurtare bruscă a respirației.**
- dacă vă simțiți **mult mai trist(ă) sau fără speranță decât înaintea tratamentului cu Betaferon sau dacă apar idei suicidare.**
- dacă observați **orice învinețire neobișnuită, sângerare excesivă după leziuni sau dacă vi se pare că apar multe infecții.**
- dacă aveți **scăderea poftei de mâncare, oboseală, senzație de rău, vărsături repetate, în special dacă observați mâncărime extinsă, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, sau învinețire rapidă.**
- dacă aveți simptome cum sunt **bătăi neregulate ale inimii, umflături ale gleznelor sau picioarelor sau scurtarea respirației.**
- dacă **aveți dureri la nivelul abdomenului, care radiază înspre spate și/sau vă simțiți rău sau aveți febră.**

► Adresați-vă imediat medicului:

- dacă aveți câteva sau toate aceste simptome: **urină cu aspect de spumă, oboseală, umflare în special a gleznelor și pleoapelor, și creștere în greutate**, deoarece ele pot fi semne ale problemelor la rinichi.

La începutul tratamentului, reacțiile adverse sunt frecvente, dar în general se diminuează cu continuarea tratamentului.

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt:

- ▶ **Simptomele pseudogripale** cum sunt febră, frisoane, dureri articulare, stare de rău, transpirații, cefalee sau dureri musculare. Aceste simptome pot fi reduse dacă luați paracetamol sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cum este ibuprofen.
- ▶ **Reacții la nivelul locului de injectare.** Simptomele pot fi roșeață, umflare, modificarea culorii pielii, inflamație, infecție, durere, hipersensibilitate, deteriorarea țesuturilor (*necroză*). Pentru mai multe informații și ce puteți face dacă aveți reacții la nivelul locului de injectare, vezi „Atenționări și precauții” la pct. 2. Incidența reacțiilor la nivelul locului de injectare poate fi redusă prin utilizarea unui auto-injector și schimbarea locurilor de injectare. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Pentru a reduce reacțiile adverse la începutul tratamentului, medicul dumneavoastră trebuie să înceapă cu o doză mică de Betaferon, pe care să o crească treptat (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Betaferon”).

Următoarea enumerare a reacțiilor adverse se bazează pe raportări din studiile clinice cu Betaferon și pe reacțiile adverse raportate pentru medicamentul comercializat.

▶ **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori):**

- scădere a numărului de **celule albe din sânge**
- **dureri de cap**
- tulburări ale somnului (*insomnie*)
- dureri abdominale
- valoarea unei enzime hepatice specifice (alanin aminotransferaza sau SGPT) poate crește (va apărea la analizele de sânge)
- erupții trecătoare pe piele
- afectări ale **pielii**
- dureri musculare (*mialgie*)
- rigiditate **musculară** (*hipertonie*)
- dureri la nivelul articulațiilor (*artralgie*)
- senzație imperioasă de urinare
- reacții la nivelul **locului de injectare** (inclusiv roșeață, umflătură, modificări de culoare, inflamație, durere, reacții alergice (*hipersensibilitate*))
- simptome **pseudogripale**, durere, febră, frisoane, acumulare de lichid la nivelul brațului, piciorului (*edem periferic*), lipsă/scădere a forței fizice (*astenie*)

▶ **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):**

- **ganglioni limfatici** măriți (*limfadenopatie*)
- scădere a numărului de globule roșii din sânge (*anemie*)
- glanda tiroidă nu funcționează corect (produce prea puțin hormon) (*hipotiroidie*)
- creștere sau scădere în greutate
- confuzie
- bătăi anormal de rapide ale inimii (*tahicardie*)
- creștere a **tensiunii arteriale** (*hipertensiune arterială*)
- valoarea unei enzime hepatice specifice (aspartat aminotransferaza sau SGOT) poate crește (va apărea la analizele de sânge)
- **scurtare a respirației** (*dispnee*)
- pot apărea creșteri ale concentrațiilor din sânge ale unui pigment galben roșcat (*bilirubina*), care este produs de către ficatul dumneavoastră (vor apărea la analizele de sânge)
- zone de piele sau mucoase umflate și care prezintă de obicei mâncărime (*urticarie*)

- mâncărime (*prurit*)
- cădere a părului de pe cap (*alopecie*)
- tulburări menstruale (*menoragie*)
- sângerări uterine abundente (*metroragie*), în special între menstruații
- **impotență**
- leziuni ale pielii și deteriorări ale țesuturilor (*necroză*) la locul injectării (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”)
- dureri în piept
- stare generală de rău

