

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРЕКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betaferon 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рекомбинантен интерферон бета-1b\* (*interferon beta-1b*) 250 микрограма (8,0 милиона IU) в 1 ml от приготвения разтвор.

Betaferon съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b във флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Стерилен бял до светлосив прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Betaferon е показан за лечение на

- пациенти с единичен епизод на демиелинизация с активен възпалителен процес, който е достатъчно тежък, за да е показан за лечение с интравенозни кортикостероиди, ако алтернативните диагнози са изключени, и ако са с висок риск от развитие на клинично изявена множествена склероза (вж. точка 5.1).
- пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза с два или повече пристъпа в последните две години.
- пациенти с вторично прогресираща множествена склероза с активност на заболяването, доказана с пристъпи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Betaferon трябва да се започне под контрола на лекар, с опит в лечението на заболяването.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза Betaferon при пациенти с пристъпно-ремитентна или вторично прогресираща множествена склероза е 250 микрограма (8,0 милиона IU), които се съдържат в 1 ml от приготвения разтвор (вж. точка 6.6) инжектирана подкожно през ден.

##### *Педиатрична популация*

Не са провеждани насочени клинични изпитвания или проучвания на фармакокинетиката при деца или юноши. На базата обаче на ограничените публикувани данни може да се предположи, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 16 години, получаващи Betaferon 8,0 милиона IU подкожно през ден, е сходен с този при възрастни. Няма информация за приложението на Betaferon при деца под 12-годишна възраст. По тази причина Betaferon не трябва да се използва при тази популация.

\* произведен посредством генно инженерство от вида *Escherichia coli*.

Обикновено се препоръчва дозово титриране в началото на терапията.

Започва се с 62,5 микрограма (0,25 ml) приложени подкожно през ден и бавно се повишава до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден (виж таблица А). Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква нежелана реакция. За постигане на оптимална ефективност, трябва да се достигне до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден.

Таблица А: схема за дозово титриране\*

Ден на приложение	доза	количество
1, 3, 5	62,5 микрограма	0,25 ml
7, 9, 11	125 микрограма	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 микрограма	0,75 ml
19, 21, 23 и последващи	250 микрограма	1,0 ml

\* Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква значителна нежелана реакция.

Оптималната доза още не е напълно уточнена.

На този етап не е известно колко време трябва да продължи лечението. Има допълнителни данни при контролирани клинични условия на пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза до 5 години и пациенти с вторично прогресираща множествена склероза до 3 години. За пристъпно-ремитентна множествена склероза ефикасността на терапията е доказана за първите две години. Наличните данни за останалите три години са в съответствие с ефикасността на Betaferon при непрекъснатата терапия за целия период от време. При пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза прогресията до клинично изявена множествена склероза е значително забавена за период от пет години.

Терапията не е препоръчителна при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, които са имали по-малко от два пристъпа през предходните две години или при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, при които заболяването не е било активно през предходните две години.

Ако пациентът не се повлиява, например при постоянна прогресия по EDSS за 6 месеца или се налага лечение с най-малко 3 курса АСТН или кортикостероиди за период от една година, въпреки терапията с Betaferon, лечението с Betaferon трябва да се спре.

#### Начин на приложение

За подкожно инжектиране.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

- започване на терапията при бременност (вж. точка 4.6);
- пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с тежка депресия и/или суицидни наклонности (вж. точки 4.4 и 4.8);
- пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Нарушения на имунната система

Приложението на цитокини при пациенти с предхождаща моноклонална гамапатия се свързва с развитие на синдром на системен капилярен излив с шоково-подобни симптоми и фатален изход.

##### Стомашно-чревни нарушения

В редки случаи се наблюдава панкреатит при употребата на Betaferon, често свързан с хипертриглицеридемия.

##### Нарушения на нервната система

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза или наличие на депресивни промени в настроението и по-специално при тези с предишни суицидни наклонности (вж. точка 4.3). Известно е, че депресиите и суицидните наклонности се появяват с по-голяма честота при популацията с множествена склероза и са свързани с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Betaferon, трябва да бъдат съветвани да уведомят лекаря си за поява на симптоми на депресия и/или суицидни наклонности незабавно. Необходимо е пациентите с депресия да бъдат внимателно наблюдавани по време на Betaferon терапията и да се лекуват по подходящ начин. При необходимост може да се обмисли прекъсване на терапията с Betaferon (вж. също точки 4.3 и 4.8).

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци и при пациенти на анти-епилептична терапия и по-специално, ако тяхната епилепсия не е адекватно контролирана (вж. точки 4.5 и 4.8).

Продуктът съдържа човешки албумин, поради което съществува потенциален риск от трансмисивни вирусни заболявания. Не може да се изключи и рискът от заболяване на Creutzfeld-Jacob (CJD).

##### Лабораторни изследвания

Препоръчително е изследването на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с анамнеза за тиреоидна дисфункция или ако те са клинично показани за това.

В допълнение към тези лабораторни изследвания, препоръчително е преди началото на терапията с Betaferon и редовно по време на нея, както и периодично след това при отсъствие на клинични симптоми при пациенти с множествена склероза, да се прави пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, тромбоцити, както и биохимични изследвания, включващи функционални чернодробни тестове (вкл. AST (SGOT), ALT (SGPT) и  $\gamma$ -GT).

Пациенти с анемия, тромбоцитопения, левкопения (самостоятелна или в комбинация) могат да изискват по-интензивно наблюдение на общия брой кръвни клетки с диференциално броене и количество на тромбоцитите. Пациентите, които развиват неутропения, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за поява на фебрилитет или инфекция. Има съобщения за тромбоцитопения със значително намаляване на тромбоцитния брой.

##### Хепатобилиарни нарушения

Асимптоматично увеличение на серумните трансаминази, в повечето случаи леко до умерено, се наблюдава много често при пациенти, лекувани с Betaferon по време на клинични изпитвания. Както при други бета интерферони, тежко чернодробно увреждане, включително и чернодробна недостатъчност, са съобщавани при пациенти на лечение с Betaferon. Най-сериозните случаи често се наблюдават при пациенти, приемащи и други лекарства или вещества, които са с известна хепатотоксичност, както и при наличие на съпътстващо заболяване (напр. метастатични злокачествени заболявания, остра инфекция и сепсис, алкохолна злоупотреба).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на чернодробно увреждане. При

повишаване на серумните трансминази, пациентите трябва да се наблюдават и изследват. Ако стойностите се увеличат значително или са свързани с клинични симптоми като жълтеница, лечението с Betaferon трябва да се преустанови. При липса на клинични данни за чернодробно увреждане и след нормализиране на чернодробните ензими, може да се обсъди започване на лечението отново, като се проследяват чернодробните функции.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е особено внимание и наблюдение при приложение на интерферон бета при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

#### Нефротичен синдром

Случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест на минималните изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранна гломерулопатия (MGN) са съобщавани по време на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета. Събитията са докладвани в различни времеви точки по време на лечението и могат да се появят след няколко години на лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично проследяване на ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с висок риск от бъбречно заболяване. Изисква се незабавно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Betaferon.

#### Сърдечни нарушения

Също така Betaferon трябва да бъде внимателно използван при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения. Пациентите с предхождащи сърдечни заболявания, като конгестивна сърдечна недостатъчност, ИБС или аритмия, трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието им, основно в началото на терапията с Betaferon. Докато Betaferon не притежава никаква директна кардиотоксичност, то симптомите на грипоподобен синдром при пациенти с предхождащо сърдечно заболяване се свързват с бета интерфероните. По време на постмаркетинговия период много рядко са получавани съобщения за влошаване на сърдечния статус при пациенти със сърдечно заболяване, временно свързано с началото на терапията с Betaferon.

Рядко е съобщавано за случаи на кардиомиопатия. Ако това се случи и се подозира връзка с Betaferon, лечението трябва да се преустанови.

#### *Тромботична микроангиопатия (ТМА)*

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдеhidрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Betaferon.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Могат да се появят сериозни реакции на свръхчувствителност (редки, но тежки остри реакции като бронхоспазм, анафилаксия и уртикария). Ако реакциите са тежки, Betaferon трябва да бъде преустановен и да се назначи подходящо лечение.

Съобщавано е за некроза на мястото на приложение при пациенти на Betaferon (вж. точка 4.8). Тя може да бъде обширна и да включва мускулна фасция, както и мастна тъкан и да доведе до образуване на белег. Понякога може да се наложи дебридмант и по-рядко кожна трансплантация, като оздравяването може да продължи до 6 месеца.

Ако при пациента има някакво нарушение на целостта на кожата, което е свързано с подуване или изтичане на течности от мястото на приложение, трябва да се потърси съвет от лекуващия лекар преди да продължи прилагането на Betaferon.

Ако пациентът има множество лезии, приложението на Betaferon трябва да се преустанови до излекуването им. Пациентите с единични лезии могат да продължат лечението с Betaferon, ако некрозата не е твърде обширна, като при някои пациенти е наблюдавано излекуване на некрозата на мястото на инжектиране по време на приложението на Betaferon.

За намаляване на риска от развитие на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат съветвани:

- Да използват асептична техника на инжектиране;
- Да променят мястото на инжектиране при всяка доза.

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. В пилотно проучване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, е бил използван автоинжектор при болшинството от пациентите. В сравнение с други пилотни проучвания много по-рядко са наблюдавани реакции на мястото на приложение, както и некрози при това проучване.

Процедурата на прилагане от самия пациент трябва периодично да бъде контролирана, особено при реакции на мястото на приложение.

#### Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини съществува възможност за развитие на имуногенност. Събирани са серумни проби на всеки 3 месеца при контролирани клинични изпитвания за мониториране развитието на антитела към Betaferon.

При различни контролирани клинични изпитвания при пристъпно-ремитираща множествена склероза и вторично прогресираща множествена склероза между 23% и 41% от пациентите развиват серумна интерферон бета-1b неутрализираща активност, потвърдена с поне два последователно позитивни титъра; от тези пациенти между 43% и 55% преминават в стабилен антитяло негативен статус (основаващ се на два последователно негативни титъра) при последващия период на наблюдение.

Развитието на неутрализираща активност при тези проучвания се свързва с намаляване на клиничната ефективност само по отношение на пристъпната активност. Някои анализи показват, че този ефект е по-изразен при пациенти с по-висок титър на неутрализираща активност.

При проучване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, неутрализираща активност, измервана при визити на всеки 6 месеца, е открита поне веднъж при 32% (89) от пациентите, които са били лекувани веднага с Betaferon; 60% (53) от тези пациенти преминават в негативен статус на база последната налична оценка в рамките на 5-годишния период. По време на този период развитието на неутрализираща активност е свързано със значително повишаване на броя нови активни лезии и обема на T2 лезиите при ЯМР. Все пак това не изглежда свързано с намаляване на клиничната ефективност (по отношение на времето до клинично проявена множествена склероза (CDMS), времето до потвърдена прогресия по EDSS и честотата на пристъпите).

Нови нежелани реакции не се свързват с развитието на неутрализираща активност.

Демонстрирано е *in vitro*, че Betaferon кръстосано реагира с естествен интерферон бета. Това обаче не е изследвано *in vivo* и клиничната му значимост не е установена. Има оскъдни и неубедителни данни за пациенти, които са развили неутрализираща активност и са завършили Betaferon терапията.

Решението за продължаване или спиране на лечението трябва да се базира по-скоро на всички аспекти от заболяването на пациента, отколкото само на статуса на неутрализираща активност.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефектът на алтерниращото приложение на 250 микрограма (8,0 милиона IU) Betaferon върху лекарствения метаболизъм при пациенти с множествена склероза е неизвестен. Лечението на пристъпите с кортикостероиди или АСТН за периоди до 28 дни се понася добре от пациентите лекувани с Betaferon.

Поради липсата на клиничен опит при пациенти с множествена склероза, употребата на Betaferon заедно с имуномодулатори, различни от кортикостероиди или АСТН, не се препоръчва.

Има съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450-зависими ензими при хора и животни. Betaferon трябва да се комбинира внимателно с други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и зависими в голяма степен от чернодробната цитохром Р450 клирънсва система, напр. антиепилептични продукти. Необходимо е допълнително внимание при комбинирано лечение с всякакви лекарства, които повлияват хемопоезата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с антиепилептични лекарствени продукти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Betaferon по време на бременност. Според наличната информация, би могло да има повишен риск от спонтанен аборт. Започване на терапията е противопоказано по време на бременност (вж. точка 4.3).

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да вземат подходящи мерки за контрацепция. Ако пациентка забременее или планира бременност докато използва Betaferon, тя трябва да бъде информирана за потенциалните опасности и да се обмисли прекратяване на терапията (вж. точка 5.3). При пациентки с чести пристъпи преди започването на терапията, трябва да се прецени риска от тежък пристъп при преустановяване на Betaferon поради бременност, спрямо възможното увеличение на риска от спонтанен аборт.

##### Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b се екскретира в кърмата. Поради опасността от сериозни нежелани реакции към Betaferon при кърмачета, трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Betaferon.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на този продукт при шофиране и работа с машини.

Нежелани реакции от страна на централната нервна система, свързани с употребата на Betaferon, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но като цяло те изчезват в хода на терапията. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са грип-подобен комплекс от симптоми (температура, втрисане, артралгия, безпокойство, потене, главоболие или миалгия), които се дължат основно на фармакологичната активност на лекарствения продукт и реакции на мястото на инжектиране. Реакции на мястото на инжектиране се появяват често при приложение на Betaferon. Зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза и неспецифични реакции се свързват с лечението с 250 микрограма (8,0 милиона IU) Betaferon.

В повечето случаи е препоръчително дозово титриране в началото на терапията, с цел да се увеличи поносимостта към Betaferon (вж. точка 4.2). Грипоподобните симптоми могат да бъдат намалени чрез приложение на нестероидни противовъзпалителни продукти.

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да се намалят чрез използване на автоинжектор.

### Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции се базират на доклади от клинични изпитвания (Таблица 1, нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения) и на пост-маркетингови наблюдения (Таблица 2, честота – където е известна – базирана на сборни данни от клинични изпитвания (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ , редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ , много редки  $< 1/10\ 000$ )) при употреба на Betaferon. Опитът с Betaferon при пациенти с МС е ограничен, следователно е възможно все още да не са наблюдавани такива нежелани лекарствени реакции, които се проявяват с много ниска честота.

*Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения с честота  $\geq 10\%$  и съответния процент с плацебо; значимо свързани с лечението нежелани лекарствени реакции  $< 10\%$ , базирани на съобщения от клинични изпитвания*

Системо-органични класове	Единичен епизод, показателен за множествена склероза (BENEFIT) #	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
<b>Инфекции и инфестации</b>				
Инфекция	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (10%)
Абсцес	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Намаляване на лимфоцитите ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) x ^ °	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Намаляване на абс.брой неутрофили ( $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ) x ^* °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Намаляване на левкоцитите	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)



( $<3\ 000\ /\text{mm}^3$ ) <sup>x^*°</sup>				
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
Кръвна захар ( $<55\ \text{mg/dl}$ ) <sup>x</sup>	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Психични нарушения</b>				
Депресия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Напрегнатост	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Главоболие <sup>^</sup>	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Виене на свят	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Безсъние	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрена	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезия	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Нарушения на очите</b>				
Конюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Зрителни нарушения <sup>^</sup>	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>				
Болка в ушите	0% (1%)	$<1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Сърдечни нарушения</b>				
Сърцебиене <sup>*</sup>	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Съдови нарушения</b>				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Хипертония <sup>°</sup>	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Инфекция на горни дихателни пътища	18% (19%)	3% (2%)		
Синузит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Кашлица	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Задух <sup>*</sup>	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Диария	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запек	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Гадене	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Повръщане <sup>^</sup>	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Коремна болка <sup>°</sup>	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				
Аланин аминотрансфераза (SGPT $> 5$ пъти от нормата) <sup>x^*°</sup>	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Аспартат аминотрансфераза (SGOT $> 5$ пъти от нормата) <sup>x^*°</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Кожни нарушения	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Обрив <sup>^°</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Повишен тонус	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия <sup>*°</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Болка в гърба	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Болка в крайниците	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				

Задръжка на урина	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Белтък позитивна урина (> 1+)*	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Често уриниране	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Инконтиненция	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Чести позиви за уриниране	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения на цикъла *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метрорагия	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотентност	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Реакции на мястото на инжектиране ^ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроза на мястото на инжектиране * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Грипоподобни симптоми ^ * ° §	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Температура ^ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Болка ^ * °	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Болка в гръдния кош °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферен едем	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Втрисане ^ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потене *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Неразположение *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

× Лабораторни отклонения

^ Значимо свързани с Betaferon терапията при пациенти с първи епизод, показателен за МС,  $p < 0,05$

\* Значимо свързани реакции при лечение с Betaferon на ПРМС,  $p < 0,05$

° Значимо свързани реакции при лечение с Betaferon на ВПМС,  $p < 0,05$

§ Реакции на мястото на приложение (различни видове), включващи всички нежелани реакции на мястото на приложение, напр. хеморагия, свръхчувствителност, възпаление, подутина, некроза, болка, реакции на инжекционното място, едем, атрофия.

& „Комплекс от грипоподобни симптоми” за грипен синдром и /или комбинация от поне две нежелани реакции от температура, втрисане, миалгия, неразположение, потене.

# По време на проследяващото проучване BENEFIT, не е наблюдавана промяна на известния рисков профил на Betaferon.

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.

*Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), установени при постмаркетинговото наблюдение (честотата – където е известна – е изчислена на базата на сборни данни от клинични изпитвания  $N = 1\ 093$ )*

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ ) <sup>1</sup>	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) <sup>1</sup>	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ) <sup>1</sup>	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ) <sup>1</sup>	С неизвестна честота
----------------------	---	--	--	--	----------------------

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ ) <sup>1</sup>	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) <sup>1</sup>	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ) <sup>1</sup>	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ) <sup>1</sup>	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/ хемолитично-уремичен синдром <sup>3</sup>	
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции	Синдром на капилярен излив при вече съществуваща моноклонална гамопатия <sup>2</sup>
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреозидизъм		Хипертиреозидизъм, Тиреоидни нарушения	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишено тегло, Понижено тегло	Повишени триглицериди в кръвта	Анорексия <sup>2</sup>	
Психични нарушения		Обърканост	Опит за самоубийство (вж. също точка 4.4), Емоционална лабилност		
Нарушения на нервната система			Конвулсии		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		Кардиомиопатия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм <sup>2</sup>	
Стомашно-чревни нарушения				Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени нива на билирубин в кръвта	Повишени нива на гама-глутамил-трансфераза, Хепатит	Чернодробно увреждане (включително хепатит), Чернодробна недостатъчност <sup>2</sup>	

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ ) <sup>1</sup>	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) <sup>1</sup>	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ) <sup>1</sup>	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ) <sup>1</sup>	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Пруритус, Алопеция	Депигментация на кожата		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефротичен синдром, гломеруло-склероза (вж. точка 4.4) <sup>2</sup>		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия			
<sup>1</sup> честота, базирана на сборни данни от клинични изпитвания (много чести $\geq 1/10$ , чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ , нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ , редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ , много редки $< 1/10\ 000$ ). <sup>2</sup> НЛР, установени само по време на постмаркетинговия период <sup>3</sup> Информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).					

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

#### 4.9 Предозиране

Интерферон бета-1b е прилаган без поява на сериозни нежелани реакции, касаещи жизнените функции при възрастни пациенти с карцином в индивидуални дози до 5,500 микрограма (176 милиона IU) i.v. три пъти седмично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Интерфероните принадлежат към семейството на цитокините, които са естествени протеини.

Интерфероните имат молекулна маса от 15 000 до 21 000 далтона. Познати са три големи класа интерферони: алфа, бета и гама. Интерферон алфа, интерферон бета и интерферон гама имат припокриващи се и в същото време различни биологични свойства. Свойствата на интерферон бета-1b са видово ограничени и следователно, най-достоверната фармакологична информация за него се получава от изследвания на клетъчни човешки култури или изследвания с хора *in vivo*.

Доказано е, че интерферон бета-1b притежава антивирусно и имуномодулиращо действие. Механизмите, по които той действа при множествена склероза не са изяснени напълно. Биологичните свойства на интерферон бета-1b, изразени в модулиране на имунния отговор, се медиират чрез взаимодействията му със специфични клетъчни рецептори на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти, които се считат за медиатори на биологичните действия на интерферон бета-1b. Част от тези продукти са били измерени в серума и клетъчните фракции на кръв от пациенти, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията, броя на рецепторите за интерферон-гама. Той засилва също супресорната активност на мононуклеарните клетки в периферната кръв.

Не са правени отделни проучвания по отношение влиянието на Betaferon върху сърдечно-съдовата система, дихателната система и функцията на ендокринните органи.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *ПРМС*

Проведено е контролирано клинично изпитване с Betaferon при пристъпно ремитентна форма на множествена склероза, при пациенти, които могат да ходят без чужда помощ (с изходно ниво по EDSS 0 до 5,5). Пациентите, получаващи Betaferon, са показали намаление на честотата (30%) и тежестта на клиничните пристъпи както и в броя на хоспитализациите, свързани със заболяването. В допълнение е имало удължаване на периода без пристъпи. Няма доказателства за ефекта на Betaferon върху продължителността на пристъпите или на симптомите между пристъпите и не е наблюдаван значителен ефект върху прогресията на заболяването при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

##### *ВПМС*

Проведени са две контролирани клинични изпитвания, включващи общо 1 657 пациенти с вторично прогресираща форма на множествена склероза, (изходно ниво 3 до 6,5 по EDSS т.е. пациенти с възможност да ходят). Пациентите с леко заболяване и тези с невъзможност да ходят не са проучвани. Двете клинични проучвания показват противоречиви резултати по отношение на основната крайна точка "време до потвърдена прогресия", представляващи забавяне на прогресията на инвалидността.

