

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Betaferon<sup>®</sup>, 250 mikrograma/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
INN: interferon beta-1b

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedan mL rekonstituisanog rastvora sadrži 250 mikrograma (8,0 miliona i.j.) rekombinantnog interferona beta -1b\*.

\*proizveden genetskim inženjeringom iz sojeva *Escherichia coli*

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju .

Izgled:

prašak: beli kolač

rastvarač: bistar, bezbojan rastvor bez mehaničkih onečišćenja

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Betaferon je indikovano za lečenje

- pacijenata sa pojedinačnim procesom demijelinizacije sa aktivnim zapaljenjskim procesom, ako je on dovoljno težak da zahteva lečenje intravenskim kortikosteroidima, kada su isključene alternativne dijagnoze i ako je ustanovljeno da postoji visok rizik za razvoj klinički definitivne multiple skleroze (videti odeljak 5.1),
- pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom i dva ili više relapsa tokom poslednje dve godine,
- pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom sa aktivnim oboljenjem, čiji su dokaz relapsi.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Betaferon treba početi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju ove bolesti.

##### Doziranje

###### *Odrasli*

Preporučena doza leka Betaferon je 250 mikrograma (8,0 miliona i.j.), koja se nalazi u 1 mL rekonstituisanog rastvora (videti odeljak 6.6), koji se daje kao supkutana injekcija svakog drugog dana.

###### *Pedijatrijska populacija*

Nisu sprovedena formalna klinička ili farmakokinetička ispitivanja kod dece ili adolescenata.

Međutim, publikovani podaci, kojih nema mnogo, ukazuju da je bezbednosni profil kod adolescenata uzrasta od 12 do 16 godina, koji su primali lek Betaferon 250 mikrograma subkutano svakog drugog dana, sličan bezbednosnom profilu kod odraslih. Nema podataka o primeni leka Betaferon kod dece mlađe od 12 godina i zato lek Betaferon ne treba koristiti u tom uzrastu.

Generalno, na početku lečenja se preporučuje titracija doze.

Terapiju treba početi dozom od 62,5 mikrograma (0,25 mL), subkutano, svakog drugog dana, uz postepeno povećanje do doze od 250 mikrograma (1,0 mL) svakog drugog dana (videti Tabelu A). Period titracije se može prilagoditi ukoliko se pojavi bilo koja značajna neželjena reakcija. Radi postizanja adekvatne efikasnosti, treba dostići dozu od 250 mikrograma (1,0 mL) svakog drugog dana.

Tabela A: Raspored za titraciju doze\*

Dan lečenja	Doza	Zapremina
1, 3, 5	62,5 mikrograma	0,25 mL
7, 9, 11	125 mikrograma	0,5 mL
13, 15, 17	187,5 mikrograma	0,75 mL
≥ 19	250 mikrograma	1,0 mL

\* Period titracije se može prilagoditi ukoliko se pojavi bilo koja značajna neželjena reakcija.

Nije u potpunosti razjašnjeno koja je optimalna doza.

U ovom trenutku, nije poznato koliko dugo pacijenta treba lečiti. Postoje podaci dobijeni tokom praćenja pacijenata sa relapsno-remitentnom MS pod kontrolisanim kliničkim uslovima za period od 5 godina i kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom MS za period od 3 godine. Efikasnost terapije za relapsno-remitentnu MS je dokazana za prve dve godine terapije. Dostupni podaci za sledeće tri godine su konzistentni sa efikasnošću lečenja lekom Betaferon u čitavom periodu.

Kod pacijenata sa pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu, progresija do klinički jasne multiple skleroze je značajno odložena tokom perioda od 5 godina.

Lečenje se ne preporučuje kod pacijenta sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom koji su imali manje od 2 relapsa u prethodne 2 godine ili kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom koji nisu imali aktivno oboljenje tokom prethodne 2 godine.

Ako pacijent ne reaguje na lečenje, na primer ako postoji stalna progresija EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) tokom 6 meseci ili je, i pored terapije lekom Betaferon, potrebno lečenje sa najmanje 3 ciklusa ACTH ili kortikosteroida tokom perioda od godinu dana, terapiju treba prekinuti.

#### Način primene

Subkutana injekcija.

Za uputstvo za rekonstituciju leka pre primene videti odeljak 6.6.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta, humani albumin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa dijagnostikovanom teškom depresijom i/ili suicidalnim idejama (videti odeljke 4.4 i 4.8).
- Pacijenti sa dekompenzovanim oboljenjem jetre (videti odeljke 4.4, 4.5, 4.8).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

##### Poremećaji imunskog sistema

Primena citokina kod pacijenata kod kojih već postoji monoklonska gamopatija je povezivana sa razvojem sindroma sistemske eksudacije kapilara (*systemic capillary leak syndrome*) sa simptomima sličnim šoku i smrtnim ishodom.

### Gastrointestinalni poremećaji

U retkim slučajevima, tokom primene leka Betaferon zabeležena je pojava pankreatitisa, često povezanog sa hipertrigliceridemijom.

### Poremećaji nervnog sistema

Lek Betaferon se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju ili su imali depresivne poremećaje, naročito kod onih sa ranijim suicidalnim idejama (videti odeljak 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje češće javljaju kod pacijenata sa multiplom sklerozom i povezane su sa primenom interferona. Pacijentima koji su na terapiji lekom Betaferon treba savetovati da lekaru koji im je propisao lek odmah prijave sve simptome depresije i/ili suicidalne ideje. Pacijente koji pokazuju znakove depresije treba pažljivo pratiti tokom terapije lekom Betaferon i adekvatno ih lečiti. Trebalo bi razmotriti prekid terapije lekom Betaferon (videti takođe odeljke 4.3 i 4.8).