► **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):**

- numărul de trombocite (care ajută la coagularea sângelui) poate scădea (*trombocitopenie*)
- pot apărea creșteri ale concentrațiilor anumitor grăsimi din sânge (*trigliceride*) (vor apărea la analizele de sânge), vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”
- tentative de suicid
- modificări ale dispoziției
- convulsii
- pot apărea creșteri ale concentrațiilor unei enzime hepatice specifice (*gama GT*), care este produsă de ficatul dumneavoastră (vor apărea la analizele de sânge)
- inflamarea ficatului (*hepatită*)
- modificări ale culorii pielii
- probleme ale rinichilor, incluzând leziuni ale țesutului renal (*glomeruloscleroză*), care pot reduce funcția renală

► **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):**

- cheaguri de sânge apărute în vasele de sânge mici, care vă pot afecta rinichii (purpură trombotică trombocitopenică sau sindrom hemolitic uremic). Simptomele pot include tendința crescută de apariție a vânătăilor, sângerare, febră, slăbiciune extremă, amețeală sau stare de confuzie. Medicul dumneavoastră poate găsi modificări la nivelul sângelui și rinichilor dumneavoastră.
- reacții alergice grave (*reacții anafilactice*)
- glanda tiroidă nu funcționează corect (deregări ale tiroidei), se produce prea mult hormon (*hipertiroidie*)
- scădere semnificativă a poftei de mâncare, ceea ce duce la scădere în greutate (*anorexie*)
- afectare a mușchiului cardiac (*cardiomiopatie*)
- dificultăți la respirație instalate brusc (*bronhospasm*)
- inflamație a pancreasului (*pancreatită*), vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”
- ficatul nu funcționează corect (*afectare hepatică inclusiv hepatită, insuficiență hepatică*)

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- distrugere a globulelor roșii din sânge (*anemie hemolitică*)
- probleme la nivelul vaselor mici de sânge când se utilizează medicamente precum Betaferon (*sindrom de permeabilitate capilară sistemică*)
- **depresie, anxietate**
- amețeli
- bătăi rapide, neregulate, sau pulsatorii ale inimii (*palpitații*)
- roșeață și/sau înroșire a feței determinate de dilatarea vaselor de sânge (*vasodilatație*),
- îngustare severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni (*hipertensiune arterială pulmonară*). S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu Betaferon
- greață
- vărsături

- diaree
- erupții trecătoare pe piele, roșeața pielii de la nivelul feței, dureri articulare, febră, slăbiciune și altele cauzate de medicament (*lupus eritematos indus de medicamente*)
- **tulburări menstruale**
- transpirație

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Betaferon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

După prepararea soluției, trebuie să o utilizați imediat. Cu toate acestea, dacă nu puteți face acest lucru, soluția va putea fi utilizată timp de 3 ore dacă este păstrată la temperaturi de 2-8 °C (în frigider).

Nu utilizați Betaferon dacă observați că acesta conține particule sau prezintă modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Betaferon

Substanța activă este interferon beta-1b; după reconstituire, un mililitru de soluție conține 250 micrograme interferon beta-1b

Celelalte componente sunt

- în pulbere: manitol și albumină umană,
- în solvent (soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54 % m/v)): clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Pulberea de Betaferon este ambalată într-un flacon de 3 mililitri, un flacon de pulbere conține 300 micrograme (9,6 milioane UI) de interferon beta-1b. După reconstituire, fiecare mililitru de soluție conține 250 micrograme (8,0 milioane UI) de interferon beta-1b.

Solventul pentru Betaferon este ambalat într-o seringă preumplută de 2,25 mililitri și conține 1,2 ml de soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v).

Cum arată Betaferon și conținutul ambalajului

Betaferon este o pulbere sterilă de culoare alb-gălbui, pentru soluție injectabilă.

Betaferon este disponibil în ambalaje care conțin:

- ambalaj multiplu cu 5 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaj multiplu cu 12 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaj multiplu cu 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaj multiplu cu 15 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, o seringă preumplută cu solvent, un adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaje pentru 2 luni, cu 2 x 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaje pentru 3 luni, cu 3 x 15 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- ambalaj pentru 3 luni, cu 3 x 14 ambalaje unice, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu solvent, 1 adaptor pentru flacon prevăzut cu ac, 2 tampoane cu alcool sau
- pachet pentru inițierea tratamentului pentru primele 12 injecții, cuprinzând 4 ambalaje triple, fiecare conținând 3 flacoane cu pulbere, 3 seringi preumplute cu solvent, 3 adaptoare pentru flacon, prevăzute cu ac, 6 tampoane cu alcool

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Anexă: PROCEDURA DE AUTO-ADMINISTRARE

Medicul dumneavoastră v-a prescris Betaferon pentru tratamentul SM. La începutul tratamentului, veți tolera cel mai bine Betaferon, dacă începeți cu o doză mică și creșteți treptat, până la doza standard completă (vezi prima parte a acestui prospect, pct. 3, „Cum să utilizați Betaferon”). Pentru a crește cu ușurință dozajul în timpul primelor 12 injecții, este posibil să vi se dea un pachet special de inițiere a tratamentului, care conține patru ambalaje colorate diferit, cu seringi marcate special și cu instrucțiuni detaliate în prospectul introductiv separat pentru ambalajul de titrare. Seringile din pachetul pentru inițierea tratamentului sunt marcate corespunzător cu dozele adecvate (0,25; 0,5; 0,75 sau 1,0 ml).

Următoarele instrucțiuni și imagini urmăresc să vă explice cum se prepară Betaferon pentru injectare și cum să procedați pentru a vă injecta singur Betaferon. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să respectați fiecare etapă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor asista în învățarea procedurii și tehnicii de auto-administrare. Nu încercați să vă injectați singur medicamentul până când nu sunteți sigur că ați înțeles cum se prepară soluția injectabilă și cum să vă injectați singur.

PARTEA I: INSTRUCȚIUNI PAS CU PAS

Instrucțiunile cuprind următoarele etape principale:

- A) Indicații generale**
- B) Pregătindu-vă pentru injecție**
- C) Procesul de reconstituire a soluției, pas cu pas**
- D) Pregătirea injecției**
- E) Administrarea injecției**
- F) Scurtă trecere în revistă a procesului**

A) Indicații generale

► Începeți în mod corect!

Veți descoperi că în decurs de câteva săptămâni, tratamentul dumneavoastră va deveni o componentă firească a rutinii de zi cu zi. Pentru că sunteți la început, vă pot fi utile următoarele sfaturi:

- Stabiliți un spațiu permanent de păstrare, într-un loc convenabil care să nu fie la vederea și îndemâna copiilor, astfel încât Betaferon și celelalte materiale consumabile să fie ușor de găsit.
- Pentru detalii privind condițiile de păstrare, vezi pct. 5: „Cum se păstrează Betaferon” din prima parte a acestui prospect.
- Încercați să vă faceți injecția în același moment al zilei. Astfel vă va fi mai ușor să vă amintiți și să vă planificați un interval de timp în care să nu fiți întrerupt.
- Pregătiți fiecare doză numai în momentul în care sunteți gata pentru injecție. După realizarea amestecului de Betaferon, trebuie să vă administrați imediat injecția (dacă Betaferon nu este utilizat imediat, vezi pct. 5 “Cum se păstrează Betaferon” din prima parte a acestui prospect.)

► Sfaturi importante de ținut minte

- Fiți consecvent – utilizați Betaferon așa cum este descris la pct. 3 din prospect “Cum să utilizați Betaferon” din prima parte a acestui prospect. Întotdeauna, verificați de două ori doza.
- Nu lăsați seringile și cutia pentru eliminarea seringilor la vederea și îndemâna copiilor; dacă este posibil, țineți aceste produse încuiate.
- Seringile sau acele nu trebuie niciodată refolosite.
- Utilizați întotdeauna o tehnică de lucru sterilă (*aseptică*) cum este cea descrisă aici.
- Întotdeauna aruncați seringile utilizate, numai în cutia special destinată pentru reziduuri.

B) Pregătindu-vă pentru injecție

► Alegerea unui loc de injecție

Înainte de a vă pregăti pentru injecție, trebuie să decideți locul unde urmează să vă injectați. Trebuie să vă injectați Betaferon în stratul de țesut gras dintre piele și mușchi (adică subcutanat, la aproximativ 8 până la 12 mm sub piele). Cele mai bune zone pentru injecții sunt cele laxe și moi (flasce), la distanță de articulații, nervi sau oase, de exemplu abdomenul, brațul, coapsa sau fesele.

Important: Nu utilizați nicio zonă în care simțiți noduri, umflături, noduli tari, durere sau nicio zonă decolorată, crestată, în care pielea arată ca o crustă sau în care este lezată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre acestea sau despre orice alte stări neobișnuite pe care le descoperiți.

Trebuie să schimbați locul de administrare la fiecare injecție. Dacă există unele zone care vi se par greu accesibile, veți avea probabil nevoie de un membru al familiei sau de un prieten care să vă ajute cu aceste injecții. Urmați succesiunea descrisă în graficul de la finalul anexei (vezi Partea a II-a „Schimbarea locurilor de injectare” și veți reveni la zona primei injecții după 8 injecții (16 zile). În acest mod, fiecare loc de injectare are posibilitatea de a se vindeca complet înaintea unei noi injecții.

Vă rugăm să consultați graficul de schimbare a locului injecției, prezentat la sfârșitul acestei anexe, pentru a învăța cum să alegeți locul injecției. De asemenea este inclus un model de fișă de înregistrare a medicației (vezi anexa, Partea a III-a). Acesta are scopul de a vă oferi o idee privind modul în care puteți ține o evidență a locurilor de injecție, respectiv a datelor.

