

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betaferon 250 microgram/ml

Бетаферон 250 микрограма/ml

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рекомбинантен Интерферон бета-1b 250 microgram (8.0 million IU) в 1 ml от приготвения разтвор.

Betaferon съдържа 300 microgram (9.6 million IU) рекомбинантен Интерферон бета-1b във флакон

За помощните вещества виж 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Betaferon е показан за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза с два или повече пристъпа в последните две години. Betaferon е показан и за пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза с активност на заболяването, доказана с пристъпи.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

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

Възрастни пациенти (≥ 18 години)

Препоръчаната доза Betaferon при пациенти с пристъпно-ремитентна и вторично прогресираща мултиплена склероза е 250 микрограма (8.0 million IU), които се съдържат в 1 ml от приготвения разтвор (виж 6.6 "Препоръки при употреба ") инжектирана подкожно през ден.

Оптималната дозировка още не е напълно уточнена.

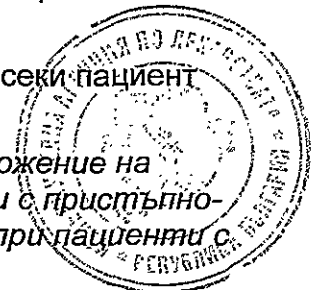
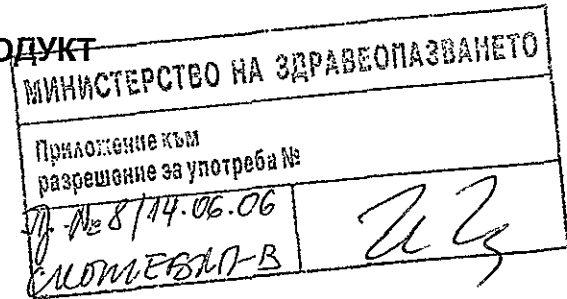
На този етап не е известно колко време трябва да продължи лечението.

При пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза ефикасността му не е достатъчно доказана за повече от две години. При вторично прогресираща форма на мултиплена склероза ефикасността е отчетена в условията на контролирано клинично проучване за период от две години с ограничени данни за период до три години лечение.

При всички пациенти трябва да се прави цялостна клинична оценка на всеки две години.

Лекуващият лекар трябва да преценява индивидуално при всеки пациент необходимостта от продължително лечение.

От проведените клинични проучвания, няма данни за приложение на продукта за период, по-дълъг от три години при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза и 4.5 години при пациенти с



вторично-прогресираща мултиплена склероза. Лечението не се препоръчва при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза, които са имали по-малко от 2 пристъпа през последните 2 години или при пациенти с вторично-прогресираща мултиплена склероза, които не са показали обостряне на заболяването в 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.

Деца и юноши (< 18 години)

Ефикасността и безопасността на Betaferon не са проучвани при деца и юноши под 18 години. Следователно Betaferon не трябва да се прилага при тази възрастова група.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Бременност (виж 4.6 “Бременност и кърмене”).
- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон-β, човешки албумин или някоя от останалите съставки на продукта.
- Пациенти с анамнеза за тежка депресия и/или суицидни опити.
(виж 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба” и 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”)
- Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. (виж 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба” и” 4.5” Лекарствени и други взаимодействия” и 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).
- Пациенти с епилепсия, която не е добре контролирана, въпреки лечението. (виж 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба” и”,4.5” Лекарствени и други взаимодействия” и 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”)

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Пациентите, които ще бъдат лекувани с Betaferon, трябва да бъдат информирани, че като нежелана реакция от терапията могат да се появят депресии и суицидни наклонности, за които трябва незабавно да съобщят на лекуващия лекар. В редки случаи тези симптоми могат да доведат до опит за самоубийство. Пациентите с депресии и суицидни наклонности трябва да се проследяват отблизо и да се обсъди преустановяване на лечението.

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с депресия или минала анамнеза за депресии, с анамнеза за припадъци и при тези, които се лекуват с противоепилептични медикаменти (виж 4.5 “Лекарствени и други взаимодействия”). Трябва да се подхожда внимателно и при пациенти, които страдат от сърдечни заболявания.

Могат да се наблюдават сериозни реакции на свръхчувствителност (рядко срещани, но тежки остри реакции, като бронхоспазъм, анафилаксия и уртикария). Ако реакциите са силно изразени, трябва да се преустанови приложението на Betaferon и да се приложи подходящо лечение. При други средно изразени до сериозни нежелани реакции може да се наложи промяна в режима на дозиране на Betaferon или дори спиране приложението на продукта.