Едното от проучванията демонстрира статистически значимо забавяне във времето до прогресия на инвалидността (степен на риск = 0,69, 95% доверителен интервал ( 0,55; 0,86 ),  $p = 0,0010$  съответстващ на 31% намаляване на риска благодарение на Betaferon) и във времето до достигане до зависимост от инвалиден стол (степен на риск = 0,61, 95% доверителен интервал ( 0,44; 0,85 ),  $p = 0,0036$ , съответстващ на 39% намаляване на риска благодарение на Betaferon) при пациентите, лекувани с Betaferon. Този ефект продължава и в периода на наблюдение до 33 месеца. Ефектът от лечението се появява при изследвани пациенти с различни степени на инвалидност и независимо от активността на пристъпите. Във второто изпитване с Betaferon при вторично прогресираща множествена склероза не е наблюдавано забавяне във времето до прогресия на инвалидността. Има доказателства, че пациентите, включени в това проучване, като цяло имат по-ниска активност на заболяването в сравнение с другото проучване на пациенти с вторично прогресираща множествена склероза.

В ретроспективен мета-анализ, включващ данните от двете проучвания, е намерен цялостен терапевтичен ефект, който е статистически значим ( $p = 0,0076$ ; 8,0 MIU Betaferon срещу всички пациенти на плацебо).

Ретроспективен анализ в подгрупите показва, че ефектът от лечението върху прогресията на инвалидността е много вероятен при пациенти с активност на заболяването преди началото на лечението (степен на риск = 0,72; 95% доверителен интервал ( 0,59; 0,88 ), p = 0,0011, съответстващ на 28% намаляване на риска благодарение на лечение с Betaferon при пациенти с пристъпи или изразена прогресия по EDSS, 8,0 MIU Betaferon срещу всички пациенти на плацебо). От този ретроспективен анализ в подгрупите има доказателства, които предполагат че пристъпите, както и изразената прогресия по EDSS (EDSS > 1 или > 0,5 за EDSS ≥ 6 в предишните две години) могат да помогнат да бъдат идентифицирани пациентите с активно заболяване.

И в двете изпитвания пациентите с вторично прогресираща множествена склероза, които са на терапия с Betaferon, показват намаление в честотата на клиничните пристъпи (30%). Няма доказателства, че Betaferon оказва ефект върху продължителността на пристъпите.

*Единичен клиничен епизод, показателен за МС*

Проведено е контролирано клинично изпитване с Betaferon при пациенти с единичен клиничен епизод и ЯМР данни, показателни за множествена склероза (поне две клинично безсимптомни лезии на T2 ЯМР образа). Пациенти с монофокална или мултифокална проява на заболяването са били съответно включени (напр. пациенти с клинични данни за една, или поне две лезии на централната нервна система). Всяко друго заболяване, различно от множествена склероза, за което са характерни белезите и симптомите на пациента, трябва да бъде изключено. Проучването е било с две фази – първа плацебо-контролирана фаза, последвана от втора предварително планирана фаза – проследяване. Плацебо-контролираната фаза е била с продължителност 2 години или докато при пациента се развие клинично изявена множествена склероза (CDMS) – което от двете събития настъпи първо. След плацебо-контролираната фаза, пациентите са преминали в предварително планираната фаза на проследяване с Betaferon, с цел да се прецени ефекта от незабавно започване на лечение с Betaferon в сравнение с отложено започване, сравнявайки пациентите, които първоначално са били рандомизирани за лечение с Betaferon ("група с незабавно лечение") или за лечение с плацебо ("група с отложено лечение"). Видът на първоначалното лечение е заслепен за пациентите и за изследователите.

*Таблица 3: Резултати по отношение на първичната ефикасност от проучването BENEFIT и проследяващото проучване BENEFIT*

	Резултати към 2-ра година Плацебо-контролирана фаза		Резултати към 3-та година Открито проследяване		Резултати към 5-та година Открито проследяване	
	Betaferon 250 микр ограма  n=292	Плацебо  n=176	Незабавно лечение с Betaferon 250 микр ограма  n=292	Отложено лечение с Betaferon 250 микр ограма  n=176	Незабавно лечение с Betaferon 250 микр ограма  n=292	Отложено лечение с Betaferon 250 микр ограма  n=176
Брой пациенти, завършили изпитването	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Променливи за първичната ефикасност</b>						
<b>Време до CDMS</b>						

<b>Оценка по Kaplan-Meier</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%
<b>Намаление на риска</b>	47% спрямо плацебо		41% спрямо отложено лечение с Betaferon		37% спрямо отложено лечение с Betaferon	
<b>Коефициент на риск с 95% доверителен интервал</b>	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
<b>Логаритмично преобразуван ренков тест</b>	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
<b>Време до МС по McDonald</b>						
<b>Оценка по Kaplan-Meier</b>	69%	85%	Няма първична крайна точка		Няма първична крайна точка	
<b>Намаление на риска</b>	43% спрямо плацебо					
<b>Коефициент на риск с 95% доверителен интервал</b>	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
<b>Логаритмично преобразуван ренков тест</b>	p < 0,00001					
<b>Време до потвърдена прогресия по EDSS</b>						
<b>Оценка по Kaplan-Meier</b>	Няма първична крайна точка		16%	24%	25%	29%
<b>Намаление на риска</b>			40% спрямо отложено лечение с Betaferon		24% спрямо отложено лечение с Betaferon	
<b>Коефициент на риск с 95% доверителен интервал</b>			HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
<b>Логаритмично преобразуван ренков тест</b>			p = 0,022		p=0,177	

В плацебо-контролираната фаза Betaferon забавя прогресията от първия клиничен епизод до клинично изявена множествена склероза (CDMS) по статистически и клинично значим начин. Силата на терапевтичния ефект е също така демонстрирана чрез забавяне на прогресията на

множествената склероза спрямо McDonald критериите (Таблица 3).

Анализите на подгрупите по отношение на основни фактори, предоставят данни за ефективност по отношение прогресия до CDMS във всяка една подгрупа. Рискът от прогресия за две години е по-висок при пациенти с монофокална проява с поне 9 T2-лезии или Gd-усилване на изходния ЯМР на мозък. При мултифокални пациенти рискът от CDMS е независим от основните ЯМР белези, показателни за висок риск от CDMS поради разпространение на заболяването, базирано на клинични белези. Към момента няма утвърдена дефиниция за високо-рискови пациенти, въпреки че консервативен подход е да се приемат поне девет T2 хиперинтензни лезии при начално сканиране и поне една нова T2 или една нова Gd-усилена лезия на последващо сканиране, направено поне един месец след началното сканиране. При всички случаи лечението трябва да се обмисли за пациенти, класифицирани с висок риск.

Терапията с Betaferon е добре приета, като показател за това е големият процент пациенти, завършили изпитването (93% в Betaferon групата). За да се увеличи поносимостта на Betaferon, е било приложено дозово титриране и в началото на терапията са прилагани НПВС. Нещо повече, използван е и автоинжектор при повечето от пациентите по време на проучването.

В отворената фаза на проследяване, терапевтичният ефект върху CDM все още е можел да се докаже след 3 и 5 години (Таблица 3), въпреки че мнозинството от пациентите от групата на плацебо са били лекувани с Betaferon поне от втората година нататък. Прогресията на EDSS (потвърдено повишаване на EDSS с поне една точка в сравнение с изходните) е била по-слаба в групата с незабавно лечение (Таблица 3, значим ефект след 3 години, без значим ефект след 5 години). Мнозинството от пациентите и от двете групи не са имали прогресия на инвалидизацията в продължение на 5-годишния период. Няма установени стабилни доказателства за полза по отношение на този краен параметър при „незабавното” лечение. Не е установена полза, която да е резултат от незабавното лечение с Betaferon по отношение на качеството на живот (измерено чрез индекса FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index (*Функционална оценка на МС: Индекс на резултатите от лечението*)).

*RR-MS, SP-MS и единичен клиничен епизод, показателен за МС*

Във всички проучвания за множествена склероза, Betaferon е показал ефективност в намаляване активността на заболяването (острото възпаление в централната нервна система и перманентното увреждане на тъканите ) оценено с ядрено-магнитно резонансно (ЯМР) изследване. Взаимовръзката между активността на множествената склероза, оценена с ЯМР и клиничния изход все още не е напълно изяснена.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Серумните нива на Betaferon са проследявани при пациенти и доброволци чрез не напълно специфичен биологичен способ. Максимални серумни нива от около 40 IU/ml са установени 1-8 часа след подкожно приложение на 500 микрограма (16,0 милиона IU). От различни проучвания е преценено, че средната скорост на очистване и полуживота на отделните фази от серума са съответно най-много 30 ml. min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> и 5 часа.

Инжектирането на Betaferon през ден не води до повишаване на серумното ниво и по време на лечението фармакокинетиката не се променя.

Абсолютната бионаличност при подкожно приложение на интерферон бета-1b е приблизително 50%.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани проучвания за определяне на остра токсичност. Тъй като гризачите не реагират на човешкия интерферон бета, проучвания с повтарящи се дози са правени с резус



маймуни. Наблюдавана е преходна хипертермия, а също и значително увеличение на лимфоцитите и намаление на тромбоцитите и сегментоядрените неутрофили.

Не са провеждани продължителни проучвания. Изследванията върху репродуктивността на маймуни резус показват токсичност при майката и плода, което води до пренатална смъртност. Не са наблюдавани малформации при оцелелите животни. Не са провеждани проучвания върху фертилитета. Не е наблюдавано влияние върху естрогенния цикъл на маймуните. Опитът с другите интерферони предполага нарушения в мъжкия и женския фертилитет.

В едно-единствено проучване за генотоксичност (тест на Ames) не е наблюдаван мутагенен ефект. Не са провеждани проучвания върху карциногенезата. Клетъчният трансформационен тест *in vitro* не показва туморогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Флакон (с прах за инжекционен разтвор):

Човешки албумин

Манитол

Разтворител (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

Натриев хлорид

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на приложения разтворител, посочен в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон (с прах за инжекционен разтвор):

3 ml стъклен флакон (стъкло тип I) с бутилова гумена капачка (тип I) и алуминиева обкатка.

Разтворител (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

1,2 ml предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с 1,2 ml разтворител.

Опаковки:

- 5 флакона прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител, или
- 15 флакона прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Разтваряне

За да разтворите лиофилизирания интерферон бета-1b , използвайте предварително напълнената спринцовка с разтворител и игла, за да инжектирате 1,2 ml от разтворителя (разтвор на натриев хлорид, 0,54% w/v) във флакона с Betaferon. Разтворете праха напълно, без да го разклащате прекалено интензивно.

След разтваряне изтеглете 1,0 ml от флакона обратно в спринцовката за инжектиране на 250 микрограма Betaferon.

### Проверка преди инжектиране

Проверете визуално разтворения продукт, преди да го приложите. Той е безцветен до светло-жълт и леко опалесциращ до опалесциращ.

Изхвърлете продукта преди да го приложите, ако съдържа частици или е с променен цвят.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG,  
D-13342 Berlin,  
Германия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/003  
EU/1/95/003/004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30.11.1995  
Дата на последно подновяване: 31.01.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betaferon 250 микрограма/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рекомбинантен интерферон бета-1b<sup>†</sup> (Interferon beta-1b) 250 микрограма (8,0 милиона IU) в 1 ml от приготвения разтвор.

Betaferon съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU) рекомбинантен интерферон бета-1b във флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Стерилен бял до светло-сив прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Betaferon е показан за лечение на

- пациенти с единичен епизод на демиелинизация с активен възпалителен процес, който е достатъчно тежък, за да е показан за лечение с интравенозни кортикостероиди, ако алтернативните диагнози са изключени, и ако са с висок риск от развитие на клинично изявена множествена склероза (вж. точка 5.1).
- пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза с два или повече пристъпа в последните две години.
- пациенти с вторично прогресираща множествена склероза с активност на заболяването, доказана с пристъпи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Betaferon трябва да се започне под контрола на лекар, с опит в лечението на заболяването.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза Betaferon при пациенти с пристъпно-ремитентна или вторично прогресираща множествена склероза е 250 микрограма (8,0 милиона IU), които се съдържат в 1 ml от приготвения разтвор (вж. точка 6.6) инжектирана подкожно през ден.

##### *Педиатрична популация*

Не са провеждани насочени клинични изпитвания или проучвания на фармакокинетиката при деца или юноши. На базата обаче на ограничените публикувани данни може да се предположи, че профилът на безопасност при юноши на възраст между 12 и 16 години, получаващи Betaferon 8,0 милиона IU подкожно през ден, е сходен с този при възрастни. Няма информация за приложението на Betaferon при деца под 12-годишна възраст. По тази причина Betaferon не трябва да се използва при тази популация.

<sup>†</sup> произведен посредством генно инженерство от вида *Escherichia coli*.

Обикновено се препоръчва дозово титриране в началото на терапията.

Започва се с 62,5 микрограма (0,25 ml) приложени подкожно през ден и бавно се повишава до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден (виж таблица А). Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква нежелана реакция. За постигане на оптимална ефективност, трябва да се достигне до доза от 250 микрограма (1,0 ml) през ден.

За периода на титриране и първоначалното лечение на пациента с Betaferon се предлага опаковка за титриране, съдържаща четири тройни опаковки. Тази опаковка покрива нуждите на пациента за първите 12 инжекции. Тройните опаковки са маркирани с различни цветове (вж. точка 6.5).

Таблица А: схема за дозово титриране\*

Ден на приложение	доза	количество
1, 3, 5	62,5 микрограма	0,25 ml
7, 9, 11	125 микрограма	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 микрограма	0,75 ml
19, 21, 23 и последващи	250 микрограма	1,0 ml

\* Периодът на титриране може да бъде подходящо регулиран, ако се появи някаква значителна нежелана реакция.

Оптималната доза още не е напълно уточнена.

На този етап не е известно колко време трябва да продължи лечението. Има допълнителни данни при контролирани клинични условия на пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза до 5 години и пациенти с вторично прогресираща множествена склероза до 3 години. За пристъпно-ремитентна множествена склероза ефикасността на терапията е доказана за първите две години. Наличните данни за останалите три години са в съответствие с ефикасността на Betaferon при непрекъсната терапия за целия период от време. При пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза прогресията до клинично изявена множествена склероза е била значително забавена за период от пет години.

Терапията не е препоръчителна при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, които са имали по-малко от два пристъпа през предходните две години или при пациенти с вторично прогресираща множествена склероза, при които заболяването не е било активно през предходните две години.

Ако пациентът не се повлиява, например при постоянна прогресия по EDSS за 6 месеца или се налага лечение с най-малко 3 курса АСТН или кортикостероиди за период от една година, въпреки терапията с Betaferon, лечението с Betaferon трябва да се спре.

#### Начин на приложение

За подкожно инжектиране.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

- започване на терапията при бременност (вж. точка 4.6);
- пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с тежка депресия и/или суицидни наклонности (вж. точки 4.4 и 4.8);

- пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Нарушения на имунната система

Приложението на цитокини при пациенти с предхождаща моноклонална гамопатия се свързва с развитие на синдром на системен капилярен излив с шоково-подобни симптоми и фатален изход.

##### Стомашно-чревни нарушения

В редки случаи се наблюдава панкреатит при употребата на Betaferon, често свързан с хипертриглицеридемия.

##### Нарушения на нервната система

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза или наличие на депресивни промени в настроението и по-специално при тези с предишни суицидни наклонности (вж. точка 4.3). Известно е, че депресиите и суицидните наклонности се появяват с по-голяма честота при популацията с множествена склероза и са свързани с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Betaferon, трябва да бъдат съветвани да уведомят лекаря си за поява на симптоми на депресия и/или суицидни наклонности незабавно. Необходимо е пациентите с депресия да бъдат внимателно наблюдавани по време на Betaferon терапията и да се лекуват по подходящ начин. При необходимост може да се обмисли прекъсване на терапията с Betaferon (вж. също точки 4.3 и 4.8).

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци и при пациенти на анти-епилептична терапия и по-специално, ако тяхната епилепсия не е адекватно контролирана (вж. точки 4.5 и 4.8).

Продуктът съдържа човешки албумин, поради което съществува потенциален риск от трансмисивни вирусни заболявания. Не може да се изключи и рискът от заболяване на Creutzfeld-Jacob (CJD).

##### Лабораторни изследвания

Препоръчително е изследването на функцията на щитовидната жлеза при пациенти с анамнеза за тиреоидна дисфункция или ако те са клинично показани за това.

В допълнение към тези лабораторни изследвания, препоръчително е преди началото на терапията с Betaferon и редовно по времена нея, както и периодично след това при отсъствие на клинични симптоми при пациенти с множествена склероза, да се прави пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, тромбоцити, както и биохимични изследвания, включващи функционални чернодробни тестове (вкл. AST (SGOT), ALT (SGPT) и  $\gamma$ -GT).

Пациенти с анемия, тромбоцитопения, левкопения (самостоятелна или в комбинация) могат да изискват по-интензивно наблюдение на общия брой кръвни клетки с диференциално броене и количество на тромбоцитите. Пациентите, които развиват неутропения, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за поява на фебрилитет или инфекция. Има съобщения за тромбоцитопения със значително намаляване на тромбоцитния брой.

### Хепатобилиарни нарушения

Асимптоматично увеличение на серумните трансминази, в повечето случаи леко до умерено, се наблюдава много често при пациенти, лекувани с Betaferon по време на клинични изпитвания. Както при други бета интерферони, тежко чернодробно увреждане, включително и чернодробна недостатъчност, са съобщавани при пациенти на лечение с Betaferon. Най-сериозните случаи често се наблюдават при пациенти, приемащи и други лекарства или вещества, които са с известна хепатотоксичност, както и при наличие на съпътстващо заболяване (напр. метастатични злокачествени заболявания, остра инфекция и сепсис, алкохолна злоупотреба).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на чернодробно увреждане. При повишаване на серумните трансминази, пациентите трябва да се наблюдават и изследват. Ако стойностите се увеличат значително или са свързани с клинични симптоми като жълтеница, лечението с Betaferon трябва да се преустанови. При липса на клинични данни за чернодробно увреждане и след нормализиране на чернодробните ензими, може да се обсъди започване на лечението отново, като се проследяват чернодробните функции.

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е особено внимание и наблюдение при приложение на интерферон бета при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

### Нефротичен синдром

Случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест на минималните изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранна гломерулопатия (MGN) са съобщавани по време на лечението с продукти, съдържащи интерферон бета. Събитията са докладвани в различни времеви точки по време на лечението и могат да се появят след няколко години на лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично проследяване на ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с висок риск от бъбречно заболяване. Изисква се незабавно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Betaferon.

### Сърдечни нарушения

Също така Betaferon трябва да бъде внимателно използван при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения. Пациентите с предхождащи сърдечни заболявания, като конгестивна сърдечна недостатъчност, ИБС или аритмия, трябва да бъдат внимателно проследявани за влошаване на състоянието им, основно в началото на терапията с Betaferon. Докато Betaferon не притежава никаква директна кардиотоксичност, то симптомите на грипоподобен синдром при пациенти с предхождащо сърдечно заболяване се свързват с бета интерфероните. По време на постмаркетинговия период много рядко са получавани съобщения за влошаване на сърдечния статус при пациенти със сърдечно заболяване, временно свързано с началото на терапията с Betaferon.

Рядко е съобщавано за случаи на кардиомиопатия. Ако това се случи и се подозира връзка с Betaferon, лечението трябва да се преустанови.

### *Тромботична микроангиопатия (ТМА)*

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдеhidрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв.

Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натриевките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Betaferon.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Могат да се появят сериозни реакции на свръхчувствителност (редки, но тежки остри реакции като бронхоспазм, анафилаксия и уртикария). Ако реакциите са тежки, Betaferon трябва да бъде преустановен и да се назначи подходящо лечение.

Съобщавано е за некроза на мястото на приложение при пациенти на Betaferon (вж. точка 4.8). Тя може да бъде обширна и да включва мускулна фасция, както и мастна тъкан и да доведе до образуване на белег. Понякога може да се наложи дебридмант и по-рядко кожна трансплантация, като оздравяването може да продължи до 6 месеца.

Ако при пациента има някакво нарушение на целостта на кожата, което е свързано с подуване или изтичане на течности от мястото на приложение, трябва да се потърси съвет от лекуващия лекар преди да продължи прилагането на Betaferon.

Ако пациентът има множество лезии, приложението на Betaferon трябва да се преустанови до излекуването им. Пациентите с единични лезии могат да продължат лечението с Betaferon, ако некрозата не е твърде обширна, като при някои пациенти е наблюдавано излекуване на некрозата на мястото на инжектиране по време на приложението на Betaferon.

За намаляване на риска от развитие на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат съветвани:

- Да използват асептична техника на инжектиране;
- Да променят мястото на инжектиране при всяка доза.

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. В пилотно проучване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена склероза, е бил използван автоинжектор при болшинството от пациентите. В сравнение с други пилотни проучвания много по-рядко са наблюдавани реакции на мястото на приложение, както и некрози при това проучване.

Процедурата на прилагане от самия пациент трябва периодично да бъде контролирана, особено при реакции на мястото на приложение.

#### Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини съществува възможност за развитие на имуногенност. Събирани са серумни проби на всеки 3 месеца при контролирани клинични изпитвания за мониториране развитието на антитела към Betaferon.

При различни контролирани клинични изпитвания при пристъпно-ремитираща множествена склероза и вторично прогресираща множествена склероза между 23% и 41% от пациентите развиват серумна интерферон бета-1b неутрализираща активност, потвърдена с поне два последователно позитивни титъра; от тези пациенти между 43% и 55% преминават в стабилен антитяло негативен статус (основаващ се на два последователно негативни титъра) при последващия период на наблюдение.

Развитието на неутрализираща активност при тези проучвания се свързва с намаляване на клиничната ефективност само по отношение на пристъпната активност. Някои анализи показват, че този ефект е по-изразен при пациенти с по-висок титър на неутрализираща активност.

При проучване с пациенти с единичен клиничен епизод, показателен за множествена

склероза, неутрализираща активност, измервана при визити на всеки 6 месеца е открита поне веднъж при 32% (89) от пациентите, които са били лекувани веднага с Betaferon; 60% (53) от тези пациенти преминават в негативен статус на база последната налична оценка в рамките на 5-годишния период. По време на този период развитието на неутрализираща активност не е свързано със значително повишаване на броя нови активни лезии и обема на T2 лезиите при ЯМР. Все пак това не изглежда свързано с намаляване на клиничната ефективност (по отношение на времето до клинично проявена множествена склероза (CDMS), времето до потвърдена прогресия по EDSS и честотата на пристъпите).

Нови нежелани реакции не се свързват с развитието на неутрализираща активност.

Демонстрирано е *in vitro*, че Betaferon кръстосано реагира с естествен интерферон бета. Това обаче не е изследвано *in vivo* и клиничната му значимост не е установена. Има оскъдни и неубедителни данни за пациенти, които са развили неутрализираща активност и са завършили Betaferon терапията.

Решението за продължаване или спиране на лечението трябва да се базира по-скоро на всички аспекти от заболяването на пациента, отколкото само на статуса на неутрализираща активност.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ефектът на алтерниращото приложение на 250 микрограма (8,0 милиона IU) Betaferon върху лекарствения метаболизъм при пациенти с множествена склероза е неизвестен. Лечението на пристъпите с кортикостероиди или АСТН за периоди до 28 дни се понася добре от пациентите лекувани с Betaferon.

Поради липсата на клиничен опит при пациенти с множествена склероза, употребата на Betaferon заедно с имуномодулатори, различни от кортикостероиди или АСТН, не се препоръчва.

Има съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром P450-зависими ензими при хора и животни. Betaferon трябва да се комбинира внимателно с други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и зависими в голяма степен от чернодробната цитохром P450 клирънсва система, напр. антиепилептични продукти. Необходимо е допълнително внимание при комбинирано лечение с всякакви лекарства, които повлияват хемопоезата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с антиепилептични лекарствени продукти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Betaferon по време на бременност. Според наличната информация, би могло да има повишен риск от спонтанен аборт. Започване на терапията е противопоказано по време на бременност (вж. точка 4.3).

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да вземат подходящи мерки за контрацепция. Ако пациентка забременее или планира бременност докато използва Betaferon, тя трябва да бъде информирана за потенциалните опасности и да се обмисли прекратяване на терапията (вж. точка 5.3). При пациентки с чести пристъпи преди започването на терапията, трябва да се прецени риска от тежък пристъп при преустановяване на Betaferon поради бременност, спрямо възможното увеличение на риска от спонтанен аборт.

##### Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b се екскретира в кърмата. Поради опасността от



сериозни нежелани реакции към Betaferon при кърмачета, трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Betaferon.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на този продукт при шофиране и работа с машини.

Нежелани реакции от страна на централната нервна система, свързани с употребата на Betaferon, могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но като цяло те изчезват в хода на терапията. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са грипозен комплекс от симптоми (температура, втрисане, артралгия, безпокойство, потене, главоболие или миалгия), които се дължат основно на фармакологичната активност на лекарствения продукт и реакции на мястото на приложение. Реакции на мястото на инжектиране се появяват често при приложение на Betaferon. Зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза и неспецифични реакции се свързват с лечението с 250 микрограма ((8,0 милиона IU) Betaferon.

В повечето случаи е препоръчително дозово титриране в началото на терапията, с цел да се увеличи поносимостта към Betaferon (вж. точка 4.2). Грипозните симптоми могат да бъдат намалени чрез приложение на нестероидни противовъзпалителни продукти. Случаите на реакции на мястото на приложение могат да се намалят чрез използване на автоинжектор.

##### Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции се базират на доклади от клинични изпитвания (Таблица 1, нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения) и на пост-маркетингови наблюдения (Таблица 2, честота – където е известна – базирана на сборни данни от клинични изпитвания (много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ , редки  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ , много редки  $< 1/10\,000$ )) при употреба на Betaferon. Опитът с Betaferon при пациенти с МС е ограничен, следователно е възможно все още да не са наблюдавани такива нежелани лекарствени реакции, които се проявяват с много ниска честота.

*Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения с честота  $\geq 10\%$  и съответния процент с плацебо; значимо свързани с лечението нежелани лекарствени реакции  $< 10\%$  - базирани на съобщения от клинични изпитвания*

Системо-органични класове	Единичен епизод, показателен за множествена склероза (BENEFIT) #	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
<b>Инфекции и инфестации</b>				
Инфекция	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (10%)

Системо-органични класове  Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Единичен епизод, показателен за множествена склероза (BENEFIT) #	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
Абсцес	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>				
Намаляване на лимфоцитите (<1 500/mm <sup>3</sup> ) x ^ °	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Намаляване на абс.брой неутрофили (<1 500 /mm <sup>3</sup> ) x ^* °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Намаляване на левкоцитите (<3 000 /mm <sup>3</sup> ) x ^* °	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>				
Кръвна захар (<55 mg/dl) x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Психични нарушения</b>				
Депресия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Напрегнатост	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Нарушения на нервната система</b>				
Главоболие ^	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Виене на свят	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Безсъние	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрена	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезия	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Нарушения на очите</b>				
Конюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Зрителни нарушения ^	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>				
Болка в ушите	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Сърдечни нарушения</b>				
Сърцебиене *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Съдови нарушения</b>				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Хипертония °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				
Инфекция на горни дихателни пътища	18% (19%)	3% (2%)		
Синузит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Кашлица	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31%(23%)
Задух *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)

Системо-органични класове  Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Единичен епизод, показателен за множествена склероза (BENEFIT) #	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				
Диария	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запек	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Гадене	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Повръщане ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Коремна болка °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>				
Аланин аминотрансфераза (SGPT > 5 пъти от нормата) x^* °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Аспартат аминотрансфераза (SGOT > 5 пъти от нормата) x^* °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				
Кожни нарушения	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Обрив ^ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>				
Повишен тонус	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Болка в гърба	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Болка в крайниците	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>				
Задръжка на урина	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Белтък позитивна урина (> 1+)^x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Често уриниране	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Инконтиненция	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Чести позиви за уриниране	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения на цикъла *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метрорагия	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотентност	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)

Системо-органични класове  Нежелана лекарствена реакция и Лабораторни отклонения	Единичен епизод, показателен за множествена склероза (BENEFIT) #	Вторично прогресираща множествена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща множествена склероза (Северно-Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна множествена склероза
	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=292 (n=176)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>				
Реакции на мястото на инжектиране ^ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроза на мястото на инжектиране * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Грипоподобни симптоми ^ * ° §	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Температура ^ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Болка ^ * °	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Болка в гръдния кош °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферен едем	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Втрисане ^ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потене *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Неразположение *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<p>× Лабораторни отклонения  ^ Значимо свързани с Betaferon терапията при пациенти с първи епизод, показателен за МС, <math>p &lt; 0,05</math>  * Значимо свързани реакции при лечение с Betaferon на ППМС, <math>p &lt; 0,05</math>  ° Значимо свързани реакции при лечение с Betaferon на ВПМС, <math>p &lt; 0,05</math>  § Реакции на мястото на приложение (различни видове), включващи всички нежелани реакции на мястото на приложение, напр. хеморагия, свръхчувствителност, възпаление, подутина, некроза, болка, реакции на инжекционното място, едем, атрофия.  &amp; „Комплекс от грипоподобни симптоми” за грипен синдром и /или комбинация от поне две нежелани реакции от температура, втрисане, миалгия, неразположение, потене.  # По време на проследяващото проучване BENEFIT, не е наблюдавана промяна на известния рисков профил на Betaferon.</p>				

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.

*Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), установени при постмаркетинговото наблюдение (честотата – където е известна – е изчислена на базата на сборни данни от клинични изпитвания N = 1 093)*

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести (<math>\geq 1/10</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Редки (<math>\geq 1/10\ 000</math> до <math>&lt; 1/1\ 000</math>)<sup>1</sup></b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/ хемолитично-уремичен синдром <sup>3</sup>	
<b>Нарушения на имунната система</b>				Анафилактични реакции	Синдром на капиларен излив при вече съществуваща моноклонална гамопатия <sup>2</sup>
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм, Тиреоидни нарушения	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Повишено тегло, Понижено тегло	Повишени триглицериди в кръвта	Анорексия <sup>2</sup>	
<b>Психични нарушения</b>		Обърканост	Опит за самоубийство (вж. също точка 4.4), Емоционална лабилност		
<b>Нарушения на нервната система</b>			Конвулсии		
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия		Кардиомиопатия <sup>2</sup>	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>				Бронхоспазъм <sup>2</sup>	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>				Панкреатит	

Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ ) <sup>1</sup>	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) <sup>1</sup>	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ) <sup>1</sup>	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ) <sup>1</sup>	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения		Повишени нива на билирубин в кръвта	Повишени нива на гама-глутамил-трансфераза, Хепатит	Чернодробно увреждане (включително хепатит) Чернодробна недостатъчност <sup>2</sup>	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Пруритус, Алопеция	Депигментация на кожата		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефротичен синдром, гломерулосклероза (вж. точка 4.4) <sup>2</sup>		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия			
<sup>1</sup> честота, базирана на сборни данни от клинични изпитвания (много чести $\geq 1/10$ , чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ , нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ , редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ , много редки $< 1/10\ 000$ ). <sup>2</sup> НЛР, установени само по време на постмаркетинговия период. <sup>3</sup> Информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета (вж. точка 4.4).					

Използвана е най-подходящата MedDRA терминологична версия за описване на определени реакции и техните синоними и свързани състояния.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Интерферон бета-1b е прилаган без поява на сериозни нежелани реакции, касаещи жизнените функции при възрастни пациенти с карцином в индивидуални дози до 5,500 микрограма (176 милиона IU) i.v. три пъти седмично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Интерфероните принадлежат към семейството на цитокините, които са естествени протеини. Интерфероните имат молекулна маса от 15 000 до 21 000 далтона. Познати са три големи класа интерферони: алфа, бета и гама. Интерферон алфа, интерферон бета и интерферон гама имат припокриващи се и в същото време различни биологични свойства. Свойствата на интерферон бета-1b са видово ограничени и следователно, най-достоверната фармакологична информация за него се получава от изследвания на клетъчни човешки култури или изследвания с хора *in vivo*.

Доказано е, че интерферон бета-1b притежава антивирусно и имуномодулиращо действие. Механизмите, по които той действа при множествена склероза не са изяснени напълно. Биологичните свойства на интерферон бета-1b, изразени в модулиране на имунния отговор, се медиатират чрез взаимодействията му със специфични клетъчни рецептори на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти, които се считат за медиатори на биологичните действия на интерферон бета-1b. Част от тези продукти са били измерени в серума и клетъчните фракции на кръв от пациенти, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията, броя на рецепторите за интерферон-гама. Той засилва също супресорната активност на моноклеарните клетки в периферната кръв.

Не са правени отделни проучвания по отношение влиянието на Betaferon върху сърдечно-съдовата система, дихателната система и функцията на ендокринните органи.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *ПРМС*

Проведено е контролирано клинично изпитване с Betaferon при пристъпно ремитентна форма на множествена склероза, при пациенти, които могат да ходят без чужда помощ (с изходно ниво по EDSS 0 до 5.5). Пациентите, получаващи Betaferon, са показали намаление на честотата (30%) и тежестта на клиничните пристъпи както и в броя на хоспитализациите свързани със заболяването. В допълнение е имало удължаване на периода без пристъпи. Няма доказателства за ефекта на Betaferon върху продължителността на пристъпите или на симптомите между пристъпите и не е наблюдаван значителен ефект върху прогресията на заболяването при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

##### *ВПМС*

Проведени са две контролирани клинични изпитвания, включващи общо 1 657 пациенти с вторично прогресираща форма на множествена склероза, (изходно ниво 3 до 6,5 по EDSS т.е. пациенти с възможност да ходят). Пациентите с леко заболяване и тези с невъзможност да ходят не са проучвани. Двете клинични проучвания показват противоречиви резултати по отношение на основната крайна точка "време до потвърдена прогресия", представляващи забавяне на прогресията на инвалидността.

Едното от проучванията демонстрира статистически значимо забавяне във времето до прогресия на инвалидността. (степен на риск = 0,69; 95% доверителен интервал (0,55; 0,86),  $p = 0,0010$  съответстващ на 31% намаляване на риска благодарение на Betaferon) и във времето до достигане до зависимост от инвалиден стол (степен на риск = 0,61; 95% доверителен интервал (0,44; 0,85),  $p = 0,0036$ , съответстващ на 39% намаляване на риска благодарение на Betaferon) при пациентите, лекувани с Betaferon. Този ефект продължава и в периода на

наблюдение до 33 месеца. Ефектът от лечението се появява при изследвани пациенти с различни степени на инвалидност и независимо от активността на пристъпите. Във второто изпитване с Betaferon при вторично прогресираща множествена склероза не е наблюдавано забавяне във времето до прогресия на инвалидността. Има доказателства, че пациентите, включени в това проучване като цяло имат по-ниска активност на заболяването в сравнение с другото проучване на пациенти с вторично прогресираща множествена склероза.

В ретроспективен мета-анализ, включващ данните от двете проучвания, е намерен цялостен терапевтичен ефект, който е статистически значим ( $p = 0,0076$ ; 8,0 MIU Betaferon срещу всички пациенти на плацебо).

Ретроспективен анализ в подгрупите показва, че ефектът от лечението върху прогресията на инвалидността е много вероятен при пациенти с активност на заболяването преди началото на лечението (степен на риск = 0,72; 95% доверителен интервал ( 0,59; 0,88 ),  $p = 0,0011$ , съответстващ на 28% намаляване на риска благодарение на лечение с Betaferon при пациенти с пристъпи или изразена прогресия по EDSS, 8,0 MIU Betaferon срещу всички пациенти на плацебо).

От този ретроспективен анализ в подгрупите има доказателства, които предполагат че пристъпите, както и изразената прогресия по EDSS ( $EDSS >1$  или  $> 0,5$  за  $EDSS \geq 6$  в предишните две години) могат да помогнат да бъдат идентифицирани пациентите с активно заболяване.

И в двете изпитвания пациентите с вторично прогресираща множествена склероза, които са на терапия с Betaferon, показват намаление в честотата на клиничните пристъпи (30%). Няма доказателства, че Betaferon оказва ефект върху продължителността на пристъпите.

#### *Единичен клиничен епизод, показателен за МС*

Проведено е контролирано клинично изпитване с Betaferon при пациенти с единичен клиничен епизод и ЯМР данни, показателни за множествена склероза (поне две клинично безсимптомни лезии на T2 ЯМР образа). Пациенти с монофокална или мултифокална проява на заболяването са били съответно включени (напр. пациенти с клинични данни за една, или поне две лезии на централната нервна система). Всяко друго заболяване, различно от множествена склероза, за което са характерни белезите и симптомите на пациента, трябва да бъде изключено. Проучването е било с две фази – първа плацебо-контролирана фаза, последвана от втора предварително планирана фаза – проследяване. Плацебо-контролираната фаза е била с продължителност 2 години или докато при пациента се развие клинично изявена множествена склероза (CDMS) – което от двете събития настъпи първо. След плацебо-контролираната фаза, пациентите са преминали в предварително планираната фаза на проследяване с Betaferon, с цел да се прецени ефекта от незабавно започване на лечение с Betaferon в сравнение с отложено започване, сравнявайки пациентите, които първоначално са били рандомизирани за лечение с Betaferon ("група с незабавно лечение") или за лечение с плацебо ("група с отложено лечение"). Видът на първоначалното лечение е заслепен за пациентите и за изследователите.



Таблица 3: Резултати по отношение на първичната ефикасност от проучването BENEFIT и проследяващото проучване BENEFIT

	Резултати към 2 ра година Плацебо-контролирана фаза		Резултати към 3-та година Открито проследяване		Резултати към 5-та година Открито проследяване	
	Betaferon 250 микрограма  n=292	Плацебо  n=176	Незабавно лечение с Betaferon 250 микрограма  n=292	Отложено лечение с Betaferon 250 микрограма  n=176	Незабавно лечение с Betaferon 250 микрограма  n=292	Отложено лечение с Betaferon 250 микрограма  n=176
Брой пациенти, завършили изпитването	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Променливи за първичната ефикасност</b>						
<b>Време до CDMS</b>						
Оценка по Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Намаление на риска	47% спрямо плацебо		41% спрямо отложено лечение с Betaferon		37% спрямо отложено лечение с Betaferon	
Коефициент на риск с 95% доверителен интервал	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
Логаритмично преобразуван ренков тест	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	Betaferon удължава времето до CDMS с 363 дни, от 255 дни в групата на плацебо до 618 дни в групата на Betaferon (на база 25ти персентиля)					
<b>Време до MC по McDonald</b>						
Оценка по Kaplan-Meier	69%	85%	Няма първична крайна точка		Няма първична крайна точка	
Намаление на риска	43% спрямо плацебо					
Коефициент на риск с 95% доверителен интервал	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					

<b>Логаритмично преобразуван ренков тест</b>	$p < 0,00001$				
<b>Време до потвърдена прогресия по EDSS</b>					
<b>Оценка по Kaplan-Meier</b>	Няма първична крайна точка	16%	24%	25%	29%
<b>Намаление на риска</b>		40% спрямо отложено лечение с Betaferon HR = 0,60 [0,39; 0,92]  p = 0,022		24% спрямо отложено лечение с Betaferon HR = 0,76 [0,52; 1,11]  p=0,177	
<b>Коефициент на риск с 95% доверителен интервал</b>					
<b>Логаритмично преобразуван ренков тест</b>					

В плацебо-контролираната фаза Betaferon забавя прогресията от първия клиничен епизод до клинично изявена множествена склероза (CDMS) по статистически и клинично значим начин. Силата на терапевтичния ефект е също така демонстрирана чрез забавяне на прогресията на множествената склероза спрямо McDonald критериите (Таблица 3).

Анализите на подгрупите по отношение на основни фактори, предоставят данни за ефективност по отношение прогресия до CDMS във всяка една подгрупа. Рискът от прогресия за две години е бил по-висок при пациенти с монофокална проява с поне 9 T2-лезии или Gd-усилване на изходния ЯМР на мозък. При мултифокални пациенти рискът от CDMS е независим от основните ЯМР белези, показателни за висок риск от CDMS поради разпространение на заболяването, базирано на клинични белези. Към момента няма утвърдена дефиниция за високо-рискови пациенти, въпреки че консервативен подход е да се приемат поне девет T2 хиперинтензни лезии при начално сканиране и поне една нова T2 или една нова Gd-усилена лезия на последващо сканиране, направено поне един месец след началното сканиране. При всички случаи лечението трябва да се обмисли за пациенти, класифицирани с висок риск.

Терапията с Betaferon е добре приета като показател за това е големият процент пациенти, завършили изпитването (93% в Betaferon групата). За да се увеличи поносимостта на Betaferon от пациентите в проучването с първи клиничен епизод, е било приложено дозово титриране и в началото на терапията са прилагани НПВС. Нещо повече, използван е и автоинжектор при повечето от пациентите по време на проучването.

В отворената фаза на проследяване, терапевтичният ефект върху CDMS все още е можел да се докаже след 3 и 5 години (Таблица 3), въпреки че болшинството от пациентите от групата на плацебо са били лекувани с Betaferon поне от втората година нататък. Прогресията на EDSS (потвърдено повишаване на EDSS с поне една точка в сравнение с изходните) е била по-слаба в групата с незабавно лечение (Таблица 3, значим ефект след 3 години, без значим ефект след 5 години). Болшинството от пациентите и от двете групи не са имали прогресия на инвалидизацията в продължение на 5-годишния период. Няма установени стабилни доказателства за полза по отношение на този краен параметър при „незабавното” лечение. Не е установена полза, която да е резултат от незабавното лечение с Betaferon по отношение на качеството на живот (измерено чрез индекса FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index (Функционална оценка на МС: Индекс на резултатите от лечението)).

## RR-MS, SP-MS и единичен клиничен епизод, показателен за MS

Във всички проучвания за множествена склероза, Betaferon е показал ефективност в намаляване активността на заболяването (острото възпаление в централната нервна система и перманентното увреждане на тъканите ) оценено с ядрено-магнитно резонансно (ЯМР) изследване. Взаимовръзката между активността на множествената склероза, оценена с ЯМР и клиничния изход все още не е напълно изяснена.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Серумните нива на Betaferon са проследявани при пациенти и доброволци чрез не напълно специфичен биологичен способ. Максимални серумни нива от около 40 IU/ml са установени 1-8 часа след подкожно приложение на 500 микрограма (16,0 милиона IU). От различни проучвания е преценено, че средната скорост на очистване и полуживота на отделните фази от серума са съответно най-много 30 ml. min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> и 5 часа.

Инжектирането на Betaferon през ден не води до повишаване на серумното ниво и по време на лечението фармакокинетиката не се променя.

Абсолютната бионаличност при подкожно приложение на интерферон бета-1b е приблизително 50%.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани проучвания за определяне на остра токсичност. Тъй като гризачите не реагират на човешкия интерферон бета, проучвания с повтарящи се дози са правени с резус маймуни. Наблюдавана е преходна хипертермия, а също и значително увеличение на лимфоцитите и намаление на тромбоцитите и сегментоядрените неутрофили.