► Verificarea conținutului ambalajului

În ambalajul de Betaferon veți găsi:

- 1 flacon de Betaferon (cu pulbere pentru soluție injectabilă),
- 1 seringă preumplută cu solvent pentru Betaferon [soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)],
- 1 adaptor pentru flacon cu un ac preatașat,
- 2 tampoane cu alcool.

În plus, veți mai avea nevoie de o cutie specială pentru eliminarea seringilor și acelor folosite. Pentru dezinfectia pielii folosiți un dezinfectant corespunzător.

Dacă aveți un pachet pentru inițierea tratamentului cu Betaferon, veți găsi 4 ambalaje triple colorate diferite și numerotate, fiecare conținând:

- 3 flacoane de Betaferon (cu pulbere pentru soluție injectabilă)
- 3 seringi preumplute cu solvent pentru pulbere cu Betaferon [soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)]
- 3 adaptoare pentru flacon cu un ac preatașat
- 6 tampoane cu alcool

În plus, veți mai avea nevoie de o cutie specială pentru eliminarea seringilor și acelor folosite. Pentru dezinfectia pielii folosiți un dezinfectant corespunzător.

Începeți cu **ambalajul triplu nr. 1, de culoare galbenă**, care conține 3 seringi cu reper la 0,25 ml, pentru zilele de tratament 1, 3 și 5.

În continuare utilizați **ambalajul triplu nr. 2, de culoare roșie**, care conține 3 seringi cu reper la 0,5 ml, pentru zilele de tratament 7, 9 și 11.

Continuați cu **ambalajul triplu nr. 3, de culoare verde**, care conține 3 seringi cu reper la 0,75 ml, pentru zilele de tratament 13, 15 și 17.

Utilizați **ambalajul triplu nr. 4, de culoare albastră**, care conține 3 seringi cu reper la 0,25; 0,5; 0,75 și 1,0 ml, pentru zilele de tratament 19, 21 și 23.

C) Reconstituirea soluției, pas după pas



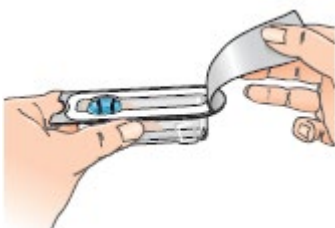
1 – Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun, înainte de a începe această procedură.



2 – Deschideți flaconul de Betaferon și puneți-l pe masă. Este mai bine să utilizați degetul mare, deoarece unghia se poate rupe.



3 – Ștergeți dopul flaconului cu un tampon cu alcool, mișcând tamponul numai într-o singură direcție. Lăsați apoi tamponul pe dopul flaconului.

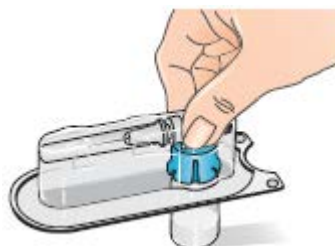


4 – Deschideți ambalajul blister care conține adaptorul pentru flacon, dar fără să scoateți încă adaptorul din ambalaj.

Nu scoateți adaptorul pentru flacon din ambalajul blister în această etapă.

Nu atingeți adaptorul pentru flacon, pentru a-l menține steril.

5 – Înainte de a atașa adaptorul, îndepărtați și aruncați tamponul cu alcool și lăsați flaconul pe o suprafață plană.



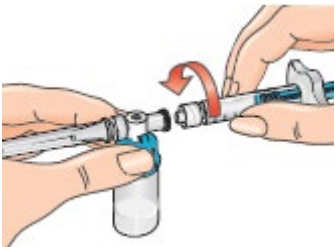
6 – Țineți ambalajul blister de partea exterioară și plasați-l pe partea superioară a flaconului. Apăsați-l ferm până când simțiți un pocnet în acel loc, pe flacon.



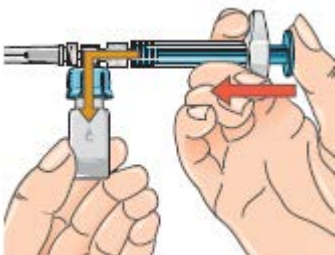
7 – Scoateți ambalajul blister de pe adaptorul pentru flacon, ținând de marginile blisterului. Acum sunteți pregătit să atașați seringă preumplută cu solvent, la adaptorul pentru flacon.



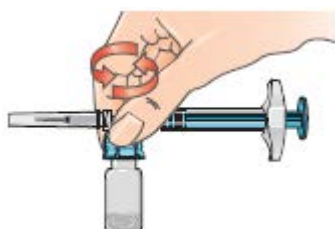
8 – Luați seringă. Asigurați-vă că la seringă cu solvent este atașat ferm capacul de culoare portocalie al vârfului seringii! Scoateți capacul fără filet, răsucindu-l. Aruncați capacul fără filet al vârfului seringii.