Betaferon treba primenjivati s oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju epileptične napade, kod onih koji su na terapiji antiepilepticima, naročito ako epilepsija nije adekvatno kontrolisana antiepilepticima (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Ovaj lek sadrži humani albumin, i zato postoji potencijalni rizik prenosa virusnih bolesti. Ne može se isključiti rizik prenosa Creutzfeld-Jacob oboljenja (CJD).

### Laboratorijski testovi

Redovni funkcionalni testovi tireoidne žlezde se preporučuju kod pacijenata koji su imali problema sa funkcijom štitaste žlezde ili ukoliko je indikovano na osnovu kliničke slike.

Pored onih laboratorijskih testova koji se standardno rade kod pacijenata sa multiplom sklerozom, potrebno je pre početka lečenja i u redovnim intervalima nakon uvođenja terapije lekom Betaferon, a zatim periodično u odsustvu kliničkih simptoma, uraditi i celokupnu krvnu sliku, leukocitarnu formulu, broj trombocita i biohemijske testove krvi, uključujući funkcionalne testove jetre (npr. AST (SGOT), ALT (SGPT) i  $\gamma$ -GT).

Kod pacijenata koji imaju anemiju, trombocitopeniju, leukopenije (pojedinačno ili u bilo kojoj kombinaciji), potrebno je intenzivnije praćenje kompletne krvne slike, uz diferencijalnu leukocitarnu formulu i broj trombocita. Pacijente kod kojih se javi neutropenija treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave groznice ili infekcije. Bilo je izveštaja o trombocitopeniji, sa velikim padom broja trombocita.

### Hepatobilijarni poremećaji

Tokom kliničkih ispitivanja, se veoma često javljalo, u većini slučajeva blago i prolazno, asimptomatsko povećanje transaminaza u serumu kod pacijenata lečenih lekom Betaferon. Kao i kod primene drugih beta interferona, teška oštećenja jetre, uključujući slučajeve insuficijencije jetre, prijavljivana su retko kod pacijenata koji su primali lek Betaferon. Najozbiljniji događaji često su se javljali kod pacijenata lečenih drugim lekovima ili supstancama za koje se zna da su povezane sa hepatotoksičnošću ili kad su prisustna komorbidna medicinska stanja (npr. metastazirajuće maligno oboljenje, jaka infekcija i sepsa, alkoholizam).

Kod pacijenata bi trebalo pratiti znakove oštećenja funkcije jetre. Pojava povećanja vrednosti transaminaza u serumu ukazuje da treba izvršiti pažljivo praćenje i ispitivanje. Prekid lečenja lekom Betaferon treba razmotriti ako vrednosti transaminaza značajno porastu ili ako su povezani sa kliničkim simptomima poput žutice. U odsustvu kliničkih dokaza oštećenja funkcije jetre i nakon normalizacije enzima jetre, može se razmotriti ponovno uvođenje terapije uz odgovarajuće praćenje funkcija jetre.

### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Prilikom primene interferona beta kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega potreban je oprez i stalno praćenje stanja pacijenta.

### Nefrotski sindrom

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta zabeleženi su slučajevi nefrotskog sindroma, sa različitim oblicima nefropatija, uključujući fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS) koja može dovesti do kolapsa, lipidnu nefrozu (MCD - *minimal change disease*), membranoproliferativni

glomerulonefritis (MPGN) i membranoznu glomerulopatiju (MGN). Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim vremenskim intervalima u toku terapije i mogu se javiti i nakon nekoliko godina primene interferona beta. Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma (npr. edem, proteinurija i smanjenje funkcije bubrega), naročito kod pacijenata koju su pod povećanim rizikom za nastanak bubrežnih poremećaja. Neophodno je odmah započeti terapiju nefrotskog sindroma i razmotriti prekid terapije lekom Betaferon.

#### Kardiološki poremećaji

Lek Betaferon treba koristiti sa oprezom kod pacijenata kod kojih već postoje kardiološki poremećaji. Pacijente kod kojih već postoje značajna srčana oboljenja, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, oboljenja koronarnih arterija ili aritmije, treba pažljivo pratiti, jer postoji mogućnost da dođe do pogoršanja njihovog kliničkog stanja, naročito prilikom započinjanja terapije lekom Betaferon.

Iako Betaferon nema poznate direktne toksične uticaje na srce, simptomi sindroma sličnom gripu kod beta interferona se mogu pokazati kao izvor stresa kod pacijenata kod kojih već postoji značajno oboljenje srca. Tokom postmarketinškog perioda veoma retko su prijavljivani izveštaji o pogoršanju kardiološkog statusa kod pacijenata kod kojih je već postojalo značajno srčano oboljenje, a što je privremeno bilo povezano sa početkom terapije lekom Betaferon.

Prijavljeni su retki slučajevi kardiomiopatije. Ako se to desi i ako se sumnja na vezu sa lekom Betaferon, lečenje treba prekinuti.

#### Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta, zabeleženi su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se manifestuje kao trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) ili hemolitički uremijski sindrom (HUS), uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim fazama lečenja i mogu da se pojave u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko godina nakon početka primene interferona beta. Rana klinička slika uključuje trombocitopeniju, pojavu hipertenzije, povišenu telesnu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija, pareza) i poremećaj funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povišenu serumsku laktat-dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i *shistocite* (fragmenti eritrocita) u krvnom razmazu. Stoga, ako se uoče klinički simptomi TMA, preporuka je da se urade dodatni testovi za određivanje nivoa trombocita, serumske LDH, razmaz krvi i ispitivanje funkcije bubrega. Ukoliko se dijagnostikuje TMA, potrebno je bez odlaganja započeti lečenje (razmotriti izmenu plazme) i preporuka je da se odmah prekine terapija lekom Betaferon.

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Mogu se javiti ozbiljne reakcije preosetljivosti (retke, ali teške akutne reakcije kao što je bronhospazam, anafilaksa i urtikarija). Ako su reakcije ozbiljne, terapiju lekom Betaferon treba prekinuti i primeniti odogovarajuću medicinsku intervenciju.

Prijavljena je nekroza na mestu ubrizgavanja kod pacijenata koji su primali lek Betaferon (videti odeljak 4.8). Ona može biti obimna i može da zahvati ovojnicu mišića kao i masno tkivo, tako da može da dovede do stvaranja ožiljka. Povremeno je potrebno da se uradi hirurško uklanjanje oštećenog tkiva (*engl. debridement*), a ređe i presađivanje kože, i zarastanje može da traje i do 6 meseci.

Ako se kod pacijenta javi bilo kakvo pucanje kože, koje može biti udruženo sa otokom ili curenjem tečnosti sa mesta ubrizgavanja injekcije, pacijenta treba posavetovati da se konsultuje sa svojim lekarom pre nego što nastavi sa injekcijama leka Betaferon.

Ako kod pacijenta postoji više lezija, terapiju lekom Betaferon treba prekinuti do zarastanja oštećenja. Pacijenti sa samo jednom lezijom mogu da nastave da uzimaju lek Betaferon pod uslovom da nekroza nije previše raširena, jer je kod nekih pacijenata došlo do zarastanja nekroze na mestu ubrizgavanja dok su bili na terapiji lekom Betaferon.

Da bi se rizik od pojave nekroze na mestu ubrizgavanja sveo na minimum, pacijentima treba savetovati da:

- primenjuju aseptičnu tehniku ubrizgavanja injekcije,
- menjaju mesto primene injekcije pri svakoj dozi.

Pojava reakcija na mestu ubrizgavanja injekcije se može smanjiti upotrebom autoinjektora. U pivotalnoj studiji kod pacijenata sa samo jednim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu, autoinjektor je korišćen kod većine pacijenata. Reakcije, kao i nekroze na mestu ubrizgavanja su bile ređe u ovoj studiji nego u drugim pivotalnim studijama.

Kod pacijenta treba periodično proveravati proceduru za samostalno ubrizgavanje, naročito ako su se javile reakcije na mestu primene.

#### Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost za pojavu imunogenosti. Uzorci seruma u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima su prikupljeni svaka 3 meseca radi praćenja razvoja antitela na lek Betaferon.

U različitim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima relapsno-remitentne multiple skleroze i sekundarne progresivne multiple skleroze, kod između 23 % i 41% pacijenata se pojavila aktivnost neutralizacije interferona beta-1b u serumu koju su potvrdila najmanje dva pozitivna titra u nizu; od tih pacijenata, između 43 % i 55 % je prešlo u stabilan na antitela negativan status (zasnovano na dva negativna titra u nizu) tokom perioda posmatranja u datoj studiji.

Razvoj aktivnosti neutralizacije u ovim studijama je povezan sa smanjenjem kliničke efikasnosti samo u odnosu na aktivnost kod relapsa. Neke analize ukazuju da bi ovaj efekat mogao biti veći kod pacijenata sa višim nivoima titra aktivnosti neutralizacije.

U studiji na pacijentima sa pojedinačnim kliničkim događajem koji ukazuje na multiplu sklerozu, neutralizujuća aktivnost merena svakih 6 meseci je uočena najmanje jednom kod 32% (89) pacijenata koji su odmah lečeni lekom Betaferon; od njih, 60% (53) je povratilo negativni status zasnovano na poslednjoj dostupnoj proceni u toku perioda od 5 godina. Unutar ovog perioda, razvoj neutralizujuće aktivnosti je bio povezan sa značajnim povećanjem novih aktivnih lezija i obima T2 lezija pri snimanju magnetnom rezonancom. Međutim, činilo se da to nije bilo povezano sa smanjenjem kliničke efikasnosti (kada se radi o vremenu do klinički dijagnostikovane multiple skleroze (CDMS), vremenu do potvrđene EDSS progresije i stepena relapsa).

Sa razvojem aktivnosti neutralizacije nisu bili povezani novi neželjeni događaji.

*In vitro* je pokazano da Betaferon unakrsno reaguje sa prirodnim interferonom beta. Međutim, ovo nije ispitano *in vivo* i klinički značaj nije ustanovljen.

Postoje malobrojni i neuverljivi podaci na pacijentima kod kojih se razvila aktivnost neutralizacije, a koji su završili terapiju lekom Betaferon.

Odluka da se lečenje nastavi ili prekine treba da se zasniva na svim aspektima statusa bolesti pacijenta, a ne samo na statusu aktivnosti neutralizacije.

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po mililitru, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene studije interakcija.

Efekat primene 250 mikrograma (8,0 miliona i.j.) leka Betaferon svakog drugog dana na metabolizam drugih lekova kod pacijenata sa multiplom sklerozom nije poznat. Pacijenti koji su primali Betaferon su dobro podnosili lečenje relapsa kortikosteroidima ili ACTH tokom perioda do 28 dana.

Usled nedostatka kliničkog iskustva kod pacijenata sa multiplom sklerozom, primena leka Betaferon zajedno sa imunomodulatorima, izuzev kortikosteroida ili ACTH, se ne preporučuje.

Zabeleženo je da interferoni smanjuju aktivnost enzima koji zavise od hepatskog citohroma P450 kod ljudi i životinja. Treba biti oprezan kada se Betaferon primenjuje u kombinaciji sa lekovima koji imaju mali terapijski indeks i čiji klirens u velikoj meri zavisi od hepatskog citohrom P450 sistema, npr. antiepilepticima. Treba biti posebno oprezan kada se paralelno daju drugi lekovi koji deluju na hematopoezni sistem.

Nisu rađene studije interakcije sa antiepilepticima.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Veliki broj podataka (preko 1000 ishoda trudnoća) iz interferon beta registara, nacionalnih registara i postmarketinškog praćenja leka ne ukazuju na postojanje rizika od razvoja teških kongenitalnih anomalija, ukoliko je pacijentkinja izložena leku u periodu pre začeća ili tokom prvog trimestra trudnoće. Međutim, dužina izlaganja leku u toku prvog tromesečja trudnoće ne može biti sa sigurnošću utvrđena, jer su podaci prikupljeni u periodu kada je primena interferona beta smatrana kontraindikovanom u toku trudnoće, te se očekuje da je i terapija lekom bila prekinuta čim se otkrije/potvrdi trudnoća. Iskustvo sa izloženošću tokom drugog i trećeg trimestra je veoma ograničeno.

Na osnovu podataka iz ispitivanja na životinjama (videti odeljak 5.3.), postoji mogućnost povećanog rizika za spontane pobačaje. Rizik od spontanog pobačaja kod trudnica izloženih leku interferon beta ne može biti adekvatno procenjen na osnovu trenutno dostupnih podataka, ali do sada dostupni podaci ne ukazuju na povećani rizik.

Ukoliko klinička slika zahteva, može se razmotriti upotreba interferona beta tokom trudnoće.

##### Dojenje

Ograničeni dostupni podaci o prelasku interferona beta u majčino mleko, zajedno sa hemijsko/fiziološkim karakteristikama interferona beta, ukazuju da je količina interferona beta koji se izučuje u majčino mleko zanemarljivo mala. Ne očekuju se štetna dejstva na odojčad/novorodjenčad.

Lek Betaferon se može primenjivati tokom dojenja.

##### Plodnost

Ispitivanja o uticaju na plodnost nisu sprovedena. (videti odeljak 5.3.).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu rađene studije koje bi ispitale efekte na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Kod osetljivih pacijenata neželjeni događaji u vezi sa centralnim nervnim sistemom i primenom leka Betaferon mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije su česte na početku lečenja, ali se obično povlače sa daljim lečenjem. Najčešće uočene neželjene reakcije su kompleks simptoma sličnih gripu (groznica, drhtavica, artralgija, osećaj slabosti, znojenje, glavobolja ili mialgija), koje mogu biti uglavnom posledica farmakoloških dejstava leka, i reakcije na mestu primene. Reakcije na mestu primene su se često javljale nakon primene leka Betaferon. Crvenilo, otok, promena boje, zapaljenje, bol, preosetljivost, nekroza i nespecifične reakcije su u značajnoj meri povezane sa lečenjem lekom Betaferon 250 mikrograma (8 miliona i.j.).

Generalno, preporučuje se titracija doze na početku lečenja da bi se poboljšalo podnošenje leka Betaferon (videti odeljak 4.2). Simptomi slični gripu se takođe mogu smanjiti primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Učestalost pojave reakcija na mestu primena se može smanjiti korišćenjem autoinjektora.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Spisak sledećih neželjenih događaja se zasniva na izveštajima kliničkih ispitivanja (Tabela 1, Neželjeni događaji i abnormalni laboratorijski nalazi) i iz postmarketinškog praćenja (Tabele 2, Učestalost prijava zasnovana na spontanom izveštavanju o neželjenim reakcijama na lek uz klasifikaciju na veoma česte  $\geq 1/10$ , česte  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , povremene  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , retke  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ , veoma retke  $< 1/10000$ ) pri primeni leka Betaferon. Iskustva sa lekom Betaferon kod pacijenata sa MS je ograničeno, i shodno tome oni neželjeni događaji koji se javljaju veoma retko možda još nisu zabeleženi.

Tabela 1: Neželjeni događaji i abnormalni laboratorijski nalazi sa učestalošću  $\geq 10\%$  i odgovarajući procenti kod placeba; značajno povezana neželjena dejstva  $< 10\%$  na osnovu izveštaja iz kliničkih studija

Klasifikacija sistema organa	Pojedinačni događaj koji ukazuje na multiplu sklerozu (BENEFIT) <sup>#</sup>	Sekundarna progresivna multipla skleroza (Evropska studija)	Sekundarna progresivna multipla skleroza (Severno-američka studija)	Relapsno-remitentna multipla skleroza
Neželjeno dejstvo i abnormalni laboratorijski nalazi	Betaferon 250 mikrograma (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrograma (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrograma (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrograma (placebo) n=124 (n=123)
<b>Infekcije i infestacije</b>				
Infekcija	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Apsces	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>				
Pad broja limfocita ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>x ^ Δ °</sup>	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Pad apsolutnog broja neutrofila ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>x ^ Δ * °</sup>	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Pad broja belih krvnih zrnaca ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>x ^ Δ * °</sup>	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Limfadenopatija	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>				
Snižena koncentracija glukoze u krvi ( $< 55 \text{ mg/dL}$ ) <sup>x</sup>	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				
Depresija	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anksioznost	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>				
Glavobolja <sup>Δ</sup>	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Vrtoglavica	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Nesanica	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migrena	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestezija	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Poremećaji oka</b>				
Konjunktivitis	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Poremećaji vida <sup>Δ</sup>	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)

<b>Poremećaji uha i labirinta</b>				
Bol u uhu	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Kardiološki poremećaji</b>				
Palpitacija *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Vaskularni poremećaji</b>				
Vazodilatacija	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hipertenzija °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				
Infekcija gornjeg respiratornog trakta	18% (19%)	3% (2%)		
Sinuzitis	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Pojačan kašalj	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dispnea *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				
Dijareja	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Konstipacija	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Mučnina	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48 (49%)
Povraćanje ^	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Bol u abdomenu °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				
Povećane vrednosti alanin aminotransferaza (SGPT> 5 puta osnova) x ^ * °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Povećana vrednost aspartat aminotransferaza (SGOT > 5 puta osnova) x ^ * °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>				
Poremećaj kože	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Osip ^ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				
Hipertonija °	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Mijalgija * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Mijastenija	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Bol u leđima	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Bol u ekstremitetu	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>				
Retencija urina	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Pozitivan urinarni protein (> 1+) x	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Učestalo mokrenje	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Urinarna inkontinencija	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Hitnost mokrenja	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>				
Dismenoreja	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Menstrualni poremećaji *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metroragija	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencija	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>				
Reakcije na mestu davanja injekcije (razne) ^ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nekroza na mestu injekcije * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Simptomi slični gripu & ^ * °	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Groznica ^ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Bol	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)



Bol u grudima °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Periferni edem	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Astenija *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Drhtavica ^ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Znojenje *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Osećaj slabosti*	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

<sup>x</sup> Abnormalni laboratorijski nalazi

<sup>^</sup> U značajnoj meri povezano sa lečenjem lekom Betaferon za pacijente kod kojih postoji prvi događaj koji ukazuje na MS, p < 0,05

\* U značajnoj meri povezano sa lečenjem lekom Betaferon za RRMS, p < 0,05

° U značajnoj meri povezano sa lečenjem lekom Betaferon za SPMS, p < 0,05

§ Reakcije na mestu primene injekcije (različite) obuhvataju sve neželjene događaje koji se javljaju na mestu primene injekcije, tj. sledeće: krvarenje na mestu ubrizgavanja, preosetljivost na mestu ubrizgavanja, zapaljenje na mestu ubrizgavanja, otvrdnuće na mestu ubrizgavanja, nekroza na mestu ubrizgavanja, bol na mestu ubrizgavanja, reakcija na mestu ubrizgavanja, edem na mestu ubrizgavanja i atrofija na mestu ubrizgavanja

& "Kompleks simptoma sličnih gripu" označava sindrom gripa i/ili kombinaciju najmanje dva neželjena događaja od sledećih groznice, drhtavice, mialgije, osećaja slabosti, znojenja.

# Tokom BENEFIT studije praćenja, nisu uočene nikakve promene u poznatom profilu rizika za Betaferon.

Korišćen je najadekvatniji MedDRA termin da se opiše određena reakcija i njeni sinonimi i srodna stanja.

Tabela 2: Stope izveštavanja (veoma često  $\geq 1/10$ , često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , povremeno  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , retko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ , veoma retko  $< 1/10000$ ) zasnovano na spontanim izveštajima o neželjenim reakcijama na lek. Neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog praćenja (poznata frekvencija izračunata na osnovu podataka iz kliničke studije N=1093)

Klasifikacija sistema organa	Veoma često ( $\geq 1/10$ ) <sup>1</sup>	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) <sup>1</sup>	Povremeno ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ) <sup>1</sup>	Retko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ ) <sup>1</sup>	Učestalost nije poznata
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		Anemija	Trombocitopenija	Trombotička mikroangiopatija uključujući i trompcitopenijsku purpuru/hemolitičk i uremijski sindrom. <sup>3</sup>	
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>				Anafilaktičke reakcije	Sindrom sistemske eksudacije kapilara kod pacijenata sa monoklonskom gamopatijom <sup>2</sup>
<b>Endokrinološki poremećaji</b>		Hipotireodizam		Hipertireoidizam, Poremećaj funkcije tireoideje	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		Povećanje telesne težine, Smanjenje telesne težine	Povišeni trigliceridi u krvi	Anoreksija <sup>2</sup>	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Konfuzija	Pokušaj samoubistva (videti odeljak 4.4) Emotivna nestabilnost		

<b>Poremećaji nervnog sistema</b>			Konvulzije		
<b>Kardiološki poremećaji</b>		Tahikardija		Kardiomiopatija <sup>2</sup>	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				Bronhospazam <sup>2</sup>	Plućna arterijska hipertenzija <sup>4</sup>
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>				Pankreatitis	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		Povećana koncentracija bilirubina u krvi	Povećane vrednosti gama-glutamil-transferaza, Hepatitis	Oštećenja jetre (uključujući hepatitis), Insuficijencija jetre <sup>2</sup>	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Urtikarija, Pruritus, Alopecija	Promena boje kože		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog, tkiva</b>	Artralgija				Lekom-izazvan lupus erythematosus
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>			Nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (videti odeljak 4.4.) <sup>2,3</sup>		
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>		Menoragija			

<sup>1</sup> učestalost zasnovana na zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja (veoma često  $\geq 1/10$ , često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , povremeno  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , retko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ , veoma retko  $< 1/10000$ ) zasnovano na spontanim izveštajima o neželjenim reakcijama na lek.

<sup>2</sup> Neželjene reakcije prijavljene samo u toku postmarketinškog praćenja

<sup>3</sup> Klasni efekat za grupu interferon beta lekova (videti odeljak 4.4.)

<sup>4</sup> Klasni efekat za grupu interferona, videti pod Plućna arterijska hipertenzija.

Korišćen je najadekvatniji MedDRA termin da se opiše određena reakcija i njeni sinonimi i srodna stanja. U okviru svakog grupisanja učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem redosledu ozbiljnosti

#### Pulmonarna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su sa lekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim tačkama, uključujući i do nekoliko godina nakon započinjanja terapije interferonom beta.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni stručnjaci treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e.mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Interferon beta-1b je bez pojave ozbiljnih neželjenih događaja koji bi ugrozili vitalne funkcije primenjivan kod odraslih pacijenata obolelih od raka u pojedinačnim dozama čak do 5500 mikrograma (176 miliona i.j.) intravenski tri puta nedeljno.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Imunostimulansi; Interferoni

**ATC šifra:** L03AB08

##### Mehanizam dejstva

Interferoni pripadaju porodici citokina, proteina koji se normalno javljaju u prirodi. Interferoni imaju molekulske mase u rasponu od 15000 do 21000 daltona. Identifikovane su tri glavne klase interferona: alfa, beta i gama. Interferon alfa, interferon beta i interferon gama poseduju biološke aktivnosti koje se preklapaju, a ipak su jasno razdvojene. Aktivnosti interferona beta-1b su specifične za vrstu, pa zato najrelevantnije farmakološke informacije o interferonu beta-1b proističu iz studija na kulturama humanih ćelija ili iz kliničkih ispitivanja na ljudima, *in vivo*.

Pokazalo se da interferon beta-1b poseduje i antivirno i imunoregulatorno dejstvo. Mehanizmi putem kojih interferon beta-1b ostvaruje svoje dejstvo u multiploj sklerozi nisu sasvim razjašnjeni. Međutim, poznato je da su osobine interferona beta-1b, da modifikuje biološki odgovor, posredovane kroz njegove interakcije sa specifičnim ćelijskim receptorima koji se nalaze na površini humanih ćelija. Vezivanje interferona beta-1b za te receptore indukuje ekspresiju većeg broja gena za koje se veruje da su medijatori bioloških aktivnosti interferona beta-1b. Izvestan broj ovih produkata detektovan je u serumu i u ćelijskim frakcijama krvi koja je sakupljena od pacijenata lečenih interferonom beta-1b. Interferon beta-1b smanjuje afinitet za vezivanje i povećava internalizaciju i degradaciju interferon-gama receptora. Interferon beta-1b takođe pojačava supresorsku aktivnost mononuklearnih ćelija periferne krvi.

Nisu sprovedena posebna ispitivanja uticaja leka Betaferon na kardiovaskularni sistem, respiratorni sistem i funkciju endokrinih organa.

##### Efikasnost i bezbednost u kliničkim studijama

###### *RR-MS*

Sprovedeno je jedno kontrolisano kliničko ispitivanje sa lekom Betaferon kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom koji su mogli da hodaju samostalno (EDSS, pre ispitivanja od 0 do 5,5). Kod pacijenata koji su primali Betaferon uočeni su smanjenje učestalosti (30 %) i težina relapsa, kao i broja hospitalizacija usled bolesti. Pored toga i interval bez relapsa je produžen.

Nema dokaza o dejstvu leka Betaferon na trajanje relapsa ili na simptome između relapsa i nije uočen značajan efekat na progresiju bolesti kod relapsno-remitentne multiple skleroze.

###### *SP-MS*

Sprovedena su dva kontrolisana klinička ispitivanja sa lekom Betaferon na ukupno 1657 pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS, pre ispitivanja 3 do 6,5, tj. pacijenti su bili sposobni da hodaju). Pacijenti sa blagom bolešću i oni koji nisu mogli da hodaju nisu ispitivani. Dve studije su pokazale nekonzistentne rezultate za primarni parameter praćenja - vreme do potvrđene progresije bolesti, što predstavlja vreme odlaganja do progresije invaliditeta:

Jedna od dve studije pokazala je statistički značajno odlaganje vremena do progresije invaliditeta (*Hazard ratio* = 0,69, interval pouzdanosti 95% (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , što odgovara smanjenju rizika od 31% zahvaljujući leku Betaferon) i do trenutka kada kolica postaju neophodna (*Hazard ratio* = 0,61, interval pouzdanosti 95% (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , što odgovara smanjenju rizika od 39 % zahvaljujući leku Betaferon) kod pacijenata koji su primali lek Betaferon. Ovaj efekat je trajao i tokom perioda posmatranja (do 33 meseca). Efekat lečenja je postignut kod svih nivoa invaliditeta i nezavisno od aktivnosti relapsa.

U drugoj studiji sa lekom Betaferon, kod sekundarne progresivne multiple skleroze, nije uočeno bilo kakvo odlaganje progresije invaliditeta. Postoje dokazi da su pacijenti uključeni u ovu studiju imali manje aktivnu bolest u odnosu na drugu, gore opisanu studiju, za sekundarnu progresivnu multiplu sklerozu.

U retrospektivnim meta-analizama podataka iz obe studije, pokazano je da je ukupan efekat lečenja statistički značajan ( $p=0,0076$ ; 8 miliona i.j. leka Betaferon u odnosu na sve placebo pacijente).

Retrospektivne analize u podgrupama pacijenata su pokazale da je efekat lečenja na progresiju invaliditeta najizraženiji kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem pre početka lečenja (*Hazard ratio* 0,72, interval pouzdanosti 95 % (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , što odgovara smanjenju rizika od 28 % zahvaljujući leku Betaferon kod pacijenata sa relapsima ili izraženom progresijom EDSS, 8 miliona i.j. leka Betaferon, u odnosu na sve placebo pacijente). U ovim retrospektivnim analizama podgrupa dobijeni su dokazi koji su ukazali da su relapsi i izražena progresija EDSS (EDSS >1 poena ili >0,5 poena za EDSS  $\geq 6$  u prethodne dve godine) mogu pomoći da se identifikuju pacijenti sa aktivnim oboljenjem.

U oba ispitivanja kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom koji su primali Betaferon uočeno je smanjenje učestalosti (30 %) relapsa. Nema dokaza da lek Betaferon utiče na trajanje relapsa.

#### *Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na MS*

Jedno kontrolisano kliničko ispitivanje sa lekom Betaferon je sprovedeno na pacijentima sa samo jednim kliničkim događajem i rezultatima na MRI koje ukazuju na multiplu sklerozu (najmanje dve klinički mirne T2 lezije na MRI). Uključeni su pacijenti sa monofokalnim ili multifokalnim razvojem bolesti (tj. pacijenti sa kliničkim dokazom postojanja jedne, odnosno najmanje dve lezije, na centralnom nervnom sistemu). Takođe, morala je biti isključena bilo koja druga bolest, osim multiple skleroze, kojom bi se bolje mogli objasniti znakovi i simptomi kod pacijenata. Ova studija se sastojala iz dve faze, placebo kontrolisane faze i unapred planirane faze praćenja. Placebom kontrolisana faza je trajala dve godine ili sve dok pacijent nije razvio klinički jasnu multiplu sklerozu (CDMS), šta god se prvo dogodilo. Posle placebo kontrolisane faze, pacijenti su uključeni u prethodno planiranu fazu praćenja, sa lekom Betaferon, radi procene efekta inicijalnog lečenja u odnosu na odloženi početak lečenja lekom Betaferon, pri čemu su pacijenti koji se porede inicijalno randomizovani na grupu koja prima lek Betaferon (“odmah lečena grupa”) i grupi koja dobija placebo (“odloženo lečena grupa”). I istraživači i pacijenti su bili “slepi” za inicijalnu randomizaciju.

*Tabela 3. Primarni rezultati efikasnosti za studiju BENEFIT i studiju praćenje BENEFIT*

	Rezultati posle 2 godine Placebom kontrolisana faza		Rezultati posle 3 godine Otvoreno praćenje		Rezultati posle 5 godina Otvoreno praćenje	
	Betaferon 250 mikrograma  n=292	Placebo  N=176	Inicijalno Betaferon 250 mikrograma n=292	Odloženo Betaferon 250 mikrograma n=176	Inicijalno Betaferon n 250 mikrograma n=292	Odloženo Betaferon 250 mikrograma n=176
Broj pacijenata koji su završili fazu ispitivanja	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)

<b>Primarni parametri praćenja efikasnosti</b>						
<b>Vreme do CDMS</b>						
<b>Kaplan-Meier procene</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%
<b>Smanjenje rizika</b> <b>Hazard ratio sa 95% intervalom pouzdanosti</b> <b>Log-rank test</b>	47% u odnosu na placebo HR=0,53 [0,39, 0,73] p < 0,0001  Lek Betaferon je produžio vreme do CDMS za 363 dana, sa 255 dana u placebo grupi na 618 dana u Betaferon grupi (zasnovano na 25-om percentilu)		41% u odnosu na lek Betaferon odloženo HR=0,59 [0,42, 0,83] p = 0,0011		37% u odnosu na lek Betaferon odloženo HR=0,63 [0,48, 0,83] p = 0,0027	
<b>Vreme do McDonald MS</b>						
<b>Kaplan-Meier procene</b>	69%	85%	Nije bilo primarnog parametra praćenja		Nije bilo primarnog parametra praćenja	
<b>Smanjenje rizika</b> <b>Hazard ratio sa 95% intervalom pouzdanosti</b> <b>Log-rank test</b>	43% u odnosu na placebo HR=0,57 [0,46, 0,71] p < 0,00001					
<b>Vreme do potvrđene EDSS progresije</b>						
<b>Kaplan-Meier procene</b>	Nije bio primarni parametar praćenja		16%	24%	25%	29%
<b>Smanjenje rizika</b> <b>Hazard ratio sa 95% intervalom pouzdanosti</b> <b>Log-rank test</b>			40% u odnosu na lek Betaferon odloženo HR=0,60 [0,39, 0,92] p=0.022		24% u odnosu na lek Betaferon odloženo HR=0,76 [0,52, 1,11] p=0,177	

U placebom kontrolisanoj fazi, lek Betaferon je odložio progresiju od prvog kliničkog događaja do CDMS, što je bilo i statistički i klinički značajno. Značaj efekta lečenja je takođe prikazan i kroz odlaganje progresije do multiple skleroze po *McDonald* kriterijumima (Tabela 3).

Analizom podgrupa u odnosu na bazalne faktore (pre početka studije) pokazano je da je efikasnost u odnosu na progresiju do CDMS postignuta u svim ispitivanim podgrupama. Rizik za progresiju do CDMS tokom prve 2 godine je bio veći kod monofokalnih pacijenata sa najmanje 9 T2 lezija ili gadolinijumom izraženim povećanjima na početnom MRI snimku mozga. Kod multifokalnih pacijenata, rizik od CDMS je bio nezavistan od početnih MRI nalaza, što ukazuje na visok rizik za CDMS zbog diseminovane bolesti. U ovom trenutku ne postoji dobro ustanovljena definicija pacijenata sa visokim rizikom, mada se prema konzervativnijem pristupu prihvata sledeća definicija: najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom skenu i minimum jedna nova T2 ili jedna nova gadolinijem pojačana lezija na skenu tokom praćenja, najmanje 1 mesec posle početnog skena. U svakom slučaju, lečenje treba razmotriti samo za pacijente koji su klasifikovani kao visoko rizični.

Terapija lekom Betaferon je dobro prihvaćena. Na to ukazuje visok procenat pacijenata koju su završili ispitivanje (93% u Betaferon grupi). Da bi se povećala podnošljivost na lek Betaferon, doza je titrirana, i dati

su nesteroidni antiinflamatorni lekovi na početku terapije. Osim toga, većina pacijenata je tokom cele studije koristila autoinjektor.

U otvorenoj fazi praćenja, efekti lečenja na CDMS su i dalje bili očigledni posle 3 i 5 godina (Tabela 3), iako je većina pacijenata iz placebo grupe lečena lekom Betaferon bar od druge godine pa na dalje. Progresija EDSS (potvrđeno povećanje EDSS od najmanje jednog poena u poređenju sa bazalnom vrednošću) je bila niža u grupi koja je i inicijalno lečena lekom Betaferon (Tabela 3, značajan efekat nakon 3 godine, bez značajnog efekta nakon 5 godina). Kod većine pacijenata, u obe ispitivane grupe, nije došlo do progresije invaliditeta tokom perioda od 5 godina. Značajni dokazi o koristi inicijalne terapije na ovaj parametar praćenja efikasnosti nisu dobijeni. Nije uočena bilo kakva korist inicijalne terapije lekom Betaferon na kvalitet života (mereno putem FAMS - Funkcionalna ocena MS: Indeks ishoda lečenja).

*RR-MS, SP-MS i jedan klinički događaj koji ukazuje na MS*

U svim studijama multiple skleroze, pokazano je da je Betaferon efektivan u smanjenju aktivnosti bolesti (akutna inflamacija u centralnom nervnom sistemu i trajna promena tkiva), mereno magnetnom rezonancom (MRI). Odnos između aktivnosti bolesti multiple skleroze merene sa MRI i njenog kliničkog ishoda u ovom trenutku nije u potpunosti razjašnjen.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracije leka Betaferon u serumu su praćeni kod pacijenata i dobrovoljaca pomoću biološkog testa koji nije potpuno specifičan. Maksimalne koncentracije u serumu od oko 40 i.j./mL su utvrđene 1-8 sati nakon subkutane injekcije od 500 mikrograma (16,0 miliona i.j.) interferona beta-1b. Na osnovu raznih studija procenjeno je da je prosečan klirens najviše 30 mLx min<sup>-1</sup>xkg<sup>-1</sup> a poluvreme raspodele najviše 5 sati.

Primena Betaferon injekcija svakog drugog dana ne dovodi do povećanja koncentracije u serumu, i izgleda da se farmakokinetika ne menja tokom terapije.

Apsolutna biološka raspoloživost subkutano primenjenog interferona beta-1b je bila približno 50%.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije akutne toksičnosti nisu sprovedene. Kako glodari ne reaguju na humani interferon beta, studije ispitivanja hronične toksičnosti, pri ponovljenom doziranju, su sprovedene na rezus majmunima. Uočeni su prolazna hipertermija, kao i značajan porast limfocita i značajan pad trombocita i segmentiranih neutrofila.

Dugoročne studije nisu sprovedene. U studijama ispitivanja reproduktivne toksičnosti na rezus majmunima uočena je toksičnost po majku i povećana stopa pobačaja, što je rezultiralo prenatalnim mortalitetom. Kod preživelih životinja nisu uočene bilo kakve malformacije.

Studije ispitivanja uticaja na fertilitet nisu sprovedene. Nije uočen bilo kakav uticaj na estrusni ciklus kod majmuna. Iskustvo sa drugim interferonima ukazuje da postoji potencijal za pojavu poremećaja i muškog i ženskog fertiliteta.

U samo jednoj studiji genotoksičnosti (Ames test), nije uočena bilo kakva mutagena aktivnost. Ispitivanja kancerogenosti nisu sprovedena. Jedno *in vitro* ispitivanje ćelijske transformacije nije ukazalo na postojanje tumorogenog potencijala.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Bočica (koja sadrži prašak za injekciju)

Humani albumin

Manitol

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

Natrijum-hidroksid (*za podešavanje pH vrednosti*)

Rastvarač (rastvor natrijum hlorida 5,4 mg/mL (0,54%))

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj medicinski proizvod se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima osim priloženog rastvarača navedenog pod 6.6.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe praška:

2 godine.

Nakon rekonstitucije, lek odmah upotrebi.

Pripremljen rastvor može da se čuva najduže 3 sata na temperaturi od + 2°C do + 8 °C.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja rastvora nakon rekonstitucije vidite odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje

Unutrašnje pakovanje

Bočica (koja sadrži prašak za injekciju) od bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip I (Ph.Eur.), zapremine 3 mL, sa gumenim čepom (butil) i aluminijskim *flip-off* zatvaračem.

i

za rastvarač (rastvor natrijum hlorida 5,4 mg/mL (0,54%))

napunjeni injekcioni špric od bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip I

(Ph.Eur.), zapremine 2,25 mL sa 1,2mL rastvarača, sa gumenim zatvaračem (elastomer) i gumenim čepom (butil).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 15 pojedinačnih pakovanja, od kojih svako sadrži:

1 bočicu sa praškom,

1 napunjeni injekcioni špric zapremine 2,25 mL sa 1,2 mL rastvarača,

1 adapter za bočicu sa iglom,

2 tuffera natopljena alkoholom

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Priprema rastvora:

Za rastvaranje praška interferon beta-1b za rastvor za injekciju, spojite adapter sa iglom sa bočicom.

Spojite injekcioni špric sa rastvaračem sa bočicom i injicirajte 1,2 mL rastvarača (sterilni rastvor natrijum hlorida 0,54%) u bočicu leka Betaferon. Prašak rastvorite u potpunosti bez trešenja i mućkanja.

Nakon rastvaranja, izvucite 1 mL u špric da ubrizgate 250 mikrograma leka Betaferon.

Za titriranje doze na početku lečenja primenite odgovarajuću zapreminu kako je objašnjeno u odeljku 4.2

Doziranje i način primene.

Pre ubrizgavanja, razdvojite špric sa rastvorom od bočice sa adapterom.

Betaferon može da se daje odgovarajućim autoinjektorom.

### Provera pre ubrizgavanja

Pripremljeni rastvor pregledajte vizuelno pre upotrebe. Pripremljen rastvor je bezbojan do bledo žut i blago opalescentan do opalescentan.

Treba koristiti samo bistar do opalescentan rastvor bez čestica bilo kakvih znakova vidljivih promena.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O., BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Srbija

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03267-19-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 02.07.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.06.2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2020.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00045-2022-8-002 od 12.04.2022.