Не са провеждани продължителни проучвания. Изследванията върху репродуктивността на маймуни резус показват токсичност при майката и плода, което води до пренатална смъртност. Не са наблюдавани малформации при оцелелите животни. Не са провеждани проучвания върху фертилитета. Не е наблюдавано влияние върху естрогенния цикъл на маймуните. Опитът с другите интерферони предполага нарушения в мъжкия и женския фертилитет.

В едно единствено проучване за генотоксичност (тест на Ames) не е наблюдаван мутагенен ефект. Не са провеждани проучвания върху карциногенезата. Клетъчният трансформационен тест *in vitro* не показва туморогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Флакон (с прах за инжекционен разтвор):

Човешки албумин  
Манитол

Разтворител (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

Натриев хлорид  
Вода за инжекция

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на приложения разтворител, посочен в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (с прах за инжекционен разтвор):

3 ml стъклен флакон (стъкло тип I) с бутилова гумена капачка (тип I) и алуминиева обкатка.

Разтворител (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)):

2,25 ml предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с 1,2 ml разтворител.

Опаковки:

- Опаковки, съдържащи 5 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковки, съдържащи 15 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковки, съдържащи 14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковки, съдържащи 12 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за 2 месеца с 2x14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за 3 месеца с 3x14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона.
- Опаковка за 3 месеца с 3x15 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона.
- Опаковка за титриране на дозата с 4 тройни опаковки, означени с различни цветове и номера:
  - жълта, с номер “1”(дни 1, 3 и 5; маркировка на спринцовката на 0,25 ml),
  - червена, с номер “2”(дни 7, 9 и 11; маркировка на спринцовката на 0,5 ml),
  - зелена, с номер “3”(дни 13, 15 и 17; маркировка на спринцовката на 0,75 ml),
  - синя, с номер “4”(дни 19, 21 и 23; маркировки на спринцовката на 0,25; 0,5; 0,75 и 1 ml),Всяка тройна опаковка съдържа 3 флакона с прах, 3 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 3 адаптера за флакон с предварително поставена игла и 6 алкохолни тампона за почистване на кожата и флаконите.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Разтваряне

За да разтворите лиофилизирания интерферон бета-1b, свържете адаптера с прикрепената игла с флакона. Свържете предварително напълнената спринцовка с разтворител към адаптера за флакон и инжектирайте 1,2 ml от разтворителя (разтвор на натриев хлорид, 0,54% w/v) във флакона с Betaferon. Разтворете праха напълно, без да го разклащате прекалено интензивно. След разтваряне изтеглете 1,0 ml от флакона обратно в спринцовката за инжектиране на 250 микрограма Betaferon. За титриране на дозата и започване на лечението изтеглете съответния обем, според указаното в точка 4.2.

Отстранете флакона с адаптера за флакон от предварително напълнената спринцовка преди инжектиране.

Betaferon може да се прилага и с подходящ автоинжектор.

### Проверка преди инжектиране

Проверете визуално разтворения продукт, преди да го приложите. Той е безцветен до светло-жълт и леко опалесциращ до опалесциращ.

Изхвърлете продукта преди да го приложите, ако съдържа частици или е с променен цвят.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG,  
D-13342 Berlin,  
Германия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30.11.1995  
Дата на последно подновяване: 31.01.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И  
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Vienna  
Австрия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I:  
Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА  
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
(15 ФЛАКОНА / 15 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**15 флакона с прах и 15 предварително напълнени спринцовки с разтворител:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*

**II. 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител** съдържа: разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ  
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА  
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**(ОБЩА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (15x1 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)  
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Общата опаковката съдържа 15 единични опаковки, всяка от които съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*

**II. 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител** съдържа разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**(ОБЩА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (14x1 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)  
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Общата опаковката съдържа 14 единични опаковки, всяка от които съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител** съдържа разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/009

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**(ОБЩА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (12x1 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)  
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Общата опаковката съдържа 12 единични опаковки, всяка от които съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител** съдържа разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**



Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/011

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**(5 ФЛАКОНА / 5 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ (1,2 ml))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**5 флакона с прах и 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b \*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител** съдържа: разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ  
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА  
НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**(ОБЩА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (5x1 ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА) (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Опаковката мултипак съдържа 5 единични опаковки, всяка от които съдържа:

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 45 (3x15) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка за 3 месеца, съдържаща 45 (3x15) единични опаковки, всяка съдържаща:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 42 (3x14) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка за 3 месеца, съдържаща 42 (3x14) единични опаковки, всяка съдържаща:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**



Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/0010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 28 (2x14) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка за 2 месеца, съдържаща 28 (2x14) единични опаковки, всяка съдържаща:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/0012

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 15 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ КАТО ЧАСТ ОТ  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 45 (3x15) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО  
BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка, съдържаща 15 единични опаковки като част от опаковка за 3 месеца,  
съдържаща 45 (3x15) единични опаковки. Отделните опаковки не се продават по  
единично. Всяка от единичните опаковки съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ КАТО ЧАСТ ОТ  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 42 (3x14) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО  
BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка, съдържаща 14 единични опаковки като част от опаковка за 3 месеца,  
съдържаща 42 (3x14) единични опаковки. Отделните опаковки не се продават по  
единично. Всяка от единичните опаковки съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ КАТО ЧАСТ ОТ  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 28 (2x14) ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО  
BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Опаковка, съдържаща 14 единични опаковки като част от опаковка за 2 месеца,  
съдържаща 28 (2x14) единични опаковки. Отделните опаковки не се продават по  
единично.**

**Всяка от единичните опаковки съдържа:**

**I. 1 флакон с прах за инжекционен разтвор** съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU).  
След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.

**II. 1 предварително напълнена спринцовка разтворител** съдържа 1,2 ml разтвор на  
натриев хлорид 5,4 mg/ml.

**III. 1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.

Еднократно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/012

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/ 1 ПНС) КАТО ЧАСТ ОТ КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 15 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ В КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 3x15 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Част от опаковка, съдържаща 15 единични опаковки в опаковка за 3 месеца, съдържаща 3x15 единични опаковки. Отделните единични опаковки не се продават по единично.**

1 флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU). След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.  
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml,  
1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/ 1 ПНС) КАТО ЧАСТ ОТ КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ В КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 3x14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Част от опаковка, съдържаща 14 единични опаковки в опаковка за 3 месеца, съдържаща 3x14 единични опаковки. Отделните единични опаковки не се продават по единично.**

1 флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа 300 микрограма (9,6 милиона IU). След разтваряне 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.  
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител съдържа 1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml,  
1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/ 1 ПНС) КАТО ЧАСТ ОТ КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ В КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 2x14 ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Част от опаковка, съдържаща 14 единични опаковки в опаковка за 2 месеца, съдържаща 2x14 единични опаковки. Отделните единични опаковки не се продават по единично.**

1 флакон с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) във флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 mg/ml,  
1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/012

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**(ОПАКОВКА ЗА ТИТРИРАНЕ С 4x1 ТРОЙНА ОПАКОВКА (3 ФЛАКОНА/3 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)) ЗА ПЪРВИТЕ 12 ИНЖЕКЦИИ/ДНИ НА ЛЕЧЕНИЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Опаковка за титриране,  
съдържаща 4 тройни опаковки, всяка съдържаща:

- I. **3 флакона с прах за инжекционен разтвор**, всеки съдържащ 300 микрограма (9,6 милиона IU). След разтварянето 1 ml съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b\*.
- II. **3 предварително напълнени спринцовки с разтворител**, всяка съдържаща 1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml.
- III. **3 адаптера за флакон с игли + 6 алкохолни тампона**

\*Betaferon е така съставен, че да съдържа определен излишък от 20%.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с 1,2 ml от разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Използвайте жълтата тройна опаковка с номер 1 за дни на лечение 1, 3 и 5.  
Използвайте червената тройна опаковка с номер 2 за дни на лечение 7, 9 и 11.  
Използвайте зелената тройна опаковка с номер 3 за дни на лечение 13, 15 и 17.  
Използвайте синята тройна опаковка с номер 4 за дни на лечение 19, 21 и 23.

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/1 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА В ОБЩА ОПАКОВКА С 15 БРОЯ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Част от обща опаковка, съдържаща 15 единични опаковки. Единичните опаковки не се продават поотделно.

1 флакон с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) във флакон. След разтваряне 250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml.

1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворителя.

Еднократно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Стабилност 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/1 ПНС) КАТО  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА В ОБЩА ОПАКОВКА С 14 БРОЯ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Част от обща опаковка, съдържаща 14 единични опаковки. Единичните опаковки не се продават поотделно.

1 флакон с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) във флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 mg/ml.

1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворителя.

Еднократно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Стабилност 3 часа при температура  
2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/009

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/1 ПНС) КАТО  
МЕЖДИННА ОПАКОВКА В ОБЩА ОПАКОВКА С 12 БРОЯ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Част от обща опаковка, съдържаща 12 единични опаковки. Единичните опаковки не се продават поотделно.

1 флакон с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) във флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 mg/ml.

1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворителя.

Еднократно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Стабилност 3 часа при температура  
2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/011

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА (1 ФЛАКОН/1 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА В ОБЩА ОПАКОВКА С 5 БРОЯ (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Част от обща опаковка, съдържаща 5 единични опаковки. Единичните опаковки не се продават по отделно.

1 флакон с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) във флакон. След разтваряне 250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml.  
1 адаптер за флакон с игла + 2 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворителя.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}



След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Стабилност 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ТРОЙНА ОПАКОВКА (3 ФЛАКОНА/3 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА ОТ ОПАКОВКАТА ЗА ТИТРИРАНЕ С 4 ТРОЙНИ ОПАКОВКИ – ДНИ НА ЛЕЧЕНИЕ 1, 3, 5**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Тройна опаковка 1  
1-ва дозова стъпка (0,25 ml) за дни на лечение 1, 3, 5

Част от опаковката за титриране. Не се продава отделно.

3 флакона с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) на флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
3 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 mg/ml,  
3 адаптера за флакон с игли + 6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

#### 9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

#### 10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

#### 11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

#### 12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/003/008

#### 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

#### 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА (текст за вътрешната страна на капачето)

##### Уважаеми пациенти,

Тройната опаковка 1 е създадена с цел да Ви помогне да пригответе първите 3 инжекции (дни 1, 3, и 5).

Използвайте **цялото количество** разтворител от спринцовката, за да разтворите праха Betaferon във флакона.

След това изтеглете от разтвора до **маркировката на спринцовката:**

**0,25 ml** за първите три инжекции (дни 1, 3 и 5 от лечението).

**Изхвърлете флакона с остатъците неизползван разтвор.**

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ТРОЙНА ОПАКОВКА (3 ФЛАКОНА/3 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА ОТ ОПАКОВКАТА ЗА ТИТРИРАНЕ С 4 ТРОЙНИ ОПАКОВКИ – ДНИ НА ЛЕЧЕНИЕ 7, 9, 11**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Тройна опаковка 2  
2-ра дозова стъпка (0,5 ml) за дни на лечение 7, 9, 11

Част от опаковката за титриране. Не се продава отделно.

3 флакона с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) на флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
3 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 mg/ml,  
3 адаптера за флакон с игли + 6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА (текст за вътрешната страна на капачето)****Уважаеми пациенти,**

Тройната опаковка 2 е създадена с цел да Ви помогне да пригответе следващите 3 инжекции (дни 7, 9, и 11).

Използвайте **цялото количество** разтворител от спринцовката, за да разтворите праха Betaferon във флакона.

След това изтеглете от разтвора **до маркировката на спринцовката:**

**0,5 ml** за инжекциите през дни 7, 9 и 11 от лечението.

**Изхвърлете флакона с остатъците неизползван разтвор.**

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ТРОЙНА ОПАКОВКА (3 ФЛАКОНА/3 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА ОТ ОПАКОВКАТА ЗА ТИТРИРАНЕ С 4 ТРОЙНИ ОПАКОВКИ – ДНИ НА ЛЕЧЕНИЕ 13, 15, 17**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 икрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Тройна опаковка 3  
3-та дозова стъпка (0,75 ml) за дни на лечение 13, 15, 17

Част от опаковката за титриране. Не се продава отделно.

3 флакона с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) на флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
3 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 g/ml,  
3 адаптера за флакон с игли + 6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА (текст за вътрешната страна на капачето)****Уважаеми пациенти,**

Тройната опаковка 3 е създадена с цел да Ви помогне да пригответе следващите 3 инжекции (дни 13, 15, и 17).

Използвайте **цялото количество** разтворител от спринцовката, за да разтворите праха Betaferon във флакона.

След това изтеглете от разтвора до **маркировката на спринцовката:**

**0,75 ml** за инжекциите през дни 13, 15 и 17 от лечението.

**Изхвърлете флакона с остатъците неизползван разтвор.**

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Betaferon

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ТРОЙНА ОПАКОВКА (3 ФЛАКОНА/3 ПНС) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА ОТ ОПАКОВКАТА ЗА ТИТРИРАНЕ С 4 ТРОЙНИ ОПАКОВКИ – ДНИ НА ЛЕЧЕНИЕ 19, 21, 23**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор  
интерферон бета-1b

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml след разтварянето съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: човешки албумин, манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Тройна опаковка 4  
4-та дозова стъпка (1,0 ml) за дни на лечение 19, 21, 23

Част от опаковката за титриране. Не се продава отделно.

3 флакона с прах: 300 микрограма (9,6 милиона IU) на флакон. След разтваряне  
250 микрограма/ml (8,0 милиона IU/ml) интерферон бета-1b.  
3 предварително напълнени спринцовки с 1,2 ml разтворител: разтвор на натриев хлорид  
5,4 g/ml,  
3 адаптера за флакон с игли + 6 алкохолни тампона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно инжектиране след разтваряне с разтворител.  
Еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Готовият разтвор има стабилност за 3 часа при температура 2°C-8°C.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/95/003/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА (текст за вътрешната страна на капачето)**

**Уважаеми пациенти,**

Тройната опаковка 4 е създадена с цел да Ви помогне да пригответе следващите 3 инжекции (дни 19, 21, и 23).

Използвайте **цялото количество** разтворител от спринцовката, за да разтворите праха Betaferon във флакона.

След това изтеглете от разтвора **до маркировката 1,0 ml на спринцовката:**

**1,0 ml** за инжекциите през дни 19, 21 и 23 от лечението.

**Изхвърлете флакона с остатъците неизползван разтвор.**

## 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Betaferon

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
(РАЗТВОРИТЕЛ / БЛИСТЕР НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА  
СПРИНЦОВКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Разтворител за приготвяне на Betaferon  
1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Pharma AG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP {ММ/ГГГГ}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Преди употреба прочетете листовката.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**(РАЗТВОРИТЕЛ / ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за приготвяне на Betaferon  
1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP {ММ/ГГГГ}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1,2 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**(ФЛАКОНИ БЕТАФЕРОН (ФЛАКОНИ/ ПНС))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Betaferon 250 микрограма/ml прах за инжекционен разтвор  
Interferon beta-1b  
Подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP { ММ/ГГГГ }

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Стабилност 3 часа при температура 2°C-8°C.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 микрограма (8,0 милиона IU) на милилитър след разтваряне



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор interferon beta-1b (интерферон бета-1b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Betaferon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Betaferon
3. Как да използвате Betaferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Betaferon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация  
Приложение – процедура по самоинжектиране

#### 1. Какво представлява Betaferon и за какво се използва

##### Какво представлява Betaferon

Betaferon представлява медикамент, известен като интерферон, който се използва за лечение на множествена склероза. Интерфероните са протеини, синтезирани от организма, които му помагат да се бори с атаки срещу имунната система като напр. вирусни инфекции.

##### Как действа Betaferon

**Множествената склероза (МС)** е хронично състояние, засягащо централната нервна система (ЦНС) и особено функцията на главния мозък и гръбначния мозък. При МС възпалителен процес разрушава защитната обвивка (наречена *миелин*) на нервите на ЦНС и спира нормалното им функциониране. Този процес се нарича *демиелинизация*. Точната причина за появата на МС не е известна. Смята се, че абнормен отговор на човешката имунна система играе важна роля в процеса на увреждане на ЦНС.

**Увреждането на ЦНС** може да се развие по време на пристъп на МС. Може да предизвика временна инавидност като напр. затруднение при ходене. Симптомите могат да отзвучат напълно или частично.

Доказано е че, интерферон бета-1b променя отговора на имунната система и помага да се намали активността на заболяването.

##### Как Betaferon подпомага лечението на Вашето заболяване

**Единичен клиничен епизод, показателен за висок риск от развитие на множествена склероза:** Установено е, че Betaferon забавя прогресията до разгъната множествена склероза.

**Пристъпно-ремитентна множествена склероза:** Пациентите с пристъпно-ремитентна МС имат инцидентни пристъпи, по време на които симптомите отчетливо се влошават.

Установено е, че Betaferon намалява броя на пристъпите и ги прави по-леки. Намалява броя на хоспитализациите по повод на заболяването и удължава времето, свободно от пристъпи.

**Вторично прогресираща множествена склероза:** В някои случаи пациентите с пристъпно-ремитентна МС забелязват засилване на симптомите и прогресията им към друга форма на МС, наречена вторично прогресираща МС. В тези случаи пациентите установяват, че инвалидността им се увеличава, независимо от това дали имат или нямат пристъпи. Betaferon може да намали броя и тежестта на пристъпите и да забави напредването на инвалидизацията.

### За какво се използва Betaferon

Betaferon се прилага при пациенти,

- ▶ които за първи път имат симптоми, показателни за висок риск от развитие на множествена склероза. Преди началото на терапията Вашият лекар ще изключи всички други причини, за които тези симптоми са характерни.
- ▶ които страдат от пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза с най-малко два пристъпа за последните две години.
- ▶ които страдат от вторично прогресираща форма на множествена склероза с активно заболяване, доказано от наличието на пристъпи.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Betaferon

Не използвайте Betaferon:

- ако сте бременна. Не трябва да започвате терапия с Betaferon (вижте “Бременност”)
- ако сте алергични (*свърхчувствителни*) към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство, (изброени в точка 6).
- ако страдате от тежка депресия и/или имате мисли за самоубийство (вижте “Предупреждения и предпазни мерки” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”)
- ако имате тежко чернодробно увреждане (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”, “Други лекарства и Betaferon” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”)
  - ▶ Информирайте Вашия лекар ако за Вас важи някое от изброените по-горе условия.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Betaferon:

- Ако имате **моноклонална гамопатия**. Това е нарушение на имунната система, при което в кръвта се открива абнормен протеин. При употреба на медикаменти като Betaferon е възможно да се появят проблеми (*синдром на системен капиларен излив*) с малките кръвоносни съдове (*капиляри*). Това може да доведе до шок (*колапс*), или дори да е фатално.
- Ако в миналото сте имали депресия, ако имате депресия, или ако в миналото сте мислили за самоубийство. Вашият лекар ще Ви следи внимателно по време на лечението. Ако депресията Ви и/или мислите Ви за самоубийство са тежки, няма да Ви бъде предписан Betaferon (вижте също “Не използвайте Betaferon”).
- Ако някога сте имали **припадъци** или ако приемате лекарства за лечение на епилепсия (*анти-епилептични медикаменти*), Вашият лекар ще следи внимателно лечението Ви (вижте също „Други лекарства и Betaferon” и точка 4. “Възможни

нежелани реакции”).

- **Ако страдате от сериозни проблеми с бъбреците** Вашият лекар може да следи бъбречната Ви функция по време на лечението.

**Докато използвате Betaferon**, Вашият лекар трябва да знае още:

- **Ако при Вас се появят симптоми като сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.** Това могат да са симптомите на тежка алергична реакция (*свръхчувствителност*), която може да стане животозастрашаваща.
- **Ако се чувствате осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Betaferon или ако Ви се появят мисли за самоубийство.** Ако развиете депресия по време на лечението с Betaferon, е възможно да имате нужда от специално лечение и Вашият лекар внимателно ще Ви следи, като е възможно да предложи и спиране на лечението Ви. Ако страдате от тежка депресия и/или мислите за самоубийство, Вие няма да бъдете лекувани с Betaferon (вижте също “Не използвайте Betaferon”).
- **Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.** Възможно е това да са симптоми на намаляване на броя на кръвните клетки или на броя на тромбоцитите (клетките, отговарящи за кръвосъсирването). Възможно е да имате нужда от допълнително наблюдение от страна на Вашия лекар.
- **Ако имате намален апетит, умора, не се чувствате добре (*гадене*), повръщате периодично, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.** Тези симптоми могат да покажат проблеми с Вашия черен дроб. При клинични проучвания са установени промени във функционалните показатели на чернодробната функция при пациенти, лекувани с Betaferon. Както и при други интерферони, при пациенти, приемащи Betaferon, има съобщения за редки тежки увреждания на черния дроб, включително случаи на чернодробна недостатъчност. Най-тежките такива са били наблюдавани при пациенти, приемащи други лекарства или при страдащи от заболявания, които могат да засегнат черния дроб (напр. злоупотреба с алкохол, тежка инфекция).
- **Ако при Вас се появят симптоми като неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.** Възможно е това да са симптомите на заболяване на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*), което рядко е било наблюдавано при пациенти, приемащи Betaferon.
- **Ако забележите болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.** Възможно е това да са симптоми на възпаление на панкреаса (*панкреатит*), за каквото има съобщения при употребата на Betaferon. Често това се придружава от повишение на някои мазнини в кръвта (*триглицеридите*).
  - **Спрете да използвате Betaferon и уведомете незабавно Вашия лекар, ако при Вас възникне някой от тези симптоми.**

## Други неща, които трябва да се имат предвид при употреба на Betaferon

- При Вас ще бъдат необходими изследвания на кръвта за измерване броя на кръвните клетки, биохимичните показатели и чернодробните ензими. Това трябва да стане **преди да започнете да използвате Betaferon, редовно след началото на лечението с Betaferon и периодично по време на самото лечение**, дори ако нямате никакви особени симптоми. Това ще са допълнителни кръвни изследвания, освен тези, които обикновено се правят за проследяване на МС.
- Ако страдате от сърдечно заболяване, грипopodobните симптоми, които често се проявяват в началото на лечението може да се окажат стресиращи за Вас. Betaferon трябва да се използва внимателно и Вашият лекар ще следи състоянието Ви за евентуално влошаване на сърдечната функция, особено в началото на лечението. Сам по себе си Betaferon не засяга сърцето директно.
- Ще Ви бъдат правени изследвания за функцията на щитовидната жлеза, периодично или ако Вашият лекар сметне за необходимо по други причини.
- Betaferon съдържа човешки албумин и затова има потенциален риск за предаване на вирусни инфекции. Не може да бъде изключена опасността от предаване на болестта на Creutzfeld-Jacob (CJD).
- По време на лечението с Betaferon е възможно Вашият организъм да синтезира вещества, наречени **неутрализиращи антитела**, които могат да взаимодействат с Betaferon (*неутрализиращ ефект*). Все още не е известно дали тези неутрализиращи антитела намаляват ефективността на лечението. Не при всички пациенти се синтезират неутрализиращи антитела. Понастоящем не е възможно да се предвиди кои пациенти попадат в тази група.
- По време на лечението с Betaferon, могат да възникнат проблеми с бъбреците, които могат да намалят бъбречната функция, включително да се появят белези (*гломерулосклероза*). Вашият лекар може да направи тестове, за да провери бъбречна Ви функция.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят **кръвни съсиреци**. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Betaferon. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

## Реакции на мястото на инжектиране

По време на лечението с Betaferon се очаква при Вас да се развият реакции на мястото на инжектиране. Симптомите включват зачервяване, подуване, промяна в цвета на кожата, възпаление, болка и свръхчувствителност. По-рядко се съобщава за разрушаване на кожата и увреждане на тъканите (*некроза*) около мястото на инжектиране. Обикновено честотата на реакциите на мястото на инжектиране намалява с времето.

Нарушаването на целостта на кожата и на тъканта на мястото на инжектиране може да доведе до образуване на белези. Ако тези промени са тежки, може да се наложи лекар да премахне чуждите материи и мъртвите тъкани (*некретомия*). По-рядко може да се наложи присаждане на кожа, като оздравяването може да отнеме до 6 месеца.

**За намаляване на риска от развитие на реакция на мястото на инжектиране, трябва да:**

- използвате стерилна (*асептична*) техника на инжектиране,
- променяте всеки път мястото на инжектиране (вижте приложение “Процедура по самоинжектиране”).

Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви даде повече информация за това.

**Ако при Вас се появи каквото и да било нарушаване на целостта на кожата, което може да е свързано с подуване или с изтичане на течност от инжекционното място:**

- ▶ **Спрете инжектирането на Betaferon и се консултирайте с Вашия лекар.**
- ▶ **Ако имате само една възпалена област на инжектиране (лезия) и увредата на тъканите (некрозата) не е много тежка, можете да продължите да използвате Betaferon.**
- ▶ **Ако повече от една област на инжектиране е възпалена (множествени лезии), трябва да спрете използването на Betaferon до оздравяване на кожата Ви.**

**Вашият лекар периодично ще контролира самостоятелното поставяне на инжекции, особено ако сте получили реакции на мястото на инжектиране.**

### **Деца и юноши**

Не са провеждани насочени клинични изпитвания при деца или юноши. Има обаче известни данни за деца и юноши на възраст между 12 и 16 години. На базата на тези данни може да се предположи, че профилът на безопасност за тази възрастова група е същият, както при възрастни при прилагане на Betaferon 8,0 милиона IU подкожно през ден. Няма информация за употребата на Betaferon при деца под 12-годишна възраст. По тази причина Betaferon не трябва да се прилага при тази популация.

### **Други лекарства и Betaferon**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не са провеждани насочени проучвания за това дали Betaferon оказва влияние върху други лекарства или доколко се повлиява от тях.

Не се препоръчва едновременното прилагане на Betaferon с медикаменти, повлияващи имунния отговор на организма, с изключение на противовъзпалителни средства, наречени *кортикостероиди* или *адренкортикотропния хормон (АКТХ)*.

Betaferon трябва да се използва внимателно заедно с:

- **лекарства, чийто метаболизъм се нуждае от определена чернодробна ензимна система** (известна като *цитохром P450 система*) за отстраняването им от организма, напр. лекарства за епилепсия (като фенитоин).
- **лекарства, които повлияват производството на кръвни клетки.**

### **Betaferon с храна и напитки**

Betaferon се инжектира подкожно, така че не се очаква повлияване на Betaferon от които и да е от консумираните от Вас напитки или храни.

### **Бременност и кърмене Бременност**

Ако сте в състояние да забременеете, използвайте подходяща контрацепция по време на лечението с Betaferon.

- ▶ **Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна**, информирайте Вашия лекар. Терапията с Betaferon не трябва да започва, ако сте бременна (вижте също “Не използвайте Betaferon”).
- ▶ **Ако възнамерявате да забременеете**, първо обсъдете това с Вашия лекар.
- ▶ **Ако забременеете по време на терапията с Betaferon**, спрете лечението и се свържете незабавно с Вашия лекар. Заедно с вас, лекарят ще реши дали ще продължите терапията с Betaferon или не.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Кърмене**

Не е известно дали интерферон бета-1b преминава в човешката кърма. Въпреки това има теоретична възможност от поява на сериозни нежелани реакции към Betaferon при кърмачета

- ▶ **Трябва първо да обсъдите с лекуващия си лекар, за да решите дали да се спре кърменето или да се спре употребата на Betaferon.**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Betaferon може да причини нежелани реакции от страна на централна нервна система (вижте точка 4. “Възможни нежелани реакции”). Ако сте особено чувствителни, това може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

### **Бетаферон съдържа манитол и човешки албумин**

Неактивните съставки на Betaferon включват малки количества манитол (естествено срещаща се захар) и човешки албумин, протеин. Ако знаете, че сте алергични (*свръхчувствителни*) или станете алергични към някоя от тези съставки, не трябва да използвате Betaferon.

## **3. Как да използвате Betaferon**

Лечението с Betaferon трябва да започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Препоръчителната доза е:**

**През ден** (веднъж на всеки два дни) от приготвения разтвор на Betaferon (вижте Приложение "Процедура на самоинжектиране" във втората част на настоящата листовка) се инжектира 1,0 ml подкожно (*субкутанно*). Това се равнява на 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

**По принцип, лечението трябва да започне с ниска доза от 0,25 ml** (62,5 микрограма). След това дозата постепенно ще бъде увеличена до пълната доза от 1,0 ml (250 микрограма). Дозата трябва да се увеличава при всяко четвърто инжектиране на четири етапа (0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,0 ml). Вашият лекар може заедно с Вас да вземе решение за промяна на интервалите от време за увеличаване на дозата в зависимост от нежеланите реакции, които могат да се проявят при Вас в началото на терапията. Приготвяне на инжекцията:

## **Подготовка на инжекцията**

**Преди инжектиране, разтворът на Betaferon трябва да се приготви** от флакона с прах Betaferon и 1,2 ml от течността от предварително напълнената спринцовка с разтворител. Всичко това ще бъде направено от Вашия лекар или медицинска сестра или от Вас самия, след като сте били внимателно обучени.

В приложението на гърба на тази листовка са предоставени **подробни инструкции за подкожно самоинжектиране на Betaferon**. Тези инструкции Ви обясняват и как става приготвянето на инжекционния разтвор.

**Мястото на инжектиране трябва редовно да се сменя**. Вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки” и следвайте инструкциите за “Промяна на местата за инжектиране” в приложението на гърба на тази листовка.

## **Продължителност на лечението**

Засега не е известно колко време трябва да продължи лечението с Betaferon.

**Продължителността на лечението ще бъде определена от Вашия лекар заедно с Вас.**

## **Ако сте използвали повече от необходимата доза Betaferon**

Прилагането на количества Betaferon, многократно надвишаващи препоръчителната доза за лечение на множествена склероза, не е довело до животозастрашаващи състояния.

- ▶ **Посъветвайте се с Вашия лекар**, ако сте инжектирали прекалено много Betaferon или прекалено често.

## **Ако сте пропуснали да използвате Betaferon**

Ако сте забравили да си поставите инжекцията в определеното време, направете го веднага щом се сетите и след това поставете следващата инжекция след 48 часа.

Не си инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

## **Ако сте спрели употребата на Betaferon**

Обсъдете с Вашия лекар ако спрете или желаете да спрете лечението. Не е известно спирането на терапията с Betaferon да води до остри симптоми на отнемане.

- ▶ Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Betaferon може да предизвика тежки странични ефекти. Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- ▶ **Незабавно съобщете на Вашия лекар и спрете употребата на Betaferon:**
  - ако при Вас се проявят симптоми като **сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.**



- ако се чувствате **осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Betaferon или ако Ви се появят мисли за самоубийство.**
- ако забележите **необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.**
- ако имате **намален апетит, умора, не се чувствате добре (гадене), повръщате периодически, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.**
- ако при Вас се появят симптоми **като неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.**
- ако забележите **болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.**

► **Незабавно съобщете на Вашия лекар:**

- ако получите **някой или всички от тези симптоми: пенеста урина, умора, подуване, особено на глезените и клепачите, и увеличаване на теллото, тъй като те може да са признаци на възможен бъбречен проблем.**

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но обикновено те намаляват в хода на терапията.

Най-честите нежелани реакции са:

- **Грипоподобни симптоми** като температура, втрисане, болезненост в ставите, неразположение, изпотвяване, главоболие или мускулна болка. Тези симптоми могат да бъдат намалени чрез прием на парацетамол или нестероидни противовъзпалителни средства като ибупрофен
- **Реакции на мястото на инжектиране.** Симптомите могат да включват зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, увреждане на тъканите (*некроза*). Вижте “Предупреждения и предпазни мерки” в точка 2 за повече информация относно какво да правите, ако при Вас се проявят нежелани реакции на мястото на инжектиране. Те могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за повече информация.

С цел намаляване на нежеланите реакции в началото на лечението Вашият лекар трябва да започне да Ви прилага малка доза Betaferon и постепенно да я увеличава (вижте точка 3. “Как да използвате Betaferon”).

**Следният списък на нежелани реакции се основава на доклади от клинични изпитвания с Betaferon (таблица 1) и на съобщения за нежелани реакции към маркетингия продукт (таблица 2)**

*Таблица 1:* Много чести нежелани реакции, проявили се при клиничните изпитвания с Betaferon (поне  $\geq 10\%$  от случаите) и реакции с честота, по-висока от тази при плацебо. Таблицата включва и нежелани лекарствени реакции, които се наблюдават в по-малко от 10% от случаите, но които имат значима връзка с лечението.

- **инфекция, абсцес**
- намаляване на броя на белите **кръвни клетки**, увеличени **лимфни възли** (*лимфаденопатия*)
- намаляване на **кръвната захар** (*хипогликемия*)
- **депресия, безпокойство**
- **главоболие, замаяване, безсъние, мигрена, скованост или изтръпване** (*парестезия*)
- **възпаление на очите** (*конюнктивит*), **нарушено зрение**
- **ушна болка**

- неправилен или ускорен **пулс** (*сърцебиене*)
- зачервяване и/или зачервяване на лицето поради разширяване на **крвоносните съдове** (*вазодилатация*), повишено **кръвно налягане** (*хипертония*)
- хрема, кашлица, дрезгав глас поради инфекция на горните дихателни пътища, синусит, засилена кашлица, **задух** (*диспнея*)
- диария, запек, гадене, повръщане, **коремна болка**
- увеличение на нивата на **чернодробните** ензими (установено при кръвни тестове)
- **кожни** нарушения, обрив
- **мускулна** скованост (*хипертонус*), болезнени мускули (*миалгия*), мускулна слабост (*миастения*), болка в **гърба**, болка в **крайниците** като например в пръстите на ръцете и на краката
- задръжка на урина (*ретенция на урина*), белтък в **урината** (установено при изследване на урина), често уриниране, изпускане на урина (*инконтиненция*), чести позиви за уриниране
- болезнено месечно кървене (*дисменорея*), **менструални нарушения**, обилен кръвоизлив от матката (*метрорагия*), особено между менструациите, **импотентност**
- реакция на **мястото на инжектиране** (вкл. зачервяване, подуване, побледняване, възпаление, болка, алергична реакция (*свръхчувствителност*), нарушаване на целостта на кожата или увреждане на тъканта (*некроза*) (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”),
- **грипоподобни симптоми**, температура, болка, болка в гърдния кош, **задръжане на течност** в ръка, крак или лице (*периферни отоци*), **недостиг/загуба на сила** (*астения*), втрисане, потене, неразположение

Допълнително, при постмаркетинговия опит са установени следните нежелани реакции

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщавани за маркетингия продукт (от спонтанни съобщения, честотата - където е известна - е базирана на клинични изпитвания)

► **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители):**

- болки в ставите (*артралгия*)

► **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 потребители):**

- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта (*анемия*)
- нарушена функция на щитовидната жлеза (силно намалена продукция на хормони) (*хипотиреоидизъм*)
- увеличаване или намаляване на теглото
- обърканост
- ненормално ускорен сърдечен пулс (*тахикардия*)
- покачване нивото на жълто-червен пигмент (*билирубин*), който се синтезира от черния дроб (установено с кръвни изследвания)
- оточни и обикновено сърбящи плаки по кожата или лигавиците (*уртикария*)
- сърбеж (*пруритус*)
- косопад (*алопеция*)
- нарушения на менструацията (*менорагия*)

► **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 потребители):**

- намаляване на броя на тромбоцитите (които спомагат за кръвосъсирването) (*тромбоцитопения*)
- повишаване нивата на някои мазнини в кръвта (*триглицериди*) (установено с кръвни изследвания) вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”
- опит за самоубийство
- колебания на настроението
- конвулсии

- повишаване на нивото на един специфичен чернодробен ензим (*гама ГТ*), който се синтезира от черния дроб (установено с кръвни изследвания)
- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- промяна на цвета на кожата

► **Редки (могат да засегнат до 1 до 1 000 потребители):**

- сериозни алергични (*анафилактични*) реакции
- нарушена функция на щитовидната жлеза (*щитовидни нарушения*), силно увеличена продукция на хормони (*хипертироидизъм*)
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*), вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”
- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

**Нежелани реакции, установени само при постмаркетинговия опит:**

- бъбречни проблеми, включително белези (*гломерулосклероза*), които могат да намалят бъбречната функция, нечесто
- тежка загуба на апетит, водеща до загуба на тегло (*анорексия*), рядко
- увреждане на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*), рядко
- внезапна поява на задух (*bronхоспазъм*), рядко
- нарушена чернодробна функция (*увреждане на черния дроб* (вкл. *хепатит*), *чернодробна недостатъчност*), рядко
- при употреба на лекарства като Betaferon може да се появят проблеми с малките кръвоносни съдове (*капиляри*) (*синдром на системен капилярен излив*), с неизвестна честота

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Betaferon**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Използвайте разтвора веднага след приготвянето му. Ако все пак това е невъзможно, той е подходящ за употреба до 3 часа при температура 2-8 °C (в хладилник).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че съдържа частици или ако е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези

мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Betaferon:**

**Активното вещество** е интерферон бета-1b, 250 микрограма на 1 милилитър от приготвения разтвор.

#### **Другите съставки са**

- в праха: манитол и човешки албумин,
- в разтворителя (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% (w/v)): натриев хлорид, вода за инжекции.

Прахът Betaferon се предлага във флакон от 3 ml, съдържащ 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b за флакон. След разтваряне всеки милилитър съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

Разтворителят за Betaferon се предлага в 1,2 ml предварително напълнени спринцовки и съдържа 1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v).

### **Как изглежда Betaferon и какво съдържа опаковката**

Betaferon представлява стерилен бял до светло-сив прах за инжекционен разтвор.

Betaferon се предлага в опаковки:

5 флакона интерферон бета-1b и 5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител (разтвор на натриев хлорид) или  
15 флакона интерферон бета-1b и 15 предварително напълнени спринцовки, съдържащи разтворител (разтвор на натриев хлорид).

### **Притежател на разрешението за употреба и производител:**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 81 401 01

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 24 11 18 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 S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 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**

Bayer plc  
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Приложение: ПРОЦЕДУРА НА САМОИНЖЕКТИРАНЕ

Настоящите инструкции и картинки обясняват как да пригответе Betaferon за инжектиране и как сами да го инжектирате. Моля, внимателно прочетете целите инструкции и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви помогнат да научите процедурата на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да пригответе инжекционния разтвор и как сами да си го инжектирате.

### ЧАСТ I: ИНСТРУКЦИИ СЪПКА ПО СЪПКА

Инструкциите включват следните основни стъпки:

- A) **Общи съвети**
- B) **Подготовка за инжектиране**
- B) **Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка**
- Г) **Изтегляне на разтвора в спринцовката**
- Д) **Инжектиране**
- Е) **Бърз преглед на процеса**

#### A) **Общи съвети**

- **За добро начало!**

Сами ще установите, че след няколко седмици лечението ще се превърне в естествена част от ежедневието Ви. Следните съвети ще Ви бъдат от полза в началото:

- Определете постоянно място за съхранение, което да е удобно и да е недостъпно за деца, така че винаги лесно да можете да намерите Вашия Betaferon и останалите принадлежности.  
За подробности относно условията на съхранение, вижте точка 5 от листовката “Как да съхранявате Betaferon”
- Старайте се да си поставяте инжекциите по едно и също време на деня. Това ще Ви улесни да не забравяте и да планирате интервал от време, в който да не Ви безпокоят.  
За допълнителни подробности относно това как да използвате Betaferon вижте точка 3 от листовката “Как да използваме Betaferon”.
- Пригответе дозата само когато сте готови за инжектиране. Трябва да приложите Betaferon веднага след смесването му (ако не го приложите веднага, вижте точка 5 “Как да съхранявате Betaferon”).

#### • **Важни съвети**

- Бъдете последователни – прилагайте Betaferon, както е описано в точка 3 от листовката “Как да използваме Betaferon”. Винаги проверявайте по два пъти дозировката.
- Съхранявайте спринцовките и контейнера за отпадъци недостъпни за деца, по възможност заключени.
- Никога не използвайте спринцовките или иглите повторно.
- Винаги работете стерилно (*асептично*), както е описано тук.
- Винаги изхвърляйте използваните спринцовки само в съответния контейнер за отпадъци.

## **Б) Подготовка за инжектиране**

### **• Избор на място за инжектиране**

Още преди да пригответе инжекцията изберете мястото на инжектиране. Betaferon трябва да се инжектира в мастния слой, разположен между кожата и мускулите (т.е. подкожно на около 8 до 12 mm под повърхността на кожата). Най-подходящите места за поставяне на инжекции са там, където кожата е отпусната и мека и далеч от стави, нерви и кости, напр. на корема, мишницата, ханша или бедрата.

**Важно:** Не прилагайте в области, където напипвате уплътнения, натъртвания, плътни възли, болка или кожата е с променен цвят, наранена, олющена или увредена. Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра за тези или други необичайни състояния, които установите.

Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция. Ако има места, до които достигате трудно, може да помолите член на семейството Ви или някой познат да Ви помогне за тези инжекции. Следвайте описаната в края на приложението последователност (виж Част II “Промяна на местата за инжектиране”) и ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция след 8 инжекции (16 дни). Това ще даде възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

Моля, обърнете внимание на схемата за смяна на мястото на инжектиране в края на това приложение, за да научите как да избирате мястото на инжектиране. Приложена е и примерна карта за отбелязване на приложените инжекции (вижте Приложение Част III). Целта им е да Ви подскажат как можете да си водите отчет за местата и датите на инжектиране.

### **• Медикамент**

Ще Ви бъдат необходими:

- 1 флакон Betaferon (прах за инжекционен разтвор)
- 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за Betaferon (разтвор на натриев хлорид 5.4 mg/ml (0,54% w/v))
- игла 21-G
- игла 30-G
- тампони със спирт

Допълнително ще Ви е необходим контейнер за отпадъци за спринцовките и иглите. Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата.

## **В) Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка**

1 - Преди началото измийте добре ръцете си с вода и сапун.

2 - Отворете флакона Betaferon и го поставете на масата. Препоръчително е да използвате палеца си, а не ноктите си, за да не се счупят.

3 - Почистете горната част на флакона с алкохолен тампон, като движите тампона само в една посока. Оставете тампона върху капачето на флакона.

4 – Извадете предварително напълнената спринцовка от опаковката ѝ. Махнете капачето от върха ѝ като го отвиете. Внимавайте да не докосвате незащитеното връхче на спринцовката. Не натискайте буталото.

5 – Извадете иглата 21-G от опаковката ѝ и я поставете и закрепете здраво върху връхчето на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата. Не докосвайте иглата.

6. - Като държите флакона с Betaferon върху стабилна повърхност, бавно вкарайте иглата на спринцовката (съдържаща 1,2 ml течност) през гумената тапа на флакона.

7 - Натиснете бавно буталото, като при това иглата е насочена към стената на флакона, така че течността да се стича по вътрешната страна на стъклото.

Инжектирането на разтворителя директно върху праха ще доведе до образуване на много пяна.

Прехвърлете цялото количество разтворител във флакона. Отпуснете буталото.

8 - След като инжектирате цялото количество разтворител от спринцовката във флакона с Betaferon, дръжте флакона между палеца и втория и третия пръсти като спринцовката и иглата да са подпярни на дланта Ви и леко завъртете флакона до пълното разтваряне на праха Betaferon.

**Не клатете флакона.**

9 - Огледайте разтвора внимателно. Той трябва да е бистър и да не съдържа частици. Ако разтворът е с променен цвят или в него плуват частици, изхвърлете го и започнете отначало с нови спринцовка и флакон от Вашия комплект.

Ако се образува пяна, което става ако флаконът се клати или върти прекалено интензивно, оставете флакона неподвижен до спадането на пяната.

#### **Г) Изтегляне на разтвора в спринцовката**

10 – За да изтеглите разтвора обратно в спринцовката обърнете спринцовката и флакона така, че върхът на иглата да сочи нагоре. Изтеглете малко иглата назад във флакона, така че върхът ѝ да е в най-долната точка на флакона.

**Дръжте върха на иглата потопен в течността** и бавно изтеглете буталото до началното му положение, за да изтеглите разтвора в спринцовката.

11 – Излишният въздух ще изплува над разтвора. Отстранете всички въздушни мехурчета чрез леко почукване по спринцовката и натискане на буталото, докато стигне до отметката за 1,0 ml или до предписания Ви от лекаря обем.

Ако заедно с въздушните мехурчета във флакона се прелее и прекалено много от разтвора, изтеглете леко буталото обратно, за да върнете разтвора от флакона в спринцовката. Повтаряйте тази процедура, докато бъде изгонен всичкия въздух от спринцовката и тя се напълни с 1,0 ml разтвор.

12 – Разделете иглата и спринцовката. Оставете иглата във флакона.

13 - Извадете иглата 30-G от опаковката ѝ и я поставете и закрепете здраво върху връхчето на спринцовката.

14 – Изхвърлете флакона и остатъците неизползван разтвор в контейнера за отпадъци.

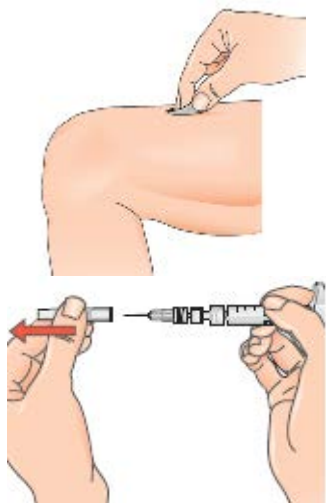
15 - Вече сте готови да инжектирате.

Ако по някаква причина не можете веднага да инжектирате Betaferon, можете да оставите приготвения разтвор в спринцовката в хладилник за не повече от 3 часа. Уверете се, че капачето на иглата е закрепено добре, докато спринцовката се съхранява в хладилника. Не замразявайте разтвора и не чакайте по-дълго от 3 часа до инжектирането. Ако са минали повече от 3 часа, изхвърлете лекарството и пригответе нова инжекция. Стоплете разтвора в дланите си преди инжектиране, за да избегнете болка.



## Д) Инжектиране

1 - Изберете област за инжектирането (вижте съветите в началото и диаграмите в края на настоящото приложение) и я отбележете във Вашата карта



2 - Използвайте тампон, напоен със спирт, за да почистите кожата на мястото за инжектиране. Оставете кожата да изсъхне. Изхвърлете тампона. Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата.



3 - Свалете капачето на иглата чрез изтегляне, а не чрез въртене.

4 – Внимателно захванете кожата около дезинфектираното място за инжектиране (за да може малко да я повдигнете).

5 – Държейки спринцовката като молив или като стреличка, забийте иглата в кожата под ъгъл 90° с бързо, рязко движение.

6 - Инжектирайте лекарството като натискате буталото бавно и равномерно. (Натиснете буталото до пълното изпразване на спринцовката.)

7- Изхвърлете спринцовката в контейнера за отпадъци.

## Е) Бърз преглед на процеса

1. Вземете необходимите принадлежности (1 флакон, 1 предварително напълнена спринцовка, 2 напоени със спирт тампона, игла 21-G, игла 30-G)
2. Махнете капачето на флакона и почистете гумената запушалка с напоен със спирт тампон.
3. Разопакувайте иглата 21-G и я поставете на върха на спринцовката, от която предварително сте свалили капачето.
4. Прехвърлете разтворителя от спринцовката във флакона като натиснете буталото докрай.
5. Обърнете спринцовката и флакона обратно и изтеглете буталото, за да прехвърлите разтвореното лекарство.
6. Разделете иглата от спринцовката, оставете иглата във флакона и ги изхвърлете заедно.
7. Разопакувайте иглата 30-G и я поставете на върха на спринцовката.
8. Непосредствено преди инжектирането махнете капачето на иглата - вече сте готови да инжектирате.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Инжекцията трябва да се постави незабавно след приготвяне на разтвора (ако инжектирането се забави, поставете разтвора в хладилник и го инжектирайте в рамките на 3 часа). Не го замразявайте.

## **ЧАСТ II: ПРОМЯНА НА МЕСТАТА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ**

Необходимо е да избирате ново място за всяка инжекция, за да се даде възможност мястото да се възстанови и да се предотврати инфектиране. В първата част на това приложение са дадени съвети за избора на зони. Добре е да знаете къде ще си поставите инжекцията преди да пригответе спринцовката. Схемата, показана в диаграмата по-долу, ще Ви помогне правилно да избирате различни места за инжектиране. Например, поставете си първата инжекция в дясната страна на корема, за втората инжекция изберете лявата му страна, след това за третата инжекция се прехвърлете на дясното бедро и така нататък, докато не използвате всички подходящи места по тялото за поставяне на инжекции. Записвайте си къде и кога сте си поставили инжекция за последен път. Може да правите това като си отбелязвате мястото за поставяне на инжекцията върху приложената карта.

Като следвате тази схема, ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция (например дясната страна на корема), след 8 инжекции (16 дни). Това се нарича ротационен цикъл. На нашата примерна схема всяка област е разделена на 6 отделни полета за инжектиране (ляво и дясно горни, средни и долни) за инжектиране. Така местата за инжектиране стават общо 48. Ако в края на ротационния цикъл отново достигнете до същата област, изберете това поле, което е най-отдалечено. Ако някоя област се възпали/разрани, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинската сестра, за да изберете други места за инжектиране.

### Ротационна схема:

Съветваме Ви да си записвате датите и местата на инжектиране, за да Ви бъде по-лесно да ги редувате правилно. Можете да използвате следната ротационна схема.

Минете последователно през всеки ротационен цикъл. Всеки цикъл е от 8 инжекции (16 дена), като последователно се минават областите от 1 до 8. Спазвайки тази последователност, ще дадете възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

**Ротационен цикъл 1:** Горно ляво поле от всяка област

**Ротационен цикъл 2:** Долно дясно поле от всяка област

**Ротационен цикъл 3:** Средно ляво поле от всяка област

**Ротационен цикъл 4** Горно дясно поле от всяка област

**Ротационен цикъл 5:** Долно ляво поле от всяка област

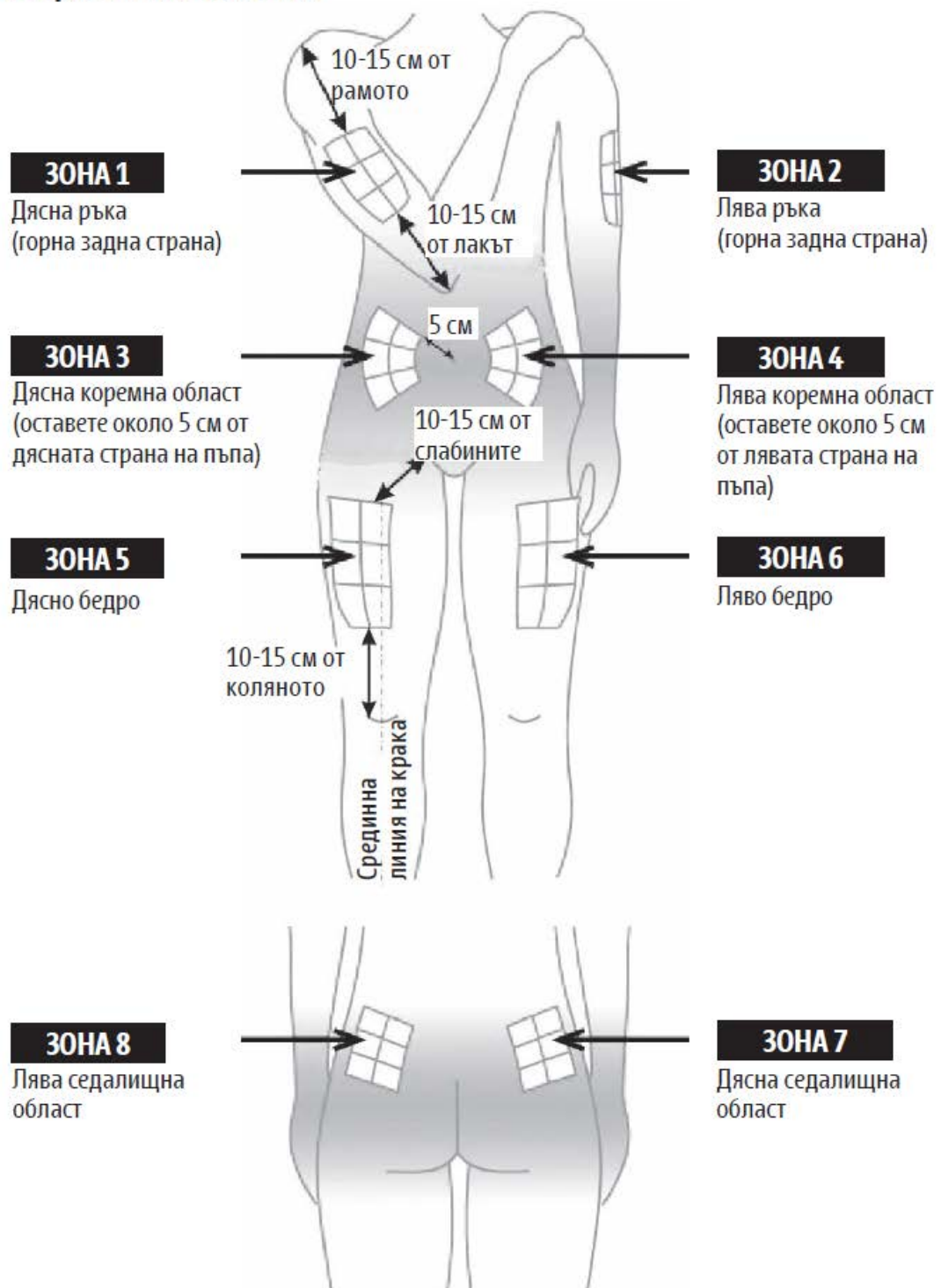
**Ротационен цикъл 6:** Средно дясно поле от всяка област

## **ЧАСТ III: ВЕТАФЕРОН - КАРТА ЗА ОТБЕЛЯЗВАНЕ НА ПРИЛОЖЕНИТЕ ИНЖЕКЦИИ**

**Инструкции за записване на местата и датите на инжектиране**  
Започнете от първата инжекция.

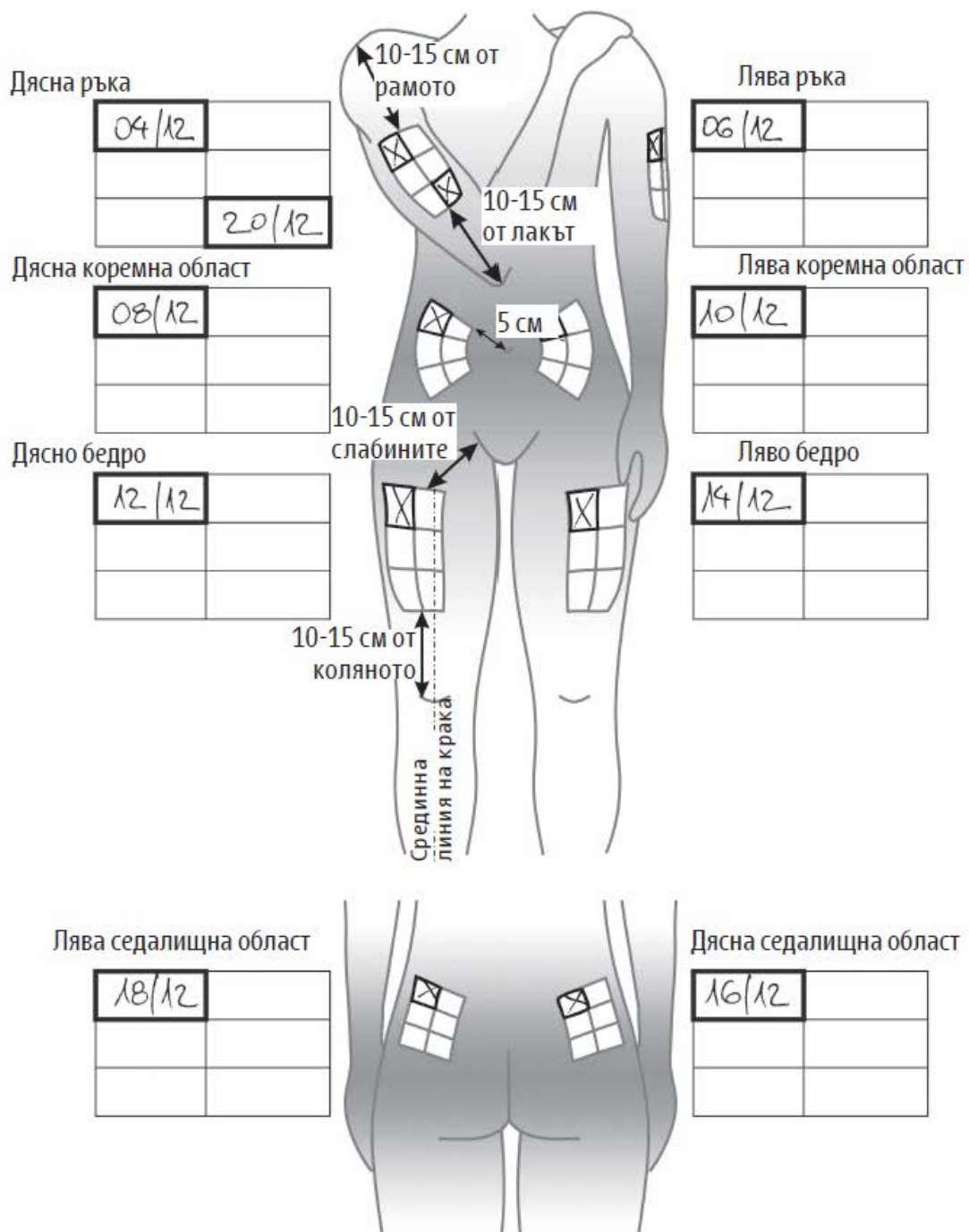
Изберете място за инжектиране. Ако вече използвате Betaferon, започнете от област, която не е била използвана при последния ротационен цикъл, т.е. през последните 16 дни. След поставяне на инжекцията запишете мястото на поставяне и датата в таблицата в картата (вижте примера: “Дневник на лечението”).

## РОТАЦИОННА СХЕМА:



**ПРИМЕР ЗА ДНЕВНИК НА ЛЕЧЕНИЕТО:**

**Начин на записване на деня и мястото на приложение**



## Листовка: информация за потребителя

### Betaferon 250 микрограма/ml, прах и разтворител за инжекционен разтвор interferon beta-1b (интерферон бета-1b)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да Ви се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Betaferon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Betaferon
3. Как да използвате Betaferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Betaferon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация  
Приложение – процедура на самоинжектиране

#### 1. Какво представлява Betaferon и за какво се използва

##### Какво представлява Betaferon

Betaferon представлява медикамент, известен като интерферон, който се използва за лечение на множествена склероза. Интерфероните са протеини, синтезирани от организма, които му помагат да се бори с атаки срещу имунната система като напр. вирусни инфекции.

##### Как действа Betaferon

**Множествената склероза (MS)** е хронично състояние, засягащо централната нервна система (ЦНС) и особено функцията на главния мозък и гръбначния мозък. При MS възпалителен процес разрушава защитната обвивка (наречена *миелин*) на нервите на ЦНС и спира нормалното им функциониране. Този процес се нарича *демиелинизация*.

Точната причина за появата MS не е известна. Смята се, че абнормен отговор на човешката имунна система играе важна роля в процеса на увреждане на ЦНС.

**Увреждането на ЦНС** може да се развие по време на пристъп на MS. Може да предизвика временна иваидност като напр. затруднение при ходене. Симптомите могат да отзвучат напълно или частично.

Доказано е че, интерферон бета-1b променя отговора на имунната система и помага да се намали активността на заболяването.

##### Как Betaferon подпомага лечението на Вашето заболяване

**Единичен клиничен епизод, показателен за висок риск от развитие на множествена склероза:** Установено е, че Betaferon забавя прогресията до разгъната множествена склероза.

**Пристъпно-ремитентна множествена склероза:** Пациентите с пристъпно-ремитентна МС имат инцидентни пристъпи, по време на които симптомите отчетливо се влошават. Установено е, че Betaferon намалява броя на пристъпите и ги прави по-леки. Намалява броя на хоспитализациите по повод на заболяването и удължава времето, свободно от пристъпи.

**Вторично прогресираща множествена склероза:** В някои случаи пациентите с пристъпно-ремитентна МС забелязват засилване на симптомите и прогресията им към друга форма на МС, наречена вторично прогресираща МС. В тези случаи пациентите установяват, че инвалидността им се увеличава, независимо от това дали имат или нямат пристъпи. Betaferon може да намали броя и тежестта на пристъпите и да забави напредването на инвалидизацията.

## За какво се използва Betaferon

Betaferon се прилага при пациенти,

- ▶ които за първи път имат симптоми, показателни за висок риск от развитие на множествена склероза. Преди началото на терапията Вашият лекар ще изключи всички други причини, за които тези симптоми са характерни.
- ▶ които страдат от пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза с най-малко два пристъпа за последните две години.
- ▶ които страдат от вторично прогресираща форма на множествена склероза с активно заболяване, доказано от наличието на пристъпи.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Betaferon

Не използвайте Betaferon:

- ако сте бременна. Не трябва да започвате терапия с Betaferon (вижте “Бременност”)
- ако сте алергични (*свръхчувствителни*) към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или към някоя от останалите съставки на това лекарство, (изброени в точка б).
- ако страдате от тежка депресия и/или имате мисли за самоубийство (вижте “Предупреждения и предпазни мерки” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”)
- ако имате тежко чернодробно увреждане (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”, “Други лекарства и Betaferon” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”)

▶ **Информирайте Вашия лекар** ако за Вас важи някое от изброените по-горе условия.

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Betaferon:

- Ако имате *моноклонална гамапатия*. Това е нарушение на имунната система, при което в кръвта се открива абнормен протеин. При употреба на медикаменти като Betaferon е възможно да се появят проблеми (*синдром на системен капилярен излив*) с малките кръвоносни съдове (*капиляри*). Това може да доведе до шок (*колапс*), или дори да е фатално.
- Ако в миналото сте имали депресия, ако имате депресия или ако в миналото сте мислили за самоубийство. Вашият лекар ще Ви следи внимателно по време на лечението. Ако депресията Ви и/или мислите Ви за самоубийство са тежки, няма да Ви бъде предписан Betaferon (вижте също “Не използвайте Betaferon”).

- Ако някога сте **имали припадъци или ако приемате лекарства за лечение на епилепсия** (*анти-епилептични медикаменти*), Вашият лекар ще следи внимателно лечението Ви (вижте също „Други лекарства и Betaferon” и точка 4. “Възможни нежелани реакции”).
- **Ако страдате от сериозни проблеми с бъбреците** Вашият лекар може да следи бъбречната Ви функция по време на лечението.
- 

**Докаато използвате Betaferon**, Вашият лекар трябва да знае още:

- **Ако при Вас се появят симптоми като сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.** Това могат да са симптомите на тежка алергична реакция (*свръхчувствителност*), която може да стане животозастрашаваща.
- **Ако се чувствате осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Betaferon или ако Ви се появят мисли за самоубийство.** Ако развиете депресия по време на лечението с Betaferon, е възможно да имате нужда от специално лечение и Вашият лекар внимателно ще Ви следи, като е възможно да предложи и спиране на лечението Ви. Ако страдате от тежка депресия и/или мислите за самоубийство, Вие няма да бъдете лекувани с Betaferon (вижте също “Не използвайте Betaferon”).
- **Ако забележите необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.** Възможно е това да са симптоми на намаляване на броя на кръвните клетки или на броя на тромбоцитите (клетките, отговарящи за кръвосъсирването). Възможно е да имате нужда от допълнително наблюдение от страна на Вашия лекар.
- **Ако имате намален апетит, умора, не се чувствате добре (*гадене*), повръщате периодично, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.** Тези симптоми могат да покажат проблеми с Вашия черен дроб. При клинични проучвания са установени промени във функционалните показатели на чернодробната функция при пациенти, лекувани с Betaferon. Както и при други интерферони, при пациенти, приемащи Betaferon, има редки съобщения за тежки увреждания на черния дроб, включително случаи на чернодробна недостатъчност. Най-тежките такива са били наблюдавани при пациенти, приемащи други лекарства или при страдащи от заболявания, които могат да засегнат черния дроб (напр. злоупотреба с алкохол, тежка инфекция).
- **Ако при Вас се появят симптоми като неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.** Възможно е това да са симптомите на заболяване на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*), което рядко е било наблюдавано при пациенти, приемащи Betaferon.
- **Ако забележите болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.** Възможно е това да са симптоми на възпаление на панкреаса (*панкреатит*), за каквото има съобщения при употребата на Betaferon. Често това се придружава от повишение на някои мазнини в кръвта (*триглицеридите*).
  - **Спрете да използвате Betaferon и уведомете незабавно Вашия лекар ако при Вас възникне някой от тези симптоми.**

**Други неща, които трябва да се имат предвид при употреба на Betaferon**

- **При Вас ще бъдат необходими изследвания на кръвта** за измерване броя на кръвните клетки, биохимичните показатели и чернодробните ензими. Това трябва да стане **преди да започнете да използвате Betaferon, редовно след началото на лечението с Betaferon и периодично по време на самото лечение**, дори ако нямате никакви особени симптоми. Това ще са допълнителни кръвни изследвания, освен тези, които обикновено се правят за проследяване на МС.
- **Ако страдате от сърдечно заболяване, грипоподобните симптоми, които често се проявяват в началото на лечението може да се окажат стресиращи за Вас**, Betaferon трябва да се използва внимателно и Вашият лекар ще следи състоянието Ви за евентуално влошаване на сърдечната функция, особено в началото на лечението. Сам по себе си Betaferon не засяга сърцето директно.
- **Ще Ви бъдат правени контролни изследвания за функцията на щитовидната жлеза**, периодично или ако Вашият лекар сметне за необходимо по други причини.
- **Betaferon съдържа човешки албумин и затова има потенциален риск за предаване на вирусни инфекции**. Не може да бъде изключена опасността от предаване на болестта на Creutzfeld-Jacob (CJD).
- **По време на лечението с Betaferon е възможно Вашият организъм да синтезира вещества, наречени *неутрализиращи антители***, които могат да взаимодействат с Betaferon (неутрализиращ ефект). Все още не е известно дали тези неутрализиращи антители намаляват ефективността на лечението. Не при всички пациенти се синтезират неутрализиращи антители. Понастоящем не е възможно да се предвиди кои пациенти попадат в тази група.
- **По време на лечението с Betaferon, могат да възникнат проблеми с бъбреците, които могат да намалят бъбречната функция, включително да се появят белези (*гломерулосклероза*)**. Вашият лекар може да направи тестове, за да провери бъбречна Ви функция.
- **По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци**. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Betaferon. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

### **Реакции на мястото на инжектиране**

**По време на лечението с Betaferon се очаква при Вас да се развият реакции на мястото на инжектиране.** Симптомите включват зачервяване, подуване, промяна в цвета на кожата, възпаление, болка и свръхчувствителност. По-рядко се съобщава за разрушаване на кожата и увреждане на тъканите (*некроза*) около мястото на инжектиране. Обикновено честотата на реакциите на мястото на инжектиране намалява с времето.

Нарушаването на целостта на кожата и на тъканта на мястото на инжектиране може да доведе до образуване на белези. Ако тези промени са тежки може да се наложи лекар да премахне чуждите материи и мъртвите тъкани (*некректомия*). По-рядко може да се наложи присаждане на кожа като оздравяването може да отнеме до 6 месеца.

**За намаляване на риска от развитие на реакция на мястото на инжектиране, трябва да:**

- използвате стерилна (*асептична*) техника на инжектиране,
- променяте всеки път мястото на инжектиране (вижте приложение “Процедура по самоинжектиране”, част II във втората част на тази листовка).



Случаите на реакции на мястото на приложение могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви даде повече информация за това.

**Ако при Вас се появи каквото и да било нарушаване на целостта на кожата, което може да е свързано с подуване или с изтичане на течност от инжекционното място:**

- ▶ **Спрете инжектирането на Betaferon и се консултирайте с Вашия лекар**
- ▶ **Ако имате само една възпалена област на инжектиране (лезия) и увредата на тъканите (некрозата) не е много тежка можете да продължите да използвате Betaferon.**
- ▶ **Ако повече от една област на инжектиране е възпалена (множествени лезии) трябва да спрете използването на Betaferon до оздравяване на кожата Ви.**

**Вашият лекар периодично ще контролира самостоятелното поставяне на инжекции, особено ако сте получили реакции на мястото на инжектиране.**

### **Деца и юноши**

Не са провеждани насочени клинични изпитвания при деца или юноши. Има обаче известни данни за деца и юноши на възраст между 12 и 16 години. На базата на тези данни може да се предположи, че профилът на безопасност за тази възрастова група е същият, както при възрастни при прилагане на Betaferon 8,0 милиона IU подкожно през ден. Няма информация за употребата на Betaferon при деца под 12-годишна възраст. По тази причина Betaferon не трябва да се прилага при тази популация.

### **Други лекарства и Betaferon**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не са провеждани насочени проучвания за това дали Betaferon оказва влияние върху други лекарства или доколко се повлиява от тях.

Не се препоръчва едновременното прилагане на Betaferon с медикаменти, повлияващи имунния отговор на организма, с изключение на противовъзпалителните средства, наречени *кортикостероиди* или *адренкортикотропния хормон (АКТХ)*.

Betaferon трябва да се използва внимателно заедно с:

- **лекарства, чийто метаболизъм се нуждае от определена чернодробна ензимна система** (известна като *цитохром P450 система*) за отстраняването им от организма, напр. лекарства за епилепсия (като фенитоин)
- **лекарства, които повлияват производството на кръвни клетки.**

### **Betaferon с храна и напитки**

Betaferon се инжектира подкожно, така че не се очаква повлияване на Betaferon от които и да е от консумираните от Вас напитки или храни.

### **Бременност и кърмене Бременност**

Ако сте в състояние да забременеете, използвайте подходяща контрацепция по време на лечението с Betaferon.

- ▶ Ако сте бременна или **смятате, че може да сте бременна**, информирайте Вашия лекар. Терапията с Betaferon не трябва да започва, ако сте бременна (вижте също “Не използвайте Betaferon”).
- ▶ **Ако възнамерявате да забременеете**, първо обсъдете това с Вашия лекар.
- ▶ **Ако забременеете по време на терапията с Betaferon**, спрете лечението и се свържете незабавно с Вашия лекар. Заедно с вас, лекарят ще реши дали ще продължите терапията с Betaferon или не.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Кърмене**

Не е известно дали интерферон бета-1b преминава в човешката кърма. Въпреки това има теоретична възможност от поява на сериозни нежелани реакции към Betaferon при кърмачета

- ▶ **Трябва първо да обсъдите с лекуващия си лекар, за да решите дали да се спре кърменето да се спре или употребата на Betaferon.**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Betaferon може да причини нежелани реакции от страна на централна нервна система (вижте точка 4. “Възможни нежелани реакции”). Ако сте особено чувствителни това може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

### **Бетаферон съдържа манитол и човешки албумин**

Неактивните съставки на Betaferon включват малки количества манитол (естествено срещаща се захар) и човешки албумин, протеин. Ако знаете че сте алергични (*свръхчувствителни*) или станете алергични към някоя от тези съставки, не трябва да използвате Betaferon.

## **3. Как да използвате Betaferon**

Лечението с Betaferon трябва да започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Препоръчителната доза е:**

**През ден** (веднъж на всеки два дни) от приготвения разтвор на Betaferon (вижте Приложение "Процедура на самоинжектиране" във втората част на настоящата листовка) се инжектира 1,0 ml подкожно (*субкутанно*). Това се равнява на 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

При започване на лечение с Betaferon то се понася най-добре при постепенно повишаване на дозата, т.е. започване със само 0,25 ml от медикамента и след това постепенно увеличаване след всяка трета инжекция първо до 0,5 ml, след това до 0,75 ml и след това до пълната доза (1 ml) Betaferon.

Вашият лекар може заедно с Вас да вземе решение за промяна на интервалите от време между покачванията на дозата в зависимост от нежеланите реакции, които могат да се проявят при Вас в началото на терапията. С цел лесно увеличаване на дозировката през първите 12 инжекции е възможно да Ви дадат специална **опаковка за титриране**, съдържаща четири опаковки с различен цвят и специално маркирани спринцовки и подробни инструкции, отпечатани на отделна въвеждаща листовка за опаковката за титриране.

## **Приготвяне на инжекцията**

**Преди инжектиране**, разтворът на Betaferon трябва да се приготви от флакона с прах Betaferon и 1,2 ml от течността от предварително напълнената спринцовка с разтворител. Всичко това ще бъде направено от Вашия лекар или медицинска сестра или от Вас самия, след като сте били внимателно обучени. За подробности относно това, как се приготвя инжекционния разтвор Betaferon, вижте приложение “Процедура на самоинжектиране”, част I.

**В приложението на гърба на тази листовка са предоставени подробни инструкции за подкожно самоинжектиране на Betaferon.**

**Мястото на инжектиране трябва да се променя редовно.** Вижте точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки” и следвайте инструкциите в Част II “Промяна на местата за инжектиране” и Част III (Betaferon карта за отбелязване на приложените инжекции) на приложението “Процедура на самоинжектиране”.

## **Продължителност на лечението**

Засега не е известно колко време трябва да продължи лечението с Betaferon.

**Продължителността на лечението ще бъде определена от Вашия лекар заедно с Вас.**

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Betaferon:**

Прилагането на количества Betaferon, многократно надвишаващи препоръчителната доза за лечение на множествена склероза, не е довело до животозастрашаващи състояния.

- ▶ **Посъветвайте се с Вашия лекар**, ако сте инжектирали прекалено много Betaferon или прекалено често.

**Ако сте пропуснали да използвате Betaferon**

Ако сте забравили да си поставите инжекцията в определеното време, направете го веднага щом се сетите и след това поставете следващата инжекция след 48 часа.

Не си инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако сте спрели употребата на Betaferon**

Обсъдете с Вашия лекар ако спрете или желаете да спрете лечението. Не е известно спирането на терапията с Betaferon да води до остри симптоми на отнемане.

- ▶ Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Betaferon може да предизвика тежки странични ефекти. Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- ▶ **Незабавно съобщете на Вашия лекар и спрете употребата на Betaferon:**

- ако при Вас се проявят симптоми като **сърбеж по цялото тяло, оток по лицето и/или езика и внезапен задух.**
- ако се чувствате **осезаемо по-тъжен или обезверен в сравнение с времето преди лечението с Betaferon или ако Ви се появят мисли за самоубийство.**
- ако забележите **необичайни синини по кожата, засилено кървене след травма или ако често имате инфекции.**
- ако имате **намален апетит, умора, не се чувствате добре (гадене), повръщате периодично, особено ако забележите сърбеж по цялото тяло, пожълтяване на кожата или на очите или лесно появяване на синини.**
- ако при Вас се появят симптоми като **неритмичен сърдечен пулс, отоци по глезените или краката или задух.**
- ако забележите **болка в корема, която се разпространява и към гърба и/или се чувствате болен или имате повишена температура.**

► **Незабавно съобщете на Вашия лекар:**

- ако получите някой или всички от тези симптоми: **пенеста урина, умора, подуване, особено на глезените и клепачите, и увеличаване на теглото**, тъй като те може да са признаци на възможен бъбречен проблем.

В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но обикновено те намаляват в хода на терапията.

Най-честите нежелани реакции са:

- **Грипоподобни симптоми** като температура, втрисане, болезненост в ставите, неразположение, изпотяване, главоболие или мускулна болка. Тези симптоми могат да бъдат намалени чрез прием на парацетамол или нестероидни противовъзпалителни средства като ибупрофен.
- **Реакции на мястото на инжектиране.** Симптомите могат да включват зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, увреждане на тъканите (*некроза*). Вижте “Предупреждения и предпазни мерки” в точка 2 за повече информация относно какво да правите ако при Вас се проявят нежелани реакции на мястото на инжектиране. Те могат да бъдат намалени чрез използване на автоинжектор. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за повече информация.

С цел намаляване на нежеланите реакции в началото на лечението Вашият лекар трябва да започне да Ви прилага малка доза Betaferon и постепенно да я увеличава (вижте точка 3. “Как да използвате Betaferon”).

**Следният списък на нежелани реакции се основава на доклади от клинични изпитвания с Betaferon (таблица 1) и на съобщения за нежелани реакции към маркетинговия продукт (таблица 2)**

*Таблица 1:* Много чести нежелани реакции, проявили се при клиничните изпитвания с Betaferon (поне 10% от случаите) и реакции с честота, по-висока от тази при плацебо. Таблицата включва и нежелани лекарствени реакции, които са били наблюдавани при по-малко от 10%, но които имат значима връзка с лечението.

- **инфекция, абсцес**
- намаляване на броя на белите **кръвни клетки**, увеличени **лимфни възли** (*лимфаденопатия*)
- намаляване на **кръвната захар** (*хипогликемия*)
- **депресия, безпокойство**
- **главоболие, замаяване, безсъние, мигрена, скованост или изтръпване** (*парестезия*)

- **възпаление на очите** (*конюнктивит*), **нарушено зрение**
- **ушна болка**
- неправилен или ускорен **пулс** (*сърцебиене*)
- зачервяване и/или зачервяване на лицето поради разширяване **на кръвоносните съдове** (*вазодилатация*), повишено **кръвно налягане** (*вазодилатация*)
- **хрема**, кашлица, дрезгав глас поради инфекция на горните дихателни пътища, синусит, засилена кашлица, **задух** (*диспнея*)
- диария, запек, гадене, повръщане, **коремна болка**
- увеличение на нивата на **чернодробните ензими** (установено при кръвни тестове)
- **кожни** нарушения, обрив
- **мускулна** скованост (*хипертонус*), болезнени мускули (*миалгия*), мускулна слабост (*миастения*), болка в **гърба**, болка в **крайниците** като например в пръстите на ръцете и на краката,
- задръжка на урина (*ретенция на урина*), белтък в **урината** (установено при изследване на урина), често уриниране, изпускане на урина (*инконтиненция*), чести позиви за уриниране
- болезнено месечно кървене (*дисменорея*), **менструални нарушения**, обилен кръвоизлив от матката (*метрорагия*), особено между менструациите, **импотентност**
- реакция на **мястото на инжектиране** (вкл. зачервяване, подуване, побледняване, възпаление, болка, алергична реакция (*свръхчувствителност*), **нарушаване на целостта на кожата** или уврежданена тъканта (*некроза*) (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”),
- **грипоподобни симптоми**, температура, болка, **болка в гръдния кош**, **задръжане на течност** в ръка, крак или лице (*периферни отоци*), **недостиг/загуба на сила** (*астения*), втрисане, потене, неразположение

Допълнително, при постмаркетинговия опит са установени следните нежелани реакции

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщавани за маркетингия продукт (от спонтанни съобщения, честотата - където е известна - е базирана на клинични изпитвания)

► **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 потребители):**

- болки в ставите (*артралгия*)

► **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 потребители):**

- намаляване на броя на червените кръвни клетки в кръвта (*анемия*)
- нарушена функция на щитовидната жлеза (силно намалена продукция на хормони) (*хипотиреоидизъм*)
- увеличаване или намаляване на теглото
- обърканост
- ненормално ускорен сърдечен пулс (*тахикардия*)
- покачване нивото на жълто-червен пигмент (*билирубин*), който се синтезира от черния дроб (установено с кръвни изследвания)
- оточни и обикновено сърбящи плаки по кожата или лигавиците (*уртикария*)
- сърбеж (*пруритус*)
- косопад (*алопеция*)
- нарушения на менструацията (*менорагия*)

► **Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 потребители):**

- намаляване на броя на тромбоцитите (които спомагат за кръвосъсирването) (*тромбоцитопения*)
- повишаване нивата на някои мазнини в кръвта (*триглицериди*) (установено с кръвни изследвания) вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”
- опит за самоубийство
- колебания на настроението

- конвулсии
- повишаване на нивото на един специфичен чернодробен ензим (*гама ГТ*), който се синтезира от черния дроб (установено с кръвни изследвания)
- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- промяна на цвета на кожата

► **Редки (могат да засегнат до 1 до 1 000 потребители):**

- сериозни алергични (*анафилактични*) реакции
- нарушена функция на щитовидната жлеза (*щитовидни нарушения*), силно увеличена продукция на хормони (*хипертироидизъм*)
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*), вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”
- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (*тромботична тромбоцитопенична пурпура* или *хемолитично-уремичен синдром*). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.

**Нежелани реакции, установени само при постмаркетинговия опит:**

- бъбречни проблеми, включително белези (*гломерулосклероза*), които могат да намалят бъбречната функция, нечесто
- тежка загуба на апетит, водеща до загуба на тегло (*анорексия*), рядко
- увреждане на сърдечния мускул (*кардиомиопатия*), рядко
- внезапна поява на задух (*bronхоспазъм*), рядко
- нарушена чернодробна функция (*увреждане на черния дроб* (вкл. *хепатит*), *чернодробна недостатъчност*), рядко
- при употреба на лекарства като Betaferon може да се появят проблеми с малките кръвоносни съдове (*капиляри*) (*синдром на системен капилярен излив*), с неизвестна честота

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Betaferon**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Използвайте разтвора веднага след приготвянето му. Ако все пак това е невъзможно, той е подходящ за употреба до 3 часа при температура 2-8 °C (в хладилник)

Не използвайте това лекарство, ако забележите че съдържа частици или ако е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Betaferon:**

**Активното вещество** е интерферон бета-1b, 250 микрограма на 1 милилитър от приготвения разтвор.

### **Другите съставки са**

- в праха: манитол и човешки албумин,
- в разтворителя (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% (w/v))): натриев хлорид, вода за инжекции

Прахът Betaferon се предлага във флакон от 3 ml, съдържащ 300 микрограма (9,6 милиона IU) интерферон бета-1b за флакон. След разтваряне всеки милилитър съдържа 250 микрограма (8,0 милиона IU) интерферон бета-1b.

Разтворителят за Betaferon се предлага в 2,25 ml предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I) и съдържа 1,2 ml разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v).

### **Как изглежда Betaferon и какво съдържа опаковката**

Betaferon представлява стерилен бял до светло-сив прах за инжекционен разтвор.

Betaferon се предлага в опаковки:

- Обща опаковка с 5 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона, или
- Обща опаковка с 12 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Обща опаковка с 14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Обща опаковка с 15 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон с прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за 2 месеца с 2x14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за 3 месеца с 3x15 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за 3 месеца с 3x14 единични опаковки, всяка съдържаща 1 флакон прах, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител, 1 адаптер за флакон с игла, 2 алкохолни тампона или
- Опаковка за титриране за първите 12 инжекции, съдържаща 4 тройни опаковки, всяка съдържаща 3 флакона с прах, 3 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 3 адаптера за флакон с игла, 6 алкохолни тампона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител:**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 81 401 01

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 24 11 18 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 S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 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**

Bayer plc  
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## Приложение: ПРОЦЕДУРА НА САМОИНЖЕКТИРАНЕ

Вашият лекар Ви е предписал Betaferon за лечение на Вашето заболяване от МС. В началото ще понесете Betaferon най-добре, ако започнете с малка доза и постепенно я повишавате до достигане на пълната стандартна доза (вижте първата част на тази листовка, точка 3. “Как да използвате Betaferon”). С цел лесно увеличаване на дозировката през първите 12 инжекции е възможно да Ви дадат специална опаковка за титриране, съдържаща четири тройни опаковки с различен цвят и специално маркирани спринцовки и подробни инструкции, отпечатани на отделна въвеждаща листовка за опаковката за титриране. Спринцовките от тази опаковка за титриране са маркирани съответно с подходящите дози (0,25; 0,5; 0,75 или 1,0 ml).

Настоящите инструкции и картинки обясняват как да пригответе Betaferon за инжектиране и как сами да го инжектирате. Молим, внимателно прочетете инструкциите и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви помогнат при усвояването на процеса на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да пригответе инжекционния разтвор и как сами да си го инжектирате.

### ЧАСТ I: ИНСТРУКЦИИ СЪПКА ПО СЪПКА

Инструкциите включват следните основни стъпки:

- A) Общи съвети**
- B) Подготовка за инжектиране**
- B) Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка**
- Г) Изтегляне на разтвора в спринцовката**
- Д) Инжектиране**
- Е) Бърз преглед на процеса**

#### **A) Общи съвети**

##### **► За добро начало!**

Сами ще установите, че след няколко седмици лечението ще се превърне в естествена част от ежедневието Ви. Следните моменти ще Ви бъдат от полза в началото:

- Определете постоянно място за съхранение, което да е удобно и да е недостъпно за деца, така че винаги лесно да можете да намерите Вашия Betaferon и останалите принадлежности.  
За подробности относно условията на съхранение вижте точка 5 от първата част на тази листовка “Как да съхранявате Betaferon”.
- Старайте се да си поставяте инжекциите по едно и също време на деня. Това ще Ви улесни да не забравяте и да планирате интервал от време, в който да не Ви безпокоят.
- Пригответе дозата само когато сте готови за инжектиране. Трябва да инжектирате Betaferon веднага след смесването му (ако не го приложите веднага вижте точка 5 в първата част на тази листовка “Как да съхранявате Betaferon”).

##### **► Важни съвети**

- Бъдете последователни – прилагайте Betaferon, както е описано в точка 3 от първата част на тази листовка “Как да използваме Betaferon”. Винаги проверявайте по два пъти дозировката.
- Съхранявайте спринцовките и контейнера за отпадъци недостъпни за деца, по възможност заключени.
- Никога не използвайте спринцовките или иглите повторно.
- Винаги работете стерилно (*асептично*), както е описано тук

- Винаги изхвърляйте използваните спринцовки само в съответния контейнер за отпадъци

## **Б) Подготовка за инжектиране**

### **► Избор на място за инжектиране**

Още преди да пригответе инжекцията изберете мястото на инжектиране. Трябва да инжектирате Betaferon в мастния слой, разположен между кожата и мускулите (т.е. подкожно на около 8 до 12 mm под повърхността на кожата). Най-подходящите места за поставяне на инжекции са там, където кожата е отпусната и мека и далеч от стави, нерви или кости, напр. на корема, мишницата, ханша или бедрата.

**Важно:** Не прилагайте в области, където напипвате уплътнения, натъртвания, плътни възли, болка или кожата е с променен цвят, наранена, олющена или увредена. Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра за тези или други необичайни състояния, които установите.

Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция. Ако има места, които не можете да достигнете, може да помолите член на семейството Ви или някой познат да Ви помогне за тези инжекции. Следвайте описаната в края на приложението последователност (вижте Част II “Промяна на местата за инжектиране”) и ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция след 8 инжекции (16 дни). Това ще даде възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

Моля, обърнете внимание на схемата за смяна на мястото на инжектиране в края на това приложение, за да научите как да избирате мястото на инжектиране. Приложена е и примерна карта за отбелязване на приложените инжекции (вижте Част III на Приложение). Целта им е да Ви подсказват как можете да си водите отчет за местата и датите на инжектиране.

### **► Проверка на съдържанието на комплекта**

В опаковката Betaferon ще намерите:

- 1 флакон Betaferon (прах за инжекционен разтвор),
- 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител за Betaferon (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v)).
- 1 адаптор за флакон с предварително прикрепена игла,
- 2 алкохолни тампона за почистване на кожата и флакона

Допълнително ще Ви е необходим и контейнер за отпадъци за използваните спринцовки и игли.

За дезинфекция на кожата използвайте подходящ дезинфектант.

Ако разполагате с опаковка за титриране Betaferon, в нея ще откриете 4 тройни опаковки, маркирани с различни цветове и номера, всяка от тях съдържаща:

- 3 флакона Betaferon (с прах за инжекционен разтвор)
- 3 предварително напълнени спринцовки с разтворител за праха Betaferon (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 3 адаптера за флакон с предварително поставена игла
- 6 алкохолни тампона за почистване на кожата и флаконите

Допълнително ще Ви е необходим и контейнер за отпадъци за използваните спринцовки и игли.

За дезинфекция на кожата използвайте подходящ дезинфектант.

Започнете от **жълтата тройна опаковка 1**, съдържаща 3 спринцовки с маркировка на 0,25 ml за лечението през дни 1, 3 и 5.

След това използвайте **червената тройна опаковка 2**, съдържаща 3 спринцовки с маркировка на 0,5 ml за лечението през дни 7, 9 и 11.

Продължете със **зелената тройна опаковка 3**, съдържаща 3 спринцовки с маркировка на 0,75 ml за лечението през дни 13, 15 и 17.

Използвайте **синята тройна опаковка 4**, съдържаща 3 спринцовки с маркировки на 0,25, 0,5, 0,75 и 1,0 ml за лечението през дни 19, 21 и 23.

## В) Приготвяне на разтвора – стъпка по стъпка



1 – Преди началото измийте добре ръцете си с вода и сапун.



2 – Отворете флакона Betaferon и го поставете на масата. Препоръчително е да използвате палеца си, а не ноктите си за отварянето, за да не се счупят.



3 – Почистете горната част на флакона Betaferon с напоен със спирт тампон, като движите тампона само в една посока. Оставете го върху капачето на флакона.



4 – Отворете опаковката с адаптера за флакон, но го оставете вътре в опаковката.

**На този етап не вадете адаптера за флакон от опаковката.**

Не докосвайте адаптера за флакона. Целта е той да остане стерилен.



5 – Преди да прикрепите адаптера за спринцовката, махнете и изхвърлете алкохолния тампон и оставете флакона на равна повърхност.

6 – Дръжте блистерната опаковка от външната страна и я поставете на върха на флакона. Натиснете я силно надолу, докато усетите, че е влязла на място във флакона.

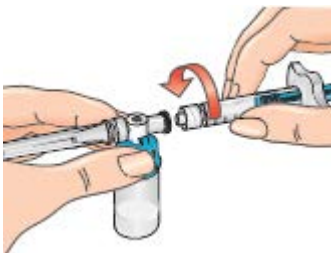


7 – Махнете опаковката от адаптера за флакона, като я хванете за ръбовете. Сега сте готови да прикрепите предварително напълнената с разтворителя спринцовка към адаптера за флакона.

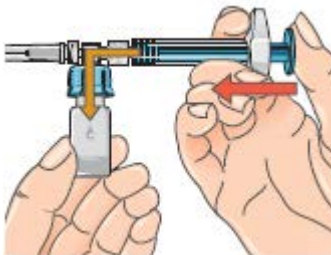


8 – Вземете спринцовката. Уверете се, че оранжевата запушалка е здраво закрепена на спринцовката с разтворителя!

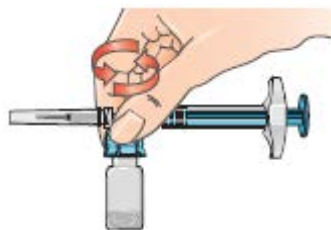
Махнете запушалката със завъртане. Изхвърлете запушалката.



9 – Прикрепете спринцовката към страничния отвор на адаптера за флакона – вкарайте връхчето на спринцовката и внимателно натиснете и затегнете чрез завъртане по посока на часовниковата стрелка. (вижте стрелката). Така ще сглобите комплекта.



10 – Хванете комплекта за дъното на флакона. Бавно натиснете буталото на спринцовката докрай, за да прелеете цялото количество разтворител във флакона. Отпуснете буталото, което може да се върне в изходното положение. Това се отнася и за опаковката за титриране.



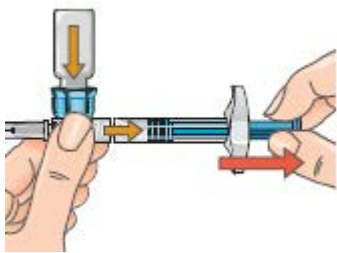
11 – Докато още спринцовката е прикрепена, завъртете внимателно флакона, за да може сухият прах Betaferon да се разтвори напълно.

**Не клатете флакона.**



12 – Внимателно огледайте разтвора. Той трябва да е бистър и в него да не плуват частици. Ако разтворът е с променен цвят или съдържа частици, изхвърлете го и започнете отново и с нов комплект принадлежности. Ако се образува пяна, което става ако флаконът се клати или върти прекалено интензивно, оставете флакона неподвижен до спадането на пяната.

### Г) Изтегляне на разтвора в спринцовката



13 – Ако буталото само се е върнало в изходно положение, отново го натиснете навътре и го задръжте така. За да подготвите инжекцията, обърнете целия комплект надолу, така че флаконът да е отгоре, а капачето да е долу. По този начин разтворът може да влезе в спринцовката.

**Дръжте спринцовката хоризонтално.**

Бавно изтеглете буталото, за да може цялото съдържание на флакона да се прелее в спринцовката.

При използване на опаковката за титриране изтеглете от разтвора **само до маркировката на спринцовката:**

**0,25 ml** за първите три инжекции (дни 1, 3, 5 от лечението), **или**

**0,5 ml** за инжекциите през дни 7, 9, 11 от лечението, **или**

**0,75 ml** за инжекциите през дни 13, 15, 17 от лечението.

**Изхвърлете флакона с остатъците неизползван разтвор.**

От ден 19 инжектирате **пълната доза от 1,0 ml.**

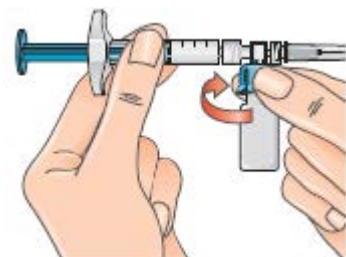


14 – След изтегляне на разтвора обърнете спринцовката така, че иглата да е насочена нагоре. Това позволява на евентуални въздушни мехурчета да изплуват над разтвора.

15 - Отстранете всякакви въздушни мехурчета чрез леко почукване по спринцовката и избутване на буталото до маркировката 1-ml, или до обема, предписан от Вашия лекар.

Ако инжектирате по-малко от 1 ml с опаковката за титриране, възможно е да няма никакви въздушни мехурчета, обаче при прилагане на инжекции с пълната доза е възможно да се появят въздушни мехурчета. Отстранете ги чрез леко почукване по спринцовката и избутване на буталото до съответната маркировка на спринцовката.

Ако заедно с въздушните мехурчета във флакона навлезе прекалено много от разтвора, поставете всичко отново хоризонтално (вижте фиг. 13) и изтеглете буталото малко обратно, за да аспирирате отново разтвора в спринцовката.



16 – След това хванете синия адаптер за флакон заедно с прикрепения на него флакон и ги отделете от спринцовката чрез завъртане и след това отделяне надолу от спринцовката.

**При това отделяне дръжте само за синия адаптер.**

**Оставете спринцовката в хоризонтално положение с флакона надолу.**



Отделянето на флакона и адаптера от спринцовката са необходима стъпка, за да се гарантира, че при инжектирането разтворът ще мине през иглата.

17 – Изхвърлете флакона и остатъците неизползван разтвор в контейнера за отпадъци.

18 – Вече сте готови да инжектирате.

Ако по някаква причина не можете веднага да инжектирате Betaferon, можете да съхранявате приготвения разтвор в спринцовката в хладилник за не повече от 3 часа. Не замразявайте разтвора и не чакайте по-дълго от 3 часа за инжектирането. Ако са минали повече от 3 часа, изхвърлете приготвения разтвор на Betaferon и пригответе нова инжекция. Стоплете разтвора в дланите си преди инжектиране, за да избегнете болка.

## Д) Инжектиране

1 – Изберете област за инжектирането (вижте съветите в началото и диаграмите в края на настоящото приложение) и я отбележете във Вашата карта.



2 – Използвайте тампон, напоен със спирт, за да почистите кожата на мястото за инжектиране; оставете го да изсъхне. Изхвърлете тампона.

Използвайте подходящ дезинфектант за почистване на кожата.



3 – Свалете капачето на иглата чрез изтегляне, а не чрез въртене.



4 - Леко захванете кожата около дезинфектираното място за инжектиране (за да може малко да я повдигнете).

5 – Държейки спринцовката като молив или като стреличка, забийте иглата под ъгъл 90° с бързо, рязко движение. Внимание: Betaferon може да се прилага и с автоинжектор.

6 - Инжектирайте лекарството като натискате бавно и равномерно буталото. (Натиснете буталото до пълното изпразване на спринцовката).

7- Изхвърлете спринцовката в контейнера за отпадъци.

## **Е) Бърз преглед на процеса**

- Извадете необходимите пособия за една инжекция
- Свържете адаптера за флакон към флакона
- Свържете спринцовката към адаптера за флакон
- Натиснете буталото на спринцовката, за да прехвърлите цялото количество разтворител във флакона
- Обърнете спринцовката обратно и изтеглете предписаното количество разтвор
- Отстранете флакона от спринцовката - вече сте готови да инжектирате.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Инжекцията трябва да се постави незабавно след приготвяне на разтвора (ако инжектирането се забави, поставете разтвора в хладилник и го инжектирайте в рамките на 3 часа). Не го замразявайте.

## **ЧАСТ II: ПРОМЯНА НА МЕСТАТА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ**

Необходимо е да избирате ново място за всяка инжекция, за да се даде възможност мястото да се възстанови и да се предотврати инфектиране. В първата част на това приложение са дадени съвети за избора на зони. Добре е да знаете къде ще си поставите инжекцията преди да пригответе спринцовката. Схемата, показана в диаграмата по-долу, ще Ви помогне правилно да избирате различни места за инжектиране. Например, поставете си първата инжекция в дясната страна на корема, за втората инжекция изберете лявата му страна, след това за третата инжекция се прехвърлете на дясното бедро и така нататък, докато не използвате всички подходящи места по тялото за поставяне на инжекции. Записвайте си къде и кога сте си поставили инжекция за последен път. Може да правите това като си отбелязвате мястото за поставяне на инжекцията върху приложената карта .

Като следвате тази схема, ще се върнете към първата област, в която сте поставяли инжекция (например дясната страна на корема), след 8 инжекции (16 дни). Това се нарича ротационен цикъл. На нашата примерна схема всяка област е разделена на 6 отделни полета за инжектиране – ляво и дясно горни, средни и долни полета. Така местата за инжектиране стават общо 48. Ако в края на ротационния цикъл отново достигнете до същата област, изберете най-отдалеченото поле в нея. Ако някоя област се възпали/разрани, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинската сестра за да изберете други места за инжектиране.

### Ротационна схема:

Съветваме Ви да си записвате датите и местата на инжектиране, за да Ви бъде по-лесно да ги редувате правилно. Можете да използвате следната ротационна схема.

Минете последователно през всеки ротационен цикъл. Всеки цикъл е от 8 инжекции (16 дена), като последователно се минават областите от 1 до 8. Спазвайки тази последователност, ще дадете възможност на всяка област за инжектиране да се възстанови напълно преди следващата инжекция.

**Ротационен цикъл 1:** Горно ляво поле от всяка област

**Ротационен цикъл 2:** Долно дясно поле от всяка област

**Ротационен цикъл 3:** Средно ляво поле от всяка област

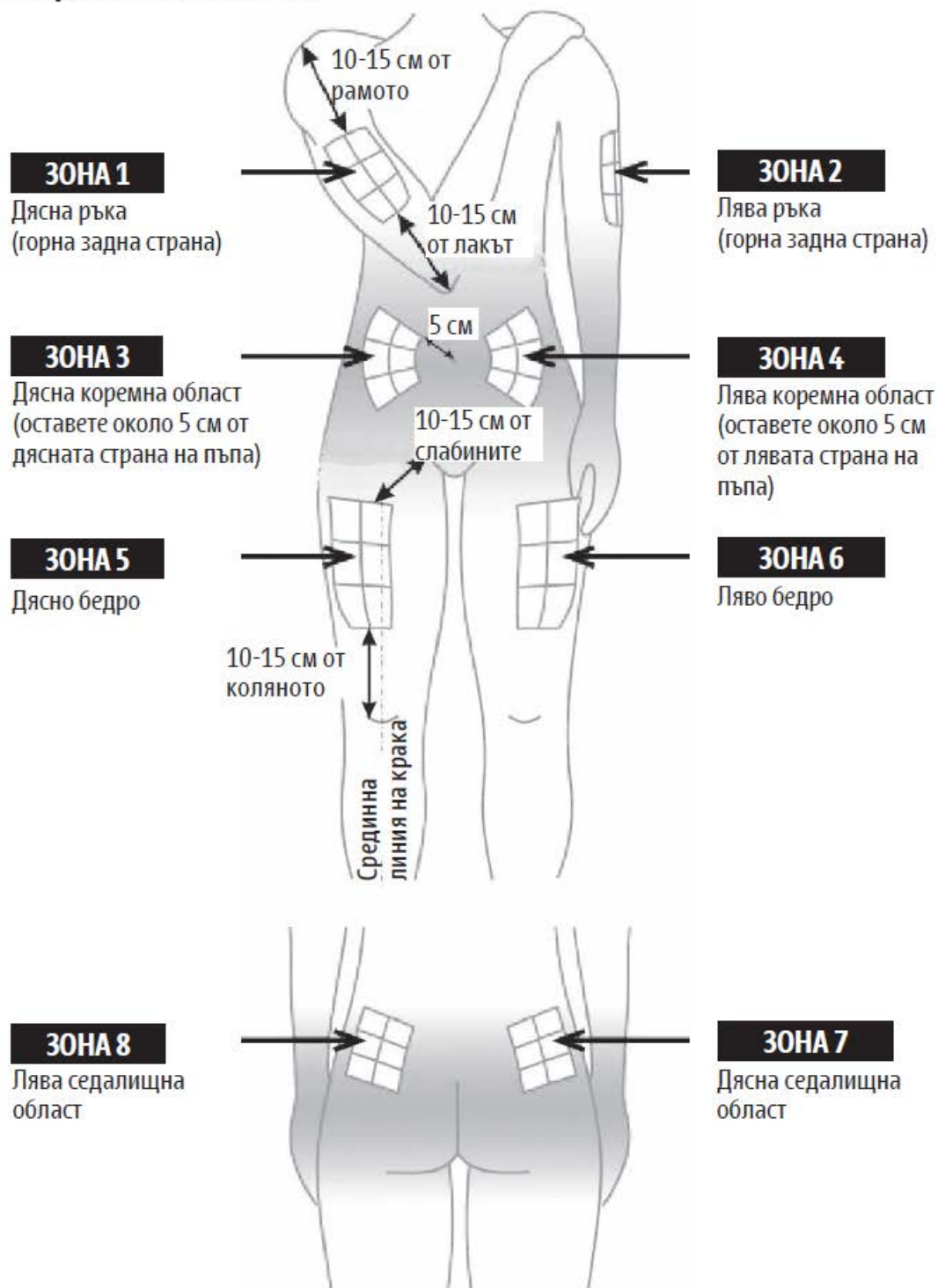
**Ротационен цикъл 4** Горно дясно поле от всяка област

**Ротационен цикъл 5:** Долно ляво поле от всяка област

**Ротационен цикъл 6:** Средно дясно поле от всяка област



## РОТАЦИОННА СХЕМА:





### **ЧАСТ III: ВЕТАФЕРОН КАРТА ЗА ОТБЕЛЯЗВАНЕ НА ПРИЛОЖЕНИТЕ ИНЖЕКЦИИ**

#### **Упътване за отбелязване на датите и местата на инжектиране**

- Изберете място за първата инжекция
- Почистете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете го да изсъхне.
- След инжектирането отбележете използваното място и датата в таблицата в картата (вижте примера: “Отбелязване на датите и местата на инжектиране”).

**ПРИМЕРЕН ДНЕВНИК НА ЛЕЧЕНИЕТО:**

**Начин на записване на деня и мястото на приложение**

**Дясна ръка**

04/12	
	20/12

**Лява ръка**

06/12	

**Дясна коремна област**

08/12	

**Лява коремна област**

10/12	

**Дясно бедро**

12/12	

**Ляво бедро**

14/12	

**Лява седалищна област**

18/12	

**Дясна седалищна област**

16/12	

10-15 см от рамото

10-15 см от лакът

5 см

10-15 см от слабините

10-15 см от коляното

Срединна линия на крака

## **Отделно приложение: ВЪВЕЖДАЩА ЛИСТОВКА ЗА ОПАКОВКАТА ЗА ТИТРИРАНЕ**

Вашият лекар Ви е предписал Betaferon за лечение на Вашето заболяване от МС. В началото ще понесете Betaferon най-добре, ако започнете с малка доза и постепенно я повишавате до достигане на пълната стандартна доза (вижте първата част на листовката към опаковката, точка 3. “Как да използвате Betaferon”). Спринцовките от тази опаковка за титриране са маркирани съответно с подходящите дози (0,25; 0,5; 0,75 или 1,0 ml).

### **► Проверка на съдържанието на комплекта**

В опаковка за титриране Betaferon ще откриете 4 тройни опаковки, маркирани с различни цветове и номера, всяка от тях съдържаща:

- 3 флакона Betaferon (с прах за инжекционен разтвор)
- 3 предварително напълнени спринцовки с разтворител за праха Betaferon (разтвор на натриев хлорид 5,4 mg/ml (0,54% w/v))
- 3 адаптера за флакон с предварително поставена игла
- 6 алкохолни тампона за почистване на кожата и флаконите

Всяка от тройните опаковки съдържа спринцовките, необходими Ви за приготвяне на всяка доза. Спринцовките имат специални маркировки за тази доза. Моля следвайте точно дадените по-долу инструкции за употреба. За всяка стъпка от процеса на титриране използвайте цялото количество разтворител за разварянето на праха Betaferon, след това изтеглете в спринцовката желаното количество.

Започнете от **жълтата тройна опаковка**, която ясно е обозначена с “**1**” в горната дясна страна на кутията.

Първата тройна опаковка се използва за лечението през дни 1, 3 и 5.

Тя съдържа специално маркирани с **0,25 ml** спринцовки. Това ще Ви помогне да инжектирате само необходимата доза.

След края на жълтата опаковка започнете да използвате **червената тройна опаковка**, която ясно е обозначена с “**2**” в горната дясна страна на кутията.

Тази втора тройна опаковка се използва за лечението през дни 7, 9 и 11.

Тя съдържа специално маркирани с **0,50 ml** спринцовки. Това ще Ви помогне да инжектирате само необходимата доза.

След края на червената опаковка започнете да използвате **зелената тройна опаковка**, която ясно е обозначена с “**3**” в горната дясна страна на кутията.

Тази трета тройна опаковка се използва за лечението през дни 13, 15 и 17.

Тя съдържа специално маркирани с **0,75 ml** спринцовки. Това ще Ви помогне да инжектирате само необходимата доза.

След края на зелената опаковка започнете да използвате **синята тройна опаковка**, която ясно е обозначена с “**4**” в горната дясна страна на кутията. Тази последна тройна опаковка се използва за лечението през дни 19, 21 и 23.

Тя съдържа спринцовки с маркировки **0,25, 0,5, 0,75 и 1,0 ml**. С тройна опаковка “**4**” можете да инжектирате пълната доза 1,0 ml.

За инструкции относно това как да приготвите и използвате праха Betaferon, моля вижте точка 3. “Как да използвате Betaferon” в първата част на листовката към опаковката и приложението “Процедура на самоинжектиране” във втората част на листовката към опаковката.

Допълнително ще Ви е необходим и контейнер за отпадъци за използваните спринцовки и игли.