Преди началото на терапия с Betaferon и по време на лечението трябва да бъдат изследвани редовно пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити.

Препоръчва се редовно провеждане на тестове за изследване на щитовидната жлеза при пациенти с анамнеза за тиреоидна дисфункция или клинични симптоми за такава.

Преди и по време на терапия с Betaferon трябва да бъдат изследвани редовно ASAT(SGOT), ALAT(SGPT) и γ -GT.

Асимптомно повишаване на серумните трансаминази, в повечето случаи леко и преходно, се появява много често при пациенти, лекувани с Betaferon по време на клинични проучвания. Както при останалите бета интерферони, тежко чернодробно увреждане, включително случаи на чернодробна недостатъчност, са съобщавани рядко при пациенти на Betaferon. Повечето сериозни случаи се появяват при пациенти, приемащи други лекарства или вещества, за които е известна хепатотоксичност, както и при наличие на съпътстващо заболяване (напр. метастази от злокачествени заболявания, тежка инфекция и сепсис, алкохолна злоупотреба).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на чернодробно увреждане. При повишаване на серумните трансаминази, 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.

В редки случаи, при лечение с Betaferon се наблюдава панкреатит, който често се съпровожда от хипертриглицеридемия.

Няма данни за пациенти с бъбречно увреждане. Когато такива пациенти се лекуват с Betaferon, трябва внимателно да се проследява бъбречната функция.

В проучванията за мултиплена склероза, 29% от пациентите (между 28% и 41% при различните проучвания) развиват серумна интерферон бета-1b неутрализираща активност, потвърдена от минимум два последователни положителни титри, от тези пациенти 49% (между 37% и 55% при различните проучвания) перманентно губят тази неутрализираща активност в съответния период на наблюдение в хода на дадено проучване.

Развиването на неутрализираща активност е свързано с намаление на клиничната ефикасност, само по отношение на активността на пристъпите.

Според някои анализи този ефект може да е по-изразен при пациенти с по-висок титър на неутрализираща активност. Решението за продължаване или прекъсване на терапията трябва да е базирано на клинично проявената активност на заболяването, а не на статуса на неутрализираща активност.

Възникването на нови нежелани реакции не се свързва с развитието на неутрализираща активност. Демонстрирано е *in vitro*, че Betaferon реагира кръстосано с естествения интерферон бета. Това обаче, не е доказано *in vivo* и клиничното му значение е несигурно.

Съществуват малко и неубедителни данни за пациенти, които са развили неутрализираща активност и са завършили лечението с Betaferon.

При пациенти, лекувани с Betaferon се съобщава за некроза на мястото на инжектиране (виж 4.8 "Нежелани лекарствени реакции"). Тя може да бъде обширна и да ангажира мускулната фасция, както и мастната тъкан и да доведе до образуване на белег. В редки случаи може да се наложи дебридман и още по-рядко кожна трансплантация като заздравяването може да продължи до 6 месеца.

Ако пациентите имат множество лезии, приложението на Betaferon трябва да се преустанови до пълното им излекуване.

Пациентите с единични лезии могат да продължат лечението с Betaferon, ако некрозата не е твърде обширна като при някои е наблюдавано излекуване на некрозата на мястото на инжектиране по време на приложение 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

Самостоятелното поставяне на инжекциите от пациента трябва да се контролира периодично, особено ако се появят реакции на мястото на инжектиране.

Betaferon трябва да се прилага внимателно при пациенти с миелосупресия, анемия или тромбоцитопения; пациентите, които развият неутропения, трябва да се проследяват за поява на фебрилитет или инфекция. Съобщавано е за тромбоцитопения със значително намаление на броя на тромбоцитите.

Има съобщения за редки случаи на кардиомиопатия: Ако се появи такова състояние и се предполага, че то е свързано с Betaferon, лечението трябва да се преустанови.

В единични случаи, приложението на цитокини при пациенти с моноклонална гамопатия е свързано с развитие на системно капиллярно увреждане с шокоподобни симптоми и фатален изход.

4.5 ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са провеждани насочени проучвания за лекарствени взаимодействия с Betaferon.

Ефектът на алтерниращото приложение на 250 microgram (8.0 million IU) Betaferon върху лекарствения метаболизъм при пациенти с мултиплена 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 мултиплена 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 клирънсова система, напр. противоепилептичните медикаменти.

Необходимо е допълнително внимание при комбинирано лечение с всякакви лекарства, които повлияват хемопоезата.

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с противоепилептични лекарствени продукти.

4.6 БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност

Не е известно дали Betaferon може да увреди плода, в случай че се прилага при бременни или да повлияе на репродуктивните способности при хора. В контролирани клинични проучвания има съобщения за спонтанни аборти при пациентки с мултиплена склероза. Следователно, Betaferon е противопоказан по време на бременност. (за " Предклиничните данни за безопасност" вижте 5.3)

Жени в репродуктивна възраст

Жените в репродуктивна възраст трябва да вземат подходящи мерки за контрацепция. Ако пациентка забременее или планира бременност, докато се лекува с Betaferon, тя трябва да бъде информирана за потенциалните опасности и да се препоръча прекратяване на терапията. (за " Предклиничните данни за безопасност" вижте 5.3)

Кърмене

Не е известно дали интерферон бета-1b се излъчва в кърмата. Поради опасността от сериозни нежелани реакции към Betaferon при кърмачета, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или приложението на Betaferon.

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Не са провеждани проучвания.

При някои пациенти, употребата на Betaferon може да доведе до нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система, които да се отразят на способността за работа с машини и шофиране.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

A/ В началото на лечението нежеланите лекарствени реакции са чести, но те изчезват в хода на терапията. Най-честите нежелани реакции са грип-подобен симптомокомплекс (температура, разтрисане, главоболие, миалгия, артралгия, неразположение и изпотяване) и реакции на мястото на инжектиране.

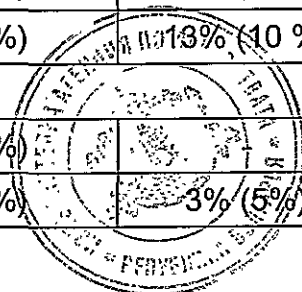
В/ Следните нежелани лекарствени реакции се базират на доклади от клинични проучвания (таблица 1, нежелани лекарствени реакции с честота $\geq 10\%$ и съответния процент с плацебо, значимо изявени нежелани лекарствени реакции $< 10\%$) и от постмаркетингово клинично наблюдение (таблица 2), базирана на спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции, класифицирани като много чести ($\geq 10\%$), чести ($< 10\% - \geq 1\%$), нечести ($< 1\% - \geq 1\%$), редки ($< 1\% - \geq 1/10.000$), 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 нежелани лекарствени реакции с много ниска честота.

Таблица 1

(нежелани лекарствени реакции с честота $\geq 10\%$ и съответния процент с плацебо: значимо изявени нежелани лекарствени реакции $< 10\%$)

Нежелана лекарствена реакция	Вторично прогресираща мултиплена склероза (Европейско проучване)	Вторично прогресираща мултиплена склероза (Американско проучване)	Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза
	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=360 (n=358)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=317 (n=308)	Betaferon 250 микрограма (Плацебо) n=124 (n=123)
Нарушения в кръвната и лимфната система			
Лимфоцити $< 1500/\text{mm}^3$	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Абс.брой неутрофили $< 1500/\text{mm}^3$	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Левкоцити $< 3000/\text{mm}^3$	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Нарушения на метаболизма и храненето			
ALAT > 5 пъти над базалната*	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Кръвна захар $< 55 \text{ mg/dL}$	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Белтък в урина $> 1+$	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
ASAT > 5 пъти над базалната*	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Периферни отоци	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)

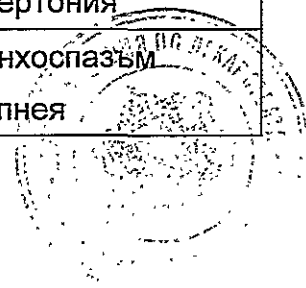
Нарушения в нервна система			
Виене на свят	14% (14 %)	28% (26%)	35 % (28 %)
Безсъние	12% (8 %)	26% (25%)	31 % (33 %)
Депресия	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Повишен тонус °	41% (31 %)	57% (57%)	26 % (24 %)
Напрегнатост	6% (5 %)	10% (11%)	15 % (13 %)
Очни симптоми			
Конюнктивит	2% (3 %)	6% (6%)	12 % (10 %)
Ушни оплаквания и нарушения в лабиринта			
Болка в ушите	<1% (1 %)	6% (8%)	16 % (15 %)
Сърдечно-съдови оплаквания			
Сърцебиене*	2% (3 %)	5% (2%)	8 % (2 %)
Съдови нарушения			
Мигрена	4% (3 %)	5% (4%)	12 % (7 %)
Вазодилатация	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Хипертония°	4% (2 %)	9% (8%)	7 % (2 %)
Оплаквания от страна на дихателната система			
Синузит	6 % (6%)	16% (18%)	36 % (26 %)
Кашлица	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Задух*	3% (2 %)	8% (6%)	8 % (2 %)
Гастроинтестинални оплаквания			
Диария	7% (10 %)	21% (19%)	35 % (29 %)
Запек	12% (12 %)	22% (24%)	24 % (18 %)
Гадене	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Повръщане	4% (6 %)	10% (12%)	21 % (19 %)
Оплаквания от страна на кожа и подкожни тъкани			
Кожни симптоми	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Обрив °	20% (12%)	26% (20%)	27% (32 %)
Потене *	6% (6%)	10% (10%)	23% (11 %)
Оплаквания от страна на двигателна система			
Миалгия * °	23% (9 %)	19% (29%)	44% (28 %)
Миастения	39% (40 %)	57% (60%)	13% (10 %)
Оплаквания от страна на отделителна система			
Задръжка на урина	4% (6%)	15% (13%)	
Често уриниране	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)



Изпускане	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Чести позиви за уриниране	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Оплаквания от страна на полова система и гърда			
Дисменорея	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения на цикъла *	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метрорагия	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотентност	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
ОБЩИ ОПЛАКВАНИЯ И МЕСТНИ РЕАКЦИИ НА МЯСТОТО НА ИНЖЕКТИРАНЕ			
Реакции на мястото на инжектиране * °	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некрози на мястото на инжектиране * °	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Главоболие	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Температура * °	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Грипоподобен синдром **	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Болки	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Болка в гръдния кош °	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Болка в гърба	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Астения*	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Инфекции	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Разтрисане * °	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Коремна болка	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Неразположеност*	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
Абсцес°	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Болки по крайниците	14% (12%)		0% (0%)
* Значимо изявени реакции при лечение с Betaferon на ПРМС, $p < 0.05$			
° Значимо изявени реакции при лечение с Betaferon на ВПМС, $p < 0.05$			

Таблица 2 (базирана на спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции класифицирани като много чести ($\geq 10\%$), чести ($<10\% \geq 1\%$), нечести ($<1\% - \geq 1\%$), редки ($<1\% - \geq 1/10\,000$), много редки ($<1/10\,000$))

Нарушения в кръвната и лимфната система	Нечести	Анемия Тромбоцитопения Левкопения
	Редки	Лимфаденопатия
Нарушения в ендокринната система	Редки	Хипертиреозидизъм Хипотиреозидизъм Нарушения на функцията на щ.жлеза
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	ALAT повишени стойности ASAT повишени стойности
	Редки	Гама GT повишение Повишение на билирубина Повишение на триглицеридите
	Много Редки	Хипокалциемия Хиперурикемия
Нарушения в нервна система	Нечести	Повишен тонус Депресия
	Редки	Конвулсии Объркване Напрегнатост Емоционална лабилност
	Много Редки	Деперсонализация
Сърдечни нарушения	Редки	Кардиомиопатия Тахикардия Сърцебиене
Съдови нарушения	Нечести	Хипертония
Нарушения в дихателна система	Редки	Бронхоспазъм Диспнея



Нарушения в гастроинтестинална система	Нечести	Гадене Повръщане
	Редки	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Хепатит

Оплаквания от страна на кожа и подкожие	Нечести	Алопеция Уртикария Сърбеж Обрив
	Редки	Загуба на пигмент Изпотяване
Нарушения в двигателна система	Нечести	Миалгия
Нарушения в полова система	Редки	Нарушения на менструалния цикъл
Общи оплаквания и местни реакции на мястото на инжектиране	Много чести	Грипо-подобен синдром* Тръпки* Температура* Реакции на мястото на инжектиране* Възпаления* Болка на мястото на инжектиране*
	Чести	некрози*
	Редки	Суицидни опити Анафилактични реакции Обща неразположеност Болки в гр.кош

* честота според данните от клинични проучвания

с) Грипо-подобния симптомо-комплекс (температура, разтрисане, главоболие, миалгия, артралгия, неразположение и изпотяване) се наблюдава често и се дължи главно на фармакологичните ефекти на лекарствения продукт.

Често след приложение на Betaferon се появяват реакции на мястото на инжектиране. Зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка

свръхчувствителност, некроза и неспецифични реакции се свързват до голяма степен с лечение с Betaferon 250 microgram (8.0 million IU).

Има докладвани и случаи на лимфаденопатия. Честотата на реакциите на мястото на инжектиране обикновено намалява в хода на лечението.

Ако при пациента се появи някакво нарушение на целостта на кожата, което може да бъде свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да се консултира с лекар преди да продължи терапията с Betaferon. (Виж 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба").

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 microgram (176million IU) i.v. три пъти седмично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Интерферон, АТС Код L03 AB

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-достовярната 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 мултиплената склероза не са изяснени напълно. Биологичните свойства на интерферон бета-1b изразени в модулиране на имунния отговор се медирират 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 мононуклеарите в периферната кръв.

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

Проведено е едно контролирано клинично проучване на Betaferon при пристъпно ремитентна форма на мултиплена 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 хоспитали-

защите 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-ремисентна форма на мултиплена склероза.

Проведени са две контролирани клинични проучвания, включващи общо 1657 пациенти с вторично прогресираща форма на мултиплена 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% интервал на доверителност (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% интервал на доверителност (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 проучване с Betaferon при вторично прогресираща мултиплена 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 мултиплена склероза.

В ретроспективен метаанализ включващ данните от двете проучвания е намерен цялостен терапевтичен ефект който е статистически значим ($p=0.0076$; 8 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% интервал на доверителност (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 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 проучвания пациентите с вторично прогресираща мултиплена 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.

Във всички проучвания на Мултиплиена склероза, *Betaferon* е показал ефективност в намаляване активността на заболяването (острото възпаление в централната нервна система и перманентното увреждане на тъканите) оценено с магнитно – резонансно изображение (МРИ).

Взаимовръзката между активността на мултиплиената склероза оценена с МРИ и клиничния изход все още не е напълно разбрана.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Серумните нива на *Betaferon* са проследявани при пациенти и доброволци чрез не напълно специфичен биологичен способ. 1-8 часа след подкожно приложение на 500 microgram (16.0 million IU) интерферон бета-1b са установени максимални серумни нива от около 40 IU/ml.

От различни изследвания е преценено, че средната скорост на очистване и полуживота на отделните фази от серума са съответно най-много $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ и 5 часа респективно. 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 изследвания за 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 изследвания. 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 изследване на генотоксичността (тест на Ames) не е наблюдаван мутагенен ефект. Не са провеждани проучвания върху канцерогенезата. Клетъчният трансформационен тест *in vitro* не показва туморогенен потенциал. Изследванията на локалната поносимост след подкожно приложение са били отрицателни. В клиничните изследвания обаче, са наблюдавани локални реакции след приложение на *Betaferon*.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 СПИСЪК НА ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА И ТЕХНИТЕ КОЛИЧЕСТВА

Human albumin

Mannitol

Разтворител: Sodium chloride 0,54 на сто

6.2 ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на разтворителя, приложен в опаковката. Виж 6.6 "Инструкции за употреба "

6.3 СРОК НА ГОДНОСТ

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение, обаче проучвания за химична и физична стабилност на разтворения продукт показват стабилност за 3 часа при 2-8°C.

6.4 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте продукта при температура до 25°C. Да не се замразява.

6.5 ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Прах за инжекционен разтвор в 3 ml стъклени флакони (стъкло тип I) с бутилова гумена капачка и алуминиева обкатка и разтворител в 3 ml стъклени флакони (стъкло тип I) с бутилова гумена капачка и алуминиева обкатка.

Кутия, съдържаща 15 флакона интерферон бета-1b и разтворител.

6.6 ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

За да разтворите лиофилизирания интерферон бета-1b за инжекция, използвайте стерилни спринцовка и игла, за да инжектирате 1,2 ml от приложения разтворител (разтвор на натриев хлорид, 0.54 на сто) във флакона с Betaferon. Разтворете напълно прахообразното вещество без да го разклащате. Проверете разтворения продукт визуално преди употреба.

Разтвореният продукт е безцветен до светложълт и леко опалесциращ до опалесциращ. Изхвърлете разтвора, ако съдържа малки частици или е потъмнял.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering Aktiengesellschaft
D-13342 Berlin, Germany
Тел.: (030) 468-11 11

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Schering Aktiengesellschaft
D-13342 Berlin, Germany
Тел: (030) 468-11 11

9. НОМЕРА НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/003/001
EU/1/95/003/002
BG 9700380/15.08 1997

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

30.11.1995
26.11.1996
03.04.2001
15.08 1997 BG

11. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

27.10.2005 г.