9 – Conectați seringă la deschiderea de pe partea laterală a adaptorului pentru flacon, introducând capătul seringii și strângând cu atenție cu o mișcare de tipul "răsuțește și trage", în sensul acelor de ceasornic (vezi săgeata). Acest lucru va forma montajul seringii.



10 – Apucați montajul seringii la partea inferioară a flaconului. Împingeți încet pistonul seringii până la capăt pentru a transfera tot solventul în flacon. Eliberați pistonul care poate reveni în poziția sa inițială. Aceasta se aplică și la pachetul pentru inițierea tratamentului.



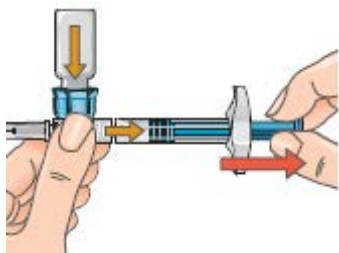
11 – Cu montajul seringii încă atașat, răsuciți ușor flaconul pentru a dizolva complet pulberea de Betaferon.

Nu agitați flaconul.



12 – Examinați soluția cu atenție. Aceasta trebuie să fie clară și să nu conțină particule. Dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule, aruncați-o și începeți de la capăt cu un nou ambalaj de medicament și consumabile. Dacă apare spumă - ceea ce se poate întâmpla dacă flaconul este agitat sau răsucit prea mult - lăsați flaconul în repaus până când spuma dispare.

D) Pregătirea injecției



13 – Dacă pistonul seringii a revenit în poziția inițială, împingeți-l din nou și mențineți-l în poziție. Pentru pregătirea injecției, întoarceți invers montajul astfel încât flaconul să fie deasupra, cu partea cu capac în jos. În acest mod, soluția va putea să curgă în seringă.

Mențineți seringă în poziție orizontală.

Împingeți ușor pistonul înapoi, astfel încât să aspirați toată soluția din flacon în seringă.

Cu ambalajul de titrare a dozei, extrageți soluție **numai până la reperul de pe seringă:**

0,25 ml pentru primele trei injecții (în ziua 1, 3, 5 de tratament) **sau**

0,5 ml pentru injecțiile din ziua 7, 9, 11 de tratament **sau**

0,75 ml pentru injecțiile din ziua 13, 15, 17 de tratament.

Aruncați flaconul cu soluția rămasă.

Din ziua 19 injectați **doza completă de 1,0 ml.**

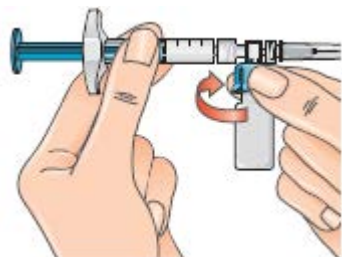


14 – După extragerea soluției, întoarceți montajul seringii cu acul în sus. În acest mod, se permite bulelor de aer să se ridice la suprafața soluției.

15 – Eliminați orice bulă de aer lovind ușor seringă cu degetul și împingând pistonul până la reperul de 1 ml, sau până la volumul prescris de medicul dumneavoastră.

Dacă injectați mai puțin de 1 ml cu ajutorul pachetului pentru inițierea tratamentului, este posibil să nu existe bule de aer; cu toate acestea, în cazul injectării dozei totale, este posibil să apară câteva bule de aer. Eliminați-le lovind ușor seringă cu degetul și împingând pistonul până la reperul respectiv de pe seringă.

Dacă pătrunde prea mult din soluție împreună cu bulele de aer, retraceți ușor până la poziția orizontală (vezi imaginea 13) și împingeți puțin pistonul înapoi, pentru a retrace soluția din flacon înapoi în seringă.



16 – În continuare, mențineți adaptorul de culoare albastră pentru flacon împreună cu flaconul și scoateți-l din montajul seringii, răsucindu-l spre dumneavoastră și retrăgându-l din seringă.

Când îl îndepărtați, mențineți doar adaptorul de plastic de culoare albastră. Mențineți seringă într-o poziție orizontală cu flaconul dedesubtul seringii.



Scoaterea flaconului și a adaptorului din montajul seringii asigură scurgerea soluției prin ac în momentul injectării.

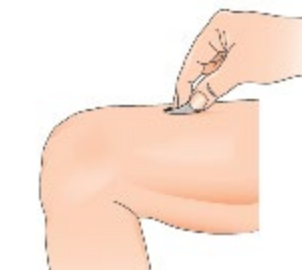
17 - Aruncați flaconul și porțiunea neutilizată de soluție în cutia pentru reziduuri.

18 – Acum sunteți pregătit pentru injecție.

Dacă, din anumite motive, nu puteți să vă injectați imediat Betaferon, puteți păstra soluția reconstituită, în seringă în frigider, pentru cel mult 3 ore înainte de utilizare. Nu congelați soluția și nu lăsați să treacă mai mult de 3 ore fără să o injectați. Dacă au trecut mai mult de 3 ore, aruncați soluția reconstituită de Betaferon și pregătiți o nouă injecție. Atunci când utilizați soluția încălziți ușor soluția în mâini, pentru a evita durerea.

E) Administrarea injecției

1 – Alegeți un loc pentru injecție (vezi indicațiile de la începutul și diagramele de la sfârșitul acestei Anexe) și notați-l în fișa dumneavoastră de medicație.



2 – Utilizați un tampon cu alcool pentru curățarea locului de injectare. Lăsați pielea să se usuce. Aruncați tamponul. Pentru dezinfectarea pielii, utilizați un dezinfectant obișnuit.



3 – Desfaceți capacul acului prin tragere, nu prin răsucire.



4 – Strângeți ușor pielea din jurul zonei de injectare dezinfectate (pentru a o ridica puțin).

5 – Ținând seringă precum un creion sau o săgeată de aruncat la țintă, introduceți acul direct în piele, la un unghi de 90°, cu o mișcare fermă și rapidă. Țineți seringă ca pe un creion sau ca pe o săgeată. Vă rugăm să rețineți: Betaferon se poate administra și cu un auto-injector.

6 – Injectați medicamentul printr-o apăsare lentă, continuă a pistonului. (Apăsați pistonul complet până când se golește seringă).

7- Aruncați seringă în cutia pentru reziduuri.

F) Scurtă trecere în revistă a procesului

- Scoateți conținutul necesar pentru o injecție
- Atașați la flacon adaptorul pentru flacon
- Conectați seringă la adaptorul pentru flacon
- Împingeți pistonul seringii pentru a transfera solventul în flacon
- Întoarceți invers montajul seringii și extrageți cantitatea de soluție prescrisă
- Îndepărtați flaconul de la seringă - acum sunteți pregătit pentru injectare.

NOTĂ: Injecția trebuie administrată imediat după amestecare (dacă injecția este amânată, puneți soluția în frigider și injectați-o în cel mult 3 ore). A nu se congela.

PARTEA II: SCHIMBAREA LOCURILOR DE INJECTARE

Trebuie să alegeți un loc nou pentru fiecare injecție, pentru a oferi zonei timp pentru vindecare și a ajuta la prevenirea infecției. În prima parte a anexei sunt furnizate indicații cu privire la zona care trebuie aleasă. Este o idee bună să știți unde planificați să injectați înainte de a vă pregăti seringă. Schema prezentată în diagrama de mai jos vă va ajuta să schimbați locurile corespunzător. De exemplu, efectuați prima injecție în partea dreaptă a abdomenului, alegeți partea stângă pentru cea de-a doua injecție și apoi mutați-vă pe coapsa dreaptă pentru a treia și tot așa conform diagramei, până când au fost utilizate toate zonele adecvate posibile. Notați-vă unde și când v-ați făcut ultima oară o injecție. O alternativă este reprezentată de notarea locului de injectare pe carnetul de înregistrare a medicației, atașat.

Respectând această schemă, veți reveni la prima zonă (de exemplu în partea dreaptă a abdomenului) după 8 injecții (16 zile). Acesta este un ciclu de schimbare. În modelul nostru de schemă, fiecare zonă este din nou împărțită în șase locuri de injectare (ceea ce înseamnă că în total sunt cel mult 48 de locuri de injectare), partea superioară, inferioară și mediană, stângă și dreaptă, a fiecărei zone. Dacă reveniți la o zonă după un Ciclu de Schimbare, alegeți locul de injectare aflat cel mai la distanță în cadrul zonei respective. Dacă o zonă devine dureroasă, consultați-vă cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală în legătură cu alegerea altor locuri pentru injecție.

Graficul de Schimbare:

Pentru a vă ajuta în schimbarea adecvată a locurilor de injectare, vă recomandăm să țineți o evidență a datelor și locurilor de injectare. Puteți folosi următorul grafic de schimbare.

Treceți pe rând prin fiecare ciclu de schimbare. Fiecare ciclu va fi de 8 injecții (16 zile), plecând de la zona 1 până la zona 8, pe rând. Urmărind această succesiune, fiecare zonă se va putea vindeca complet înainte de a se administra o nouă injecție.

Ciclul de schimbare 1: Partea stângă superioară a fiecărei zone

Ciclul de schimbare 2: Partea dreaptă inferioară a fiecărei zone

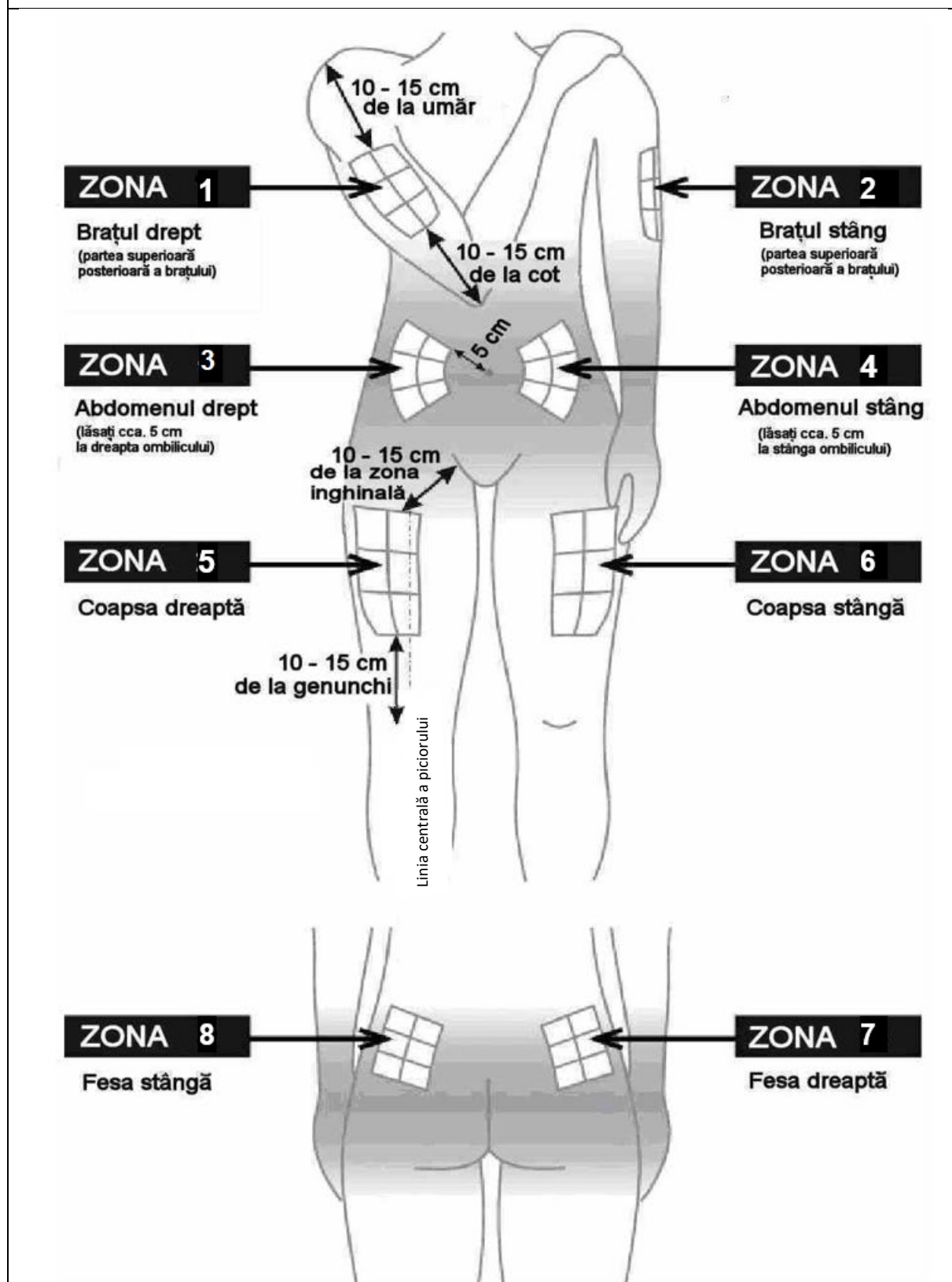
Ciclul de schimbare 3: Partea stângă mediană a fiecărei zone

Ciclul de schimbare 4: Partea dreaptă superioară a fiecărei zone

Ciclul de schimbare 5: Partea stângă inferioară a fiecărei zone

Ciclul de schimbare 6: Partea dreaptă mediană a fiecărei zone

SCHEMĂ DE SCHIMBARE:



PARTEA III: BETAFERON FIȘA DE MEDICAȚIE

Instrucțiuni pentru notarea locurilor și datelor injectiilor

- Alegeți un loc de injectare pentru prima dumneavoastră injecție.
- Curățați locul injectiei cu un tampon cu alcool și lăsați să se usuce la aer.
- După efectuarea injectiei, notați locul de injectare și data în tabelul din fișa dumneavoastră

de înregistrare a injecției (vezi modelul: „Evidența locurilor și a datelor de injectare”).

MODEL DE FISĂ DE MEDICATIE:

Evidența locurilor și a datelor de injectare

The diagram illustrates various injection sites on a human body, with handwritten dates in a grid format next to each site. The sites are labeled as follows:

- Brațul drept** (Right Arm):

04/12	
	20/12
- Brațul stâng** (Left Arm):

06/12	
- Abdomenul drept** (Right Abdomen):

08/12	
- Abdomenul stâng** (Left Abdomen):

10/12	
- Coapsa dreaptă** (Right Thigh):

12/12	
- Coapsa stângă** (Left Thigh):

14/12	
- Fesa dreaptă** (Right Buttock):

18/12	
- Fesa stângă** (Left Buttock):

16/12	

Additional labels on the diagram include:

- 10-15 cm de la umăr (10-15 cm from shoulder)
- 10-15 cm de la cot (10-15 cm from elbow)
- 5 cm
- 10-15 cm de la zona inghinală (10-15 cm from the inguinal area)
- 10-15 cm de la genunchi (10-15 cm from the knee)
- linia centrală a piciorului (central line of the foot)

Anexă separată: PROSPECT INTRODUCATIV AL PACHETULUI PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI

Medicul dumneavoastră v-a prescris Betaferon pentru tratamentul SM (sclerozei multiple). La începutul tratamentului, veți tolera cel mai bine Betaferon, dacă începeți cu o doză mică și creșteți treptat, până la doza standard completă (vezi prima parte a acestui prospect, pct. 3, „Cum să utilizați Betaferon”). Seringile din pachetul pentru inițierea tratamentului sunt marcate corespunzător cu dozele adecvate (0,25; 0,5; 0,75 sau 1,0 ml).

► Verificați conținutul ambalajului

În pachetul pentru inițierea tratamentului cu Betaferon, veți găsi 4 ambalaje triple colorate și numerotate diferit, fiecare conținând:

- 3 flacoane de Betaferon (cu pulbere pentru soluție injectabilă)
- 3 seringi preumplute cu solvent pentru pulbere de Betaferon (soluție de clorură de sodiu 5,4 mg/ml (0,54% m/v))
- 3 adaptoare pentru flacon, cu un ac preatașat
- 6 tampoane cu alcool pentru curățirea pielii și flaconului

Fiecare ambalaj triplu conține seringi de care veți avea nevoie pentru prepararea fiecărei doze. Seringile au repere speciale pentru această doză. Vă rugăm să urmați toate detaliile instrucțiunilor de utilizare prezentate mai jos. Pentru fiecare etapă de creștere treptată a dozei, utilizați cantitatea completă de solvent pentru reconstituirea pulberii de Betaferon, apoi aspirați cantitatea necesară în seringă.

Începeți să utilizați **ambalajul triplu de culoare galbenă**, marcat în mod clar cu un “1” în partea superioară dreaptă a cutiei.

Acest prim ambalaj triplu trebuie utilizat pentru zilele de tratament 1, 3 și 5.

Acesta conține seringi special marcate cu reper la **0,25 ml**. Acesta vă va ajuta să vă injectați numai doza necesară.

După terminarea ambalajului de culoare galbenă, începeți să utilizați **ambalajul triplu de culoare roșie**, marcat în mod clar cu un “2” în partea superioară dreaptă a cutiei.

Acest al doilea ambalaj trebuie utilizat pentru zilele de tratament 7, 9 și 11.

Acesta conține seringi special marcate cu reper la **0,5 ml**. Acesta vă va ajuta să vă injectați numai doza necesară.

După terminarea ambalajului de culoare roșie, începeți să utilizați **ambalajul triplu de culoare verde**, marcat în mod clar cu un “3” în partea superioară dreaptă a cutiei.

Acest al treilea ambalaj trebuie utilizat pentru zilele de tratament 13, 15 și 17.

Acesta conține seringi special marcate cu reper la **0,75 ml**. Acesta vă va ajuta să vă injectați numai doza necesară.

În sfârșit, după terminarea ambalajului de culoare verde, începeți să utilizați **ambalajul triplu de culoare albastră**, marcat în mod clar cu un “4” în partea superioară dreaptă a cutiei.

Acest ultim ambalaj trebuie utilizat pentru zilele de tratament 19, 21 și 23.

Acesta conține seringi cu reper la **0,25; 0,5; 0,75 și 1,0 ml**. Cu ambalajul triplu “4” vă puteți injecta doza completă de 1,0 ml.

Pentru descrierea modului în care să preparați și să utilizați pulberea de Betaferon, citiți pct. 3. “Cum să utilizați Betaferon” din prima parte a prospectului ambalajului și anexa “Procedura de auto-administrare” din partea a doua a prospectului ambalajului.

În plus, veți avea nevoie de o cutie specială pentru eliminarea seringilor și acelor folosite.