

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Betaferon 250 mikrogramov/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rekombinantný interferón beta-1b* 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) na ml po príprave.

Betaferon obsahuje 300 mikrogramov (9,6 milióna IU) rekombinantného interferónu beta-1b v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

* vyrobený pomocou genetického inžinierstva z kmeňa *Escherichia coli*.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Sterilný biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Betaferon je indikovaný na liečbu:

- pacientov s jednou demyelinizačnou príhodou s aktívnym zápalovým procesom, ak to je dostatočne závažné na oprávnenie liečby s intravenóznymi kortikosteroidmi, pokiaľ boli vylúčené alternatívne diagnózy, a ak sa zistí, že u nich existuje vysoké riziko vzniku klinicky jednoznačnej sklerózy multiplex (pozri časť 5.1).
- pacientov s relaps-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy s dvoma alebo viacerými relapsami v posledných dvoch rokoch.
- pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy, u aktívneho ochorenia, prejavujúceho sa relapsami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Betaferonom sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Betaferonu je 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) v 1 ml pripraveného roztoku (pozri časť 6.6) aplikovaná subkutánne každý druhý deň.

Pediatrická populácia

U detí a dospelievajúcich neboli vykonané žiadne formálne klinické štúdie ani farmakokinetické štúdie. Avšak obmedzené publikované údaje naznačujú, že bezpečnostný profil u dospelievajúcich vo veku od 12 do 16 rokov, ktorí dostávali 8,0 milióna IU Betaferonu subkutánne každý druhý deň, je podobný ako u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne informácie o používaní Betaferonu u detí vo veku do 12 rokov. Preto sa Betaferon u tejto skupiny pacientov nemá používať.

Na začiatku liečby sa vo všeobecnosti odporúča titrácia dávky.

Pacienti majú začať s dávkou 62,5 mikrogramov (0,25 ml) subkutánne každý druhý deň a pomaly zvyšovať na dávku 250 mikrogramov (1,0 ml) každý druhý deň (pozri tabuľku A). Ak sa vyskytnú akékoľvek významné nežiaduce reakcie, doba titrácie sa môže upraviť. Aby sa dosiahla adekvátna účinnosť, musí sa dosiahnuť dávka 250 mikrogramov (1,0 ml) každý druhý deň.

Na obdobie titrácie a začiatočnú liečbu pacienta Betaferonom je k dispozícii titračné balenie so štyrmi trojbaleniami. Toto balenie zodpovedá potrebám pacienta na prvých 12 injekciách. Trojbalenia sú označené rôznymi farbami (pozri časť 6.5).

Tabuľka A: Rozvrh titrácie dávky*

Deň liečby	Dávka	Objem
1, 3, 5	62,5 mikrogramu	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramov	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramu	0,75 ml
19, 21, 23 tohto poradí	250 mikrogramov	1,0 ml

*Ak sa vyskytnú akékoľvek významné nežiaduce reakcie, doba titrácie sa môže upraviť.

Optimálna dávka nebola presne určená.

V súčasnej dobe nie je známe, ako dlho sa má pacient liečiť. U pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou existujú až päťročné údaje a pre pacientov so sekundárne progresívnou roztrúsenou sklerózou až trojročné údaje o sledovaní za kontrolovaných klinických podmienok. Účinnosť na relaps-remitujúcu roztrúsenú sklerózu sa preukázala pre liečbu počas prvých dvoch rokov. Dostupné údaje pre ďalšie tri roky sú v súlade s pretrvávajúcou účinnosťou liečby Betaferonom počas celého časového obdobia. U pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu sa progresia do klinicky jednoznačnej roztrúsenej sklerózy signifikantne oddialila počas obdobia piatich rokov.

Liečba sa neodporúča u pacientov s relaps - remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy, ktorí mali počas predchádzajúcich 2 rokov menej ako 2 relapsy alebo u pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy, ktorých ochorenie nebolo v posledných dvoch rokoch aktívne .

Ak pacient neodpovedá na liečbu, napr. sa objaví stála progresia v EDSS počas 6 mesiacov alebo napriek terapii Betaferonom je potrebná liečba najmenej 3 cyklami ACTH alebo kortikoidov počas roka, liečbu Betaferonom treba prerušiť.

Spôsob podávania

Na subkutánnu injekciu.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti s precitlivosťou na prirodzený alebo rekombinantný interferón beta, ľudský albumín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 v anamnéze.
- Pacienti so súčasnou závažnou depresiou a/alebo so samovražednými myšlienkami (pozri časti 4.4 a 4.8).

- Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Poruchy imunitného systému

Podanie cytokínov pacientom s už existujúcou monoklonálnou gamapatiou bolo spojené s rozvojom systémového syndrómu zvýšenej permeability kapilár s príznakmi podobnými šoku a s fatálnym koncom.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V zriedkavých prípadoch sa v priebehu liečby Betaferonom pozorovala pankreatitída, často spojená s hypertriglyceridémiou.

Poruchy nervového systému

Betaferon sa musí podávať opatrne pacientom s predchádzajúcimi alebo súčasnými depresívnymi poruchami, najmä tým, u ktorých sa už vyskytli samovražedné myšlienky (pozri časť 4.3). O depresii a samovražedných myšlienkach je známe, že sa vyskytujú vo zvýšenej miere u populácie pacientov s roztrúsenou sklerózou a v súvislosti s používaním interferónov. Pacienti liečení Betaferonom sa musia upozorniť aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky depresie a/alebo samovražedné myšlienky svojmu ošetrovateľskému lekárovi. Pacientov, u ktorých sa depresia prejaví, je počas liečby Betaferonom nutné starostlivo sledovať a zodpovedajúco liečiť. Musí sa zvážiť ukončenie liečby Betaferonom (pozri tiež časti 4.3 a 4.8).

Pacientom so záchvatmi v anamnéze a pacientom liečeným antiepileptikami sa musí Betaferon podávať opatrne, najmä ak ich epilepsia nie je antiepileptikami adekvátne kontrolovaná (pozri časti 4.5 a 4.8).

Tento liek obsahuje ľudský albumín, a preto predstavuje potenciálne riziko prenosu vírusových ochorení. Teoretické riziko prenosu Creutzfeld-Jacobovej choroby (CJD) nemožno vylúčiť.

Laboratórne testy

U pacientov s tyreoidálnou dysfunkciou alebo ak je to klinicky indikované, sa odporúčajú pravidelné tyreoidálne funkčné testy.

Okrem laboratórnych testov, ktoré sa obvykle vyžadujú na sledovanie pacientov s roztrúsenou sklerózou, sa pred začatím liečby Betaferonom a následne v pravidelných intervaloch počas liečby a v prípade absencie klinických príznakov aj po jej skončení odporúča vyšetrenie úplného krvného obrazu a diferenciálneho počtu bielych krviniek, počtu trombocytov a rozbor krvi vrátane pečenej testov (napríklad AST (SGOT), ALT (SGPT) a γ -GT).

Pacienti s anémiou, trombocytopéniou, leukopéniou (samostatne alebo v kombinácii) môžu vyžadovať dôkladnejšie sledovanie úplného krvného obrazu, diferenciálneho počtu a počtu trombocytov.

Pacientov, u ktorých sa rozvinie neutropénia, treba dôkladne sledovať s ohľadom na výskyt horúčky alebo infekcie. Boli hlásené prípady trombocytopénie s veľkým poklesom počtu krvných doštičiek.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas klinického skúšania sa u pacientov liečených Betaferonom veľmi často vyskytlo asymptomatické zvýšenie sérových transamináz, vo väčšine prípadov mierne a prechodné.

U pacientov liečených Betaferonom, sa v zriedkavých prípadoch zaznamenalo, podobne ako u iných beta interferónov, závažné poškodenie pečene, vrátane prípadov pečenej zlyhania. Najzávažnejšie prípady sa často vyskytovali u pacientov vystavených ďalším liečivám alebo látkam, o ktorých sa vie, že sú spojené s hepatotoxicitou alebo v prípade komorbídnych zdravotných stavov (napr. metastázujúce malígne ochorenie, ťažká infekcia a sepsa, abúzus alkoholu).

Pacienti sa musia sledovať kvôli znakom pečenejškého poškodenia. Výskyt zvýšených sérových transamináz je dôvodom k starostlivému sledovaniu a vyšetrovaniu. Ak je zvýšenie hladín signifikantné alebo ak je spojené s klinickými príznakmi ako je žltáčka, musí sa zväžiť vysadenie Betaferonu. Ak nie sú klinické dôkazy poškodenia pečene, možno po úprave hladín pečenejškých enzýmov zväžiť obnovenie terapie pri riadnom priebežnom sledovaní pečenejškých funkcií.

Poruchy obličiek a močovjškých ciest

Pri podávaní interferónu beta pacientom so závažným zlyhaním činnosti obličiek treba postupovať opatrne a zväžiť dôkladné sledovanie.

Nefrotický syndróm

Počas liečby s liekmi s obsahom interferónov beta boli hlásené prípady nefrotického syndrómu s rôznymi podkladovými nefropatiami vrátane kolabujúcej fokálnej segmentálnej glomerulosklerózy (FSGS), minimálnych zmien glomerulov (MCD), membránovoproliferatívnej glomerulonefritídy (MPGN) a membranóznei glomerulopatie (MGN). Udalosti boli hlásené v rôznych časovjškých obdobiach v priebehu liečby a môžu sa objaviť po niekoľkých rokoch liečby s interferónom beta. Pravidelné sledovanie skorých prejavov alebo príznakov, napríklad opuchy, proteinúria a poruchy funkcie obličiek sa odporúča predovšetkým u pacientov s vyšším rizikom ochorenia obličiek. Okamžitá liečba nefrotického syndrómu je potrebná a má sa zväžiť ukončenie liečby Betaferonom.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Betaferon sa taktiež musí používať opatrne u pacientov so srdcovými poruchami. U pacientov so závažným ochorením srdca, ako je napríklad kongestívne zlyhanie srdca, ochorenie koronárnych artérií alebo arytmia, sa musí sledovať zhoršenie ich stavu, najmä na začiatku liečby Betaferonom. Aj keď Betaferon nemá žiadne známe priame toxické účinky na srdce, príznaky podobné chrípke spojené s používaním beta interferónov môžu byť pre pacientov so závažným ochorením srdca zaťažujúce. Počas postmarketingového obdobia boli hlásené veľmi zriedkavé prípady zhoršenia stavu srdca u pacientov so závažným ochorením srdca, ktoré boli dočasne spojené so začatím liečby Betaferonom.

Zriedkavo sa zaznamenali prípady kardiomyopatie. Pri jej výskyte a ak je podozrenie na súvislosť s Betaferonom, liečba sa musí prerušiť.

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Počas liečby liekmi obsahujúcimi interferón beta boli hlásené prípady trombotickej mikroangiopatie, prejavujúcej sa ako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) alebo hemolyticko-uremický syndróm (HUS), vrátane smrteľných prípadov. Udalosti boli hlásené v rôznych obdobiach liečby a môžu sa vyskytnúť po niekoľkých týždňoch až niekoľkých rokoch od začiatku liečby interferónom beta. K prvým klinickým príznakom patrí trombocytopenia, novovzniknutá hypertenzia, horúčka, príznaky súvisiace s centrálnym nervovým systémom (napr. zmätenosť a paréza) a porucha funkcie obličiek. Laboratórne nálezy naznačujúce TMA zahŕňajú znížený počet trombocytov, zvýšenú koncentráciu laktátdehydrogenázy v sére (LDH) v dôsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentáciu erytrocytov) v krvnom nátere. V prípade objavenia sa klinických príznakov TMA sa preto odporúča ďalšie testovanie počtu trombocytov, sérovei LDH, krvných náterov a funkcie obličiek. Po stanovení diagnózy TMA je potrebná bezodkladná liečba (so zväžením výmeny plazmy) a odporúča sa okamžité ukončenie liečby Betaferonom.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Môžu sa objaviť ťažké reakcie z precitlivivosti (zriedkavé, ale závažné akútne stavy ako bronchospazmus, anafylaxia a urtikária). Ak sú tieto reakcie závažné, liečba Betaferonom sa musí prerušiť a musia sa začať potrebné liečebné opatrenia.

U pacientov liečených Betaferonom sa zaznamenali nekrózy v mieste podania injekcie (pozri časť 4.8). Môžu byť rozsiahle a zahrňovať svalovú fasciu i tukové tkanivo a výsledkom potom môžu byť jazvy. Niekedy je nutná excízia nekrotického tkaniva, menej často i kožná transplantácia. Hojenie potom môže trvať až 6 mesiacov.

Pacienta treba poučiť, že ak zaznamená akékoľvek porušenie kože, ktoré môže byť spojené s opuchom alebo drenážou tekutiny z miesta injekcie, musí pred ďalšou injekciou Betaferonu konzultovať nález so svojim lekárom.

Ak má pacient početné lézie, liečba Betaferonom sa musí prerušiť, až kým nedôjde k ich zhojeniu. Keď nie je nekróza príliš rozsiahla, pacient s ojedinelými poškodeniami môže v liečbe pokračovať, pretože u niektorých pacientov došlo ku zhojeniu nekróz v mieste vpichu i počas pokračujúcej liečby Betaferonom.

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku nekrózy v mieste injekcie, je nutné pacienta poučiť o tom, ako:

- použiť aseptickú techniku pri podaní injekcie
- striedať miesta vpichu injekcie pri podaní každej dávky

Výskyt reakcií v mieste vpichu sa môže znížiť pomocou autoinjektora. V pivotnej štúdií pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu sa u väčšiny pacientov používal autoinjektor. Reakcie v mieste vpichu ako aj nekrózy v mieste vpichu sa pozorovali menej často v tejto štúdií než v iných pivotných štúdiách.

Proces aplikácie injekcií samotným pacientom je treba pravidelne kontrolovať, najmä vtedy, ak vznikne reakcia v mieste vpichu.

Imunogenicita

Podobne ako u všetkých terapeutických proteínov, existuje možnosť imunogenicity. V kontrolovaných klinických štúdiách sa každé 3 mesiace zhromažďovali vzorky séra na účely sledovania rozvoja protilátok na Betaferon.

V rôznych kontrolovaných klinických štúdiách s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou a so sekundárne progresívnou roztrúsenou sklerózou došlo u 23 % až 41 % pacientov ku vzniku sérovej neutralizačnej aktivity proti interferónu beta-1b potvrdenej nálezom minimálne dvoch po sebe idúcich pozitívnych titrov; u 43 % až 55 % týchto pacientov došlo počas nasledujúceho pozorovacieho obdobia v príslušnej štúdií ku zmene na trvalý stav bez prítomnosti protilátok (založené na dvoch po sebe idúcich negatívnych titroch).

Rozvoj neutralizačnej aktivity sa v týchto štúdiách spájal so znížením klinickej účinnosti len s ohľadom na aktivitu relapsov. Niektoré analýzy naznačujú, že tento účinok môže byť väčší u pacientov s vyššou hladinou titra neutralizačnej aktivity.

V štúdií u pacientov s jednou klinickou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu sa neutralizačná aktivita, meraná každých 6 mesiacov, pozorovala najmenej raz u 32 % (89) pacientov liečených Betaferonom okamžite; na základe posledného dostupného hodnotenia v priebehu päťročného obdobia sa z týchto pacientov u 60 % (53) obnovil negatívny stav. Počas tohto obdobia štúdie bol rozvoj neutralizačnej aktivity pri zobrazovaní pomocou magnetickej rezonancie spojený s významným vzostupom nových aktívnych lézií a objemu T2 lézií. Nezdá sa však, že by to bolo spojené so znížením klinickej účinnosti (s ohľadom na čas do vzniku klinicky jednoznačnej roztrúsenej sklerózy (clinically definite multiple sclerosis, CDMS), času do potvrdenej progresie EDSS a výskyt relapsov).

S rozvojom neutralizačnej aktivity neboli spojené žiadne nové nežiaduce účinky.

In vitro bola dokázaná krížová reakcia Betaferonu s prirodzeným interferónom beta. Toto testovanie však neprebehlo *in vivo* a jeho klinický význam je neistý.

O pacientoch, u ktorých sa rozvinula neutralizačná aktivita a ktorí ukončili liečbu Betaferonom je málo údajov, a tieto údaje sú nepreukázateľné.

Rozhodnutie, či pokračovať v liečbe alebo ju prerušiť, sa má zakladať skôr na všetkých aspektoch stavu ochorenia pacienta než na stave samotnej neutralizačnej aktivity.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinok podávania 250 mikrogramov (8,0 miliónov IU) Betaferonu každý druhý deň pacientom s roztrúsenou sklerózou na ich liekový metabolizmus je neznámy. Kortikosteroidy alebo liečba ACTH počas relapsov v priebehu až 28 dní boli pacientmi liečenými Betaferonom dobre tolerované.

Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností u pacientov s roztrúsenou sklerózou liečených Betaferonom a imunomodulanciami inými ako kortikosteroidy alebo ACTH, sa tento spôsob liečby neodporúča.

Interferóny znižujú u ľudí i zvierat aktivitu enzýmov závislých od pečňového cytochrómu P450. Opatrne sa má Betaferon podávať v kombinácii s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index a ich klírens je silno závislý od systému pečňového cytochrómu P450, napr. antiepileptiká. Veľká opatrnosť je potrebná aj pri akejkoľvek súčasnej liečbe, ktorá ovplyvňuje hematopoetický systém.

Nevykonalni sa žiadne interakčné štúdie s antiepileptikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov (viac ako 1 000 ukončených gravidít) z registrov používania interferónu beta počas gravidity, národných registrov a zo skúseností po uvedení lieku na trh nenaznačuje zvýšené riziko vzniku závažných vrodených anomálií po expozícii pred počatím alebo po expozícii počas prvého trimestra gravidity. Trvanie expozície počas prvého trimestra je však neisté, pretože údaje sa zozbierali v čase, keď bolo použitie interferónu beta počas gravidity kontraindikované a liečba bola po zistení a/alebo potvrdení gravidity pravdepodobne prerušená. Skúsenosti s expozíciou počas druhého a tretieho trimestra sú veľmi obmedzené.

Na základe údajov získaných zo štúdií na zvieratách (pozri časť 5.3) je možné predpokladať zvýšené riziko výskytu spontánneho potratu. Riziko spontánnych potratov u tehotných žien exponovaných interferónu beta sa na základe v súčasnosti dostupných údajov nedá primerane vyhodnotiť, ale údaje zatiaľ nenaznačujú zvýšené riziko.

Ak si to vyžaduje klinický stav, môže sa zväziť použitie Betaferonu počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné obmedzené množstvo údajov o prieniku interferónu beta-1b do materského mlieka, spolu s chemickými/fyziologickými vlastnosťami interferónu beta naznačujú, že hladiny interferónu beta-1b vylučované do materského mlieka sú zanedbateľné. Nepredpokladajú sa žiadne škodlivé účinky na dojčeného novorodenca/dojča.

Betaferon sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nevykonalno sa žiadne hodnotenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nežiaduce účinky na centrálny nervový systém spojené s užívaním Betaferonu by mohli u vnímavých pacientov ovplyvniť schopnosť riadiť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na začiatku liečby sú nežiaduce účinky časté ale zvyčajne sa s pokračujúcou liečbou zmierňujú. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami je komplex príznakov podobných chrípke (horúčka, zimnica, bolesť kĺbov, nevoľnosť, potenie, bolesť hlavy, bolesť svalov), ktorý je spôsobený najmä farmakologickými účinkami lieku a reakcie v mieste vpichu. Po podaní Betaferonu sa často vyskytujú reakcie v mieste vpichu. S liečbou Betaferonom 250 mikrogramov (8,0 milióna IU) boli významne spojené príznaky ako začervenanie, opuch, zmena farby, zápal, bolesť, precitlivosť, nekróza a nešpecifické reakcie.

Na začiatku liečby sa vo všeobecnosti odporúča titrácia dávky, aby sa zvýšila znášanlivosť Betaferonu (pozri časť 4.2). Príznaky podobné chrípke sa môžu potlačiť aj podávaním nesteroidových protizápalových liekov. Výskyt reakcií v mieste vpichu sa môže znížiť pomocou autoinjektora.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich udalostí je založený na hláseniach z klinických skúšaní s Betaferonom (*Tabuľka 1, nežiaduce udalosti a laboratórne abnormality*) a na hláseniach po uvedení lieku na trh (*Tabuľka 2, frekvencie – ktoré sú známe – zakladajúce sa na zhromaždených klinických skúšaníach (veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$)). Skúsenosti s Betaferonom u pacientov s RS sú obmedzené. V dôsledku toho doposiaľ nemuseli byť zaznamenané nežiaduce udalosti s veľmi zriedkavým výskytom.*

Tabuľka 1: Nežiaduce udalosti a laboratórne abnormality s incidenciou $\geq 10\%$ a zodpovedajúce percentá pri použití placebo; významne súvisiace nežiaduce účinky $< 10\%$, ktoré sú založené na hláseniach z klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov Nežiaduca udalosť a laboratórne abnormality	Jeden prípad naznačujúci roztrúsenú sklerózu (BENEFIT) [#]	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (európska štúdia)	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (štúdia Severnej Ameriky)	Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
Infekcie a nákazy				
Infekcia	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Absces	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému				
Znížený počet lymfocytov ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^{×Λο}	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
Znížený celkový počet neutrofilov ($< 1\,500/\text{mm}^3$) ^{×Λ*ο}	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
Znížený počet leukocytov ($< 3\,000/\text{mm}^3$) ^{×Λ*ο}	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
Lymfadenopatia	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)

Trieda orgánových systémov Nežiaduca udalosť a laboratórne abnormality	Jeden prípad naznačujúci roztrúsenú sklerózu (BENEFIT) #	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (európska štúdia)	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (štúdia Severnej Ameriky)	Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
Poruchy metabolizmu a výživy				
Znížená hladina glukózy v krvi (<55 mg/dl) x	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Psychické poruchy				
Depresia	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
Úzkosť	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Poruchy nervového systému				
Bolesť hlavy ^	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
Závrat	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
Nespavosť	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
Migréna	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
Parestézia	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Poruchy oka				
Konjunktivitída	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
Poruchy zraku ^	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Poruchy ucha a labyrintu				
Bolesť uší	0 % (1 %)	<1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
Palpitácie *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Poruchy ciev				
Vazodilatácia	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
Hypertenzia °	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
Infekcia horných dýchacích ciest	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
Sinusitída	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
Zhoršenie kašľa	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
Dyspnoe *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
Hnačka	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
Zápcha	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
Nauzea	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
Vracanie ^	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
Bolesť brucha °	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest				
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (SGPT > 5-násobok základnej hodnoty) x ^ * °	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (SGOT > 5-násobok základnej hodnoty) x ^ * °	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)

Trieda orgánových systémov Nežiaduca udalosť a laboratórne abnormality	Jeden prípad naznačujúci roztrúsenú sklerózu (BENEFIT) #	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (európska štúdia)	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (štúdia Severnej Ameriky)	Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
Kožné poruchy	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
Vyrážka [^] ^o	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
Hypertónia ^o	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
Myalgia [*] ^o	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
Myasténia	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
Bolesť chrbta	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
Bolesť končatín	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
Poruchy obličiek a močových ciest				
Retencia moču	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	
Prítomnosť bielkovín v moči (> 1+) ^x	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
Časté močenie	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
Inkontinencia	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
Urgentné močenie	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
Dysmenorea	2 % (0 %)	<1 % (<1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
Menštruačné poruchy [*]	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
Metroragia	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
Impotencia	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Reakcie v mieste vpichu (rôzne) [^] [*] ^o [§]	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
Nekróza v mieste vpichu [*] ^o	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
Príznaky podobné chrípke ^{&} [^] [*] ^o	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
Horúčka [^] [*] ^o	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
Bolesť	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
Bolesť na hrudi ^o	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
Periférne opuchy	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
Asténia [*]	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
Zimnica [^] [*] ^o	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
Potenie [*]	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
Nevoľnosť [*]	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

Trieda orgánových systémov Nežiaduca udalosť a laboratórne abnormality	Jeden prípad naznačujúci roztrúsenú sklerózu (BENEFIT) #	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (európska štúdia)	Sekundárne progresívna roztrúsená skleróza (štúdia Severnej Ameriky)	Relaps-remitujúca roztrúsená skleróza
	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogramov (placebo) n=124 (n=123)

^x Laboratórne abnormality

[^] Signifikantne spojené s liečbou Betaferonom pre pacientov s prvou príhodou naznačujúcou roztrúsenú sklerózu, $p < 0,05$

^{*} Signifikantne spojené s liečbou Betaferonom pre RRRS, $p < 0,05$

^o Signifikantne spojené s liečbou Betaferonom pre SPRS, $p < 0,05$

[§] Reakcie v mieste vpichu (rôzne) zahŕňajú všetky nežiaduce udalosti v mieste vpichu, t.j. nasledujúce termíny: krvácanie miesta vpichu, precitlivosť miesta vpichu, zápal miesta vpichu, zdurenie miesta vpichu, nekróza miesta vpichu, bolesť miesta vpichu, reakcia v mieste vpichu, opuch miesta vpichu a atrofia miesta vpichu

[&] „Komplex príznakov podobných chrípke“ označuje chrípkový syndróm a/alebo kombináciu najmenej dvoch nasledujúcich nežiaducich udalostí: horúčka, zimnica, myalgia, nevoľnosť, potenie.

[#] V priebehu štúdie následného sledovania BENEFIT sa nepozorovala žiadna zmena v známom profile rizika Betaferonu.

Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA.

Tabuľka 2: Nežiaduce účinky (NÚ) zistené pri sledovaní po uvedení lieku na trh (frekvencie – ktoré sú známe - vypočítané na základe údajov zo zhromaždených klinických skúšaní, $n = 1093$)

Trieda orgánového systému	Veľmi časté ($\geq 1/10$) ¹	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) ¹	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) ¹	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) ¹	Neznáma frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	trombocytopenia	trombotická mikroangiopatia a vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury/hemolyticko-uremického syndrómu ³	
Poruchy imunitného systému				anafylaktické reakcie	syndróm presakovania kapilár pri existujúcej monoklonálnej gamapatií ²
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza		hypertyreóza, dysfunkcia štítnej žľazy	

Trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥ 1/10) ¹	Časté (≥ 1/100 až < 1/10) ¹	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) ¹	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) ¹	Neznáma frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy		prírastok telesnej hmotnosti, úbytok telesnej hmotnosti	zvýšená hladina triglyceridov v krvi	anorexia ²	
Psychické poruchy		stav zmätenosti	pokus o samovraždu (pozri aj časť 4.4), emocionálna labilita		
Poruchy nervového systému			kŕče		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia		kardiomyopatia ²	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				bronchospazmu ²	pľúcna arteriálna hypertenzia ⁴
Poruchy gastrointestinálneho traktu				pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy, hepatitída	poškodenie pečene (vrátane hepatitídy) zlyhanie pečene ²	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		žihľavka, pruritus, alopecia	zmena farby kože		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia				lupus erythematosus vyvolaný liekom
Poruchy obličiek a močových ciest			nefrotický syndróm, glomeruloskleróza (pozri časť 4.4) ²		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		menorágia			

¹frekvencie založené na zhromaždených klinických skúšaníach (veľmi časté ≥ 1/10, časté ≥ 1/100 až < 1/10, menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000, veľmi zriedkavé < 1/10 000).

²NÚ získané iba po uvedení lieku na trh

³ Označenie skupiny pre lieky obsahujúce interferón beta (pozri časť 4.4).

⁴ Označenie skupiny pre lieky obsahujúce interferón je uvedené ďalej pod nadpisom Pľúcna arteriálna hypertenzia.

Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA.

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Pri používaní liekov obsahujúcich interferon beta boli hlásené prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch až do niekoľkých rokov po začatí liečby interferénom beta.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Interferón beta-1b sa podával bez závažných nežiaducich účinkov ovplyvňujúcich vitálne funkcie dospelým pacientom s karcinómom v individuálnych dávkach až 5 500 mikrogramov (176 miliónov IU) intravenózne, trikrát týždenne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytokíny, interferóny
ATC kód: L03 AB 08

Mechanizmus účinku

Interferóny patria do skupiny cytokínov, čo sú prirodzene sa vyskytujúce proteíny. Interferóny majú molekulovú hmotnosť od 15 000 do 21 000 daltonov. Sú známe tri veľké skupiny interferónov: alfa, beta a gama. Interferón alfa, interferón beta a interferón gama majú prekrývajúcu sa a napriek tomu odlišnú biologickú účinnosť. Účinnosť interferónu beta-1b je druhovo špecifická, a preto najviac relevantných farmakologických informácií, týkajúcich sa interferónu beta-1b, sa získalo zo štúdií na kultúrach ľudských buniek alebo *in vivo* od pacientov zúčastňujúcich sa klinických štúdií.

Interferón beta-1b má antivírusovú i imunoregulačnú aktivitu. Mechanizmus účinku interferónu beta-1b u roztrúsenej sklerózy doposiaľ nie je presne známy. Isté však je, že vlastnosti interferónu beta-1b modifikujúce biologickú odpoveď sú sprostredkované jeho interakciou so špecifickými bunkovými receptormi nachádzajúcimi sa na povrchu ľudských buniek. Väzba interferónu beta-1b na tieto receptory indukuje expresiu množstva génových produktov, ktoré sú považované za mediátory biologického účinku interferónu beta-1b. Mnoho týchto produktov sa zistilo v sére a v bunkových frakciách krvi odobratej pacientom liečeným interferénom beta-1b. Interferón beta-1b znižuje väzbovú afinitu a zvyšuje internalizáciu a degradáciu receptorov interferónu gama. Interferón beta-1b tiež zosilňuje supresorovú aktivitu mononukleárných buniek v periférnej krvi.

Nevykonávali sa zvláštne sledovania týkajúce sa vplyvu Betaferonu na kardiovaskulárny systém, respiračný systém a funkciu endokrinných orgánov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

RR-MS

Vykonala sa jedna kontrolovaná klinická štúdia s Betaferonom u pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, ktorí boli schopní chodiť sami bez pomoci (začiatkové EDSS 0 – 5,5). U pacientov dostávajúcich Betaferon došlo ku zníženiu frekvencie (o 30 %) a závažnosti klinických relapsov, rovnako ako aj počtu hospitalizácií vzťahujúcich sa na ochorenie. Navyše sa predĺžil interval bez relapsov. Nie je dôkaz o účinku Betaferonu na trvanie relapsov alebo na príznaky medzi dvoma

relapsami, a nepozoroval sa významný účinok na progresiu ochorenia u relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy.

SP-MS

Vykonali sa dve kontrolované klinické štúdie u 1 657 pacientov so sekundárne progresívnou formou roztrúsenej sklerózy (úvodné EDSS 3 – 6,5, t.j. pacienti boli schopní chodiť). Neštudovali sa pacienti s miernym ochorením a pacienti, ktorí neboli schopní chodiť. Tieto dve štúdie priniesli nekonzistentné výsledky pre koncový ukazovateľ – stanovenie času nástupu potvrdenej progresie, predstavovaný dobou oneskorenia progresie invalidity:

Prvá z týchto dvoch štúdií demonštrovala u pacientov, ktorí sa liečili Betaferonom, štatisticky významné oddialenie progresie invalidity (Hazard Ratio = 0,69, 95 % interval spoľahlivosti (0,55, 0,86), $p=0,0010$, čo zodpovedá 31 % redukcii rizika Betaferonom) a oddialenie progresie k ťažkej invalidite, kedy sa pacienti stávajú závislí od invalidného kresla (Hazard Ratio = 0,61, 95 % interval spoľahlivosti (0,44, 0,85), $p=0,0036$, čo zodpovedá 39 % redukcii rizika Betaferonom). Tento účinok pokračoval počas celého obdobia sledovania až do 33 mesiacov. Liečebný efekt sa pozoroval na všetkých úrovniach hodnotených schopností a bol nezávislý od aktivity relapsov.

V druhej štúdií, ktorá hodnotila liečbu Betaferonom pri sekundárne progresívnej roztrúsenej skleróze sa nepozorovalo žiadne časové oneskorenie progresie postihnutia. To je dôkazom toho, že pacienti zahrnutí do tejto štúdie mali celkovo menej aktívne ochorenie než pacienti v prvej štúdií sekundárne progresívnej roztrúsenej sklerózy.

V retrospektívnych meta-analýzách vrátane údajov z oboch štúdií, sa zistil celkový liečebný účinok, ktorý bol štatisticky významný ($p=0,0076$; 8,0 milióna IU Betaferonu oproti všetkým pacientom dostávajúcim placebo).

Retrospektívne analýzy v podskupinách ukázali, že liečebný efekt na progresiu postihnutia je najpravdepodobnejší u pacientov s aktívnym ochorením pred začiatkom liečby (Hazard Ratio = 0,72, 95 % interval spoľahlivosti (0,59, 0,88), $p=0,0011$, čo zodpovedá 28 % redukcii rizika Betaferonom u pacientov s relapsami alebo s vyjadrenou EDSS progresiou, 8,0 milióna IU Betaferonu oproti všetkým pacientom dostávajúcim placebo). Z týchto retrospektívnych analýz podskupín je zjavné, že relapsy ako aj vyjadrená progresia EDSS (EDSS >1 bod alebo >0,5 bodu pre EDSS >=6 v predošlých dvoch rokoch) môžu pomôcť identifikovať pacientov s aktívnym ochorením.

V oboch štúdiách sekundárne progresívnej roztrúsenej sklerózy pacienti dostávajúci Betaferon vykazovali redukcii frekvencie klinických relapsov (30 %). Nie je dôkaz o tom, že by Betaferon mal efekt na trvanie relapsov.

Jedna demyelinizačná príhoda naznačujúca roztrúsenú sklerózu

Vykonala sa jedna kontrolovaná klinická štúdia s Betaferonom u pacientov s jednou klinickou príhodou a výsledkami NMR naznačujúcimi roztrúsenú sklerózu (najmenej dve klinicky latentné lézie na T2-váženom NMR). Zahrnutí boli pacienti s monofokálnym alebo multifokálnym prepuknutím ochorenia (t. j. pacienti s klinickým dôkazom jednej lézie centrálného nervového systému v prípade monofokálneho prepuknutia resp. aspoň dvoch lézií centrálného nervového systému v prípade multifokálneho prepuknutia). Muselo sa vylúčiť akékoľvek ochorenie iné ako roztrúsená skleróza, ktoré by mohlo lepšie vysvetliť znaky a príznaky u pacienta. Táto štúdia pozostávala z dvoch fáz, placebo kontrolovanej fázy, nasledovanej plánovanou fázou sledovania pacienta. Placebom kontrolovaná fáza trvala buď 2 roky alebo kým sa u pacienta nevyvinula klinicky jednoznačná skleróza multiplex (CDMS), podľa toho, čo nastalo skôr. Po placebom kontrolovanej fáze pacienti vstúpili do plánovanej fázy sledovania počas používania Betaferonu na posúdenie účinku okamžitého začatia liečby s Betaferonom oproti oneskorenému začatiu, porovnaním pacientov pôvodne randomizovaných na Betaferon („skupina s okamžitým začatím liečby“) a na placebo („skupina s oneskoreným začatím liečby“). Pacienti a skúšajúci zostali aj naďalej neoboznámení s úvodným pridelením liečby.

Tabuľka 3 Výsledky primárnej účinnosti štúdie BENEFIT a následného sledovania štúdie BENEFIT

	Výsledky po 2 rokoch Placebom kontrolovaná fáza		Výsledky po 3 rokoch Otvorené následné sledovanie		Výsledky po 5 rokoch Otvorené následné sledovanie	
	Betaferon 250 µg n=292	Placebo n=176	Okamžitá liečba Betaferon om 250 µg n=292	Oneskore ná liečba Betaferon om 250 µg n=176	Okamžitá liečba Betaferon om 250 µg n=292	Oneskore ná liečba Betaferon om 250 µg n=176
Počet pacientov, ktorí ukončili fázu klinického skúšania	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Premenné primárnej účinnosti						
Čas do vzniku CDMS						
Kaplan-Meierove odhady	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Zníženie rizika	47 % voči placebu		41 % voči oneskorenej liečbe Betaferonom		37 % voči oneskorenej liečbe Betaferonom	
Miera rizika s 95 % intervalom spoľahlivosti	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
log-rank test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
Betaferon predĺžil čas do vzniku CDMS o 363 dní, od 255 dní v skupine s placebom po 618 dní v skupine s Betaferonom (na základe 25. percentilov).						
Čas do MS, diagnostikovaný podľa McDonalda						
Kaplan-Meierove odhady	69 %	85 %	Bez primárneho koncového ukazovateľa		Bez primárneho koncového ukazovateľa	
Zníženie rizika	43 % voči placebu					
Miera rizika s 95 % intervalom spoľahlivosti	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
log-rank test	p < 0,00001					
Čas do potvrdenej progresie EDSS						

Kaplan-Meierove odhady	Bez primárneho koncového ukazovateľa	16 %	24 %	25 %	29 %
Zníženie rizika		40 % voči oneskorenej liečbe Betaferonom		24 % voči oneskorenej liečbe Betaferonom	
Miera rizika s 95 % intervalom spoľahlivosti		HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
log-rank test		p = 0,022		p=0,177	

V placebom kontrolovanej fáze Betaferon oneskoril postup ochorenia od prvej klinickej príhody po CDMS štatisticky významným a klinicky významným spôsobom.

Robustnosť liečebného účinku bola preukázaná aj oneskorením progresie roztrúsenej sklerózy na základe McDonaldovho kritéria (Tabuľka 3).

Analýzy podskupín na základe základných faktorov preukázali významný účinok na postup ochorenia po CDMS vo všetkých hodnotených podskupinách. Riziko progresie na CDMS v priebehu 2 rokov bolo vyššie u monofokálnych pacientov s najmenej 9 léziami T2 alebo so zvýraznením pomocou Gd pri NMR mozgu pri základnej hodnote. U multifokálnych pacientov bolo riziko vzniku CDMS nezávislé od nálezov NMR pri základnej hodnote, čo indikovalo vysoké riziko pre vznik CDMS z dôvodu roztrúsenej ochorenia podloženého klinickými nálezmi. Zatiaľ nie je k dispozícii žiadna všeobecne uznávaná definícia vysoko rizikového pacienta, hoci opatrnejší prístup má akceptovať najmenej deväť T2 hyperintenzívnych lézií na úvodnom snímku a najmenej jednu novú T2 léziu alebo jednu novú, gadolínium zvýraznenú léziu na kontrolnom snímku, urobenom aspoň 1 mesiac po úvodnom snímku. V každom prípade, liečba sa má zväziť iba pre pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikoví.

Liečba Betaferonom bola dobre znášaná, čo naznačuje vysoká miera dokončenia štúdie (93 % v skupine s Betaferonom). Aby sa zvýšila znášateľnosť Betaferonu, na začiatku liečby sa použila titrácia dávky a podávali sa nesteroidové protizápalové lieky. Väčšina pacientov v štúdiu navyše používala autoinjektor.

Vo fáze otvoreného následného sledovania bol liečebný účinok na vznik CDMS po 3 a 5 rokoch stále evidentný (Tabuľka 3), dokonca i keď väčšina pacientov z placebo skupiny bola liečená Betaferonom minimálne od druhého roku. Vo fáze následného sledovania bola progresia EDSS (potvrdené zvýšenie EDSS minimálne o jeden bod v porovnaní s hodnotami pred liečbou) v skupine s okamžitou liečbou nižšia (Tabuľka 3, významný účinok po 3 rokoch, bez významného účinku po 5 rokoch). Väčšina pacientov v oboch liečebných skupinách nemala progresiu invalidity počas päťročného obdobia. Robustný dôkaz prospechu na tomto koncovom parametri nemožno dokázať pri „okamžitej“ liečbe. Prospech kvality života (merané pomocou FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index), ktorý by bolo možné pripísať okamžitej liečbe Betaferonom, sa nepozoroval.

RR-MS, SP-MS a jedna klinická príhoda naznačujúca MS

Betaferon vo všetkých štúdiách roztrúsenej sklerózy redukoval aktivitu ochorenia (akútny zápal v centrálnom nervovom systéme a trvalé poškodenie tkaniva) merané zobrazením pomocou magnetickej rezonancie (NMR). Vzťah aktivity ochorenia roztrúsenej sklerózou hodnotenej pomocou NMR a klinickým nálezom nie je ešte v súčasnosti úplne pochopený.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny Betaferonu sa sledovali u pacientov a dobrovoľníkov pomocou čiastočne špecifickej skúšky. Maximálne sérové hladiny asi 40 IU/ml boli namerané za 1-8 hodín po subkutánnej injekcii

500 mikrogramov (16,0 miliónov IU) interferónu beta-1b. Z rôznych štúdií sa stanovila priemerná hodnota klírensu nie viac ako $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ a polčas dispozičnej fázy zo séra nie viac ako 5 hodín.

Injekcie Betaferonu podávané každý druhý deň nevedú ku zvýšeniu sérovej hladiny a farmakokinetika sa pravdepodobne počas liečby nemení.

Absolútna biologická dostupnosť subkutánne podaného interferónu beta-1b je približne 50 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity sa nevykonali. Pretože hlodavce nereagujú na ľudský interferón beta, štúdie s opakovaným podávaním sa vykonali na opiciach rodu makak. Pozorovala sa prechodná hypertermia, výrazné zvýšenie počtu lymfocytov a výrazný pokles trombocytov a segmentovaných neutrofilov.

Dlhodobé štúdie sa nevykonali. Reprodukčné štúdie vykonávané na opiciach rodu makak dokázali maternálnu toxicitu a zvýšenie výskytu potratov, vyúsťujúcu do prenatálnej mortality. U prežívajúcich zvierat sa nepozorovali žiadne malformácie.

Sledovanie fertility sa nevykonalo. Nepozoroval sa vplyv na estrálny cyklus u opíc. Skúsenosti s ostatnými interferónmi poukazujú na možnosť zhoršenia fertility samcov i samíc.

V jedinej štúdií genotoxicity (Amesov test) sa žiadny mutagénny efekt nepozoroval. Štúdie karcinogenity sa nevykonali. Test na transformáciu buniek *in vitro* nepreukázal žiadne príznaky karcinogénneho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka (s práškom na injekčný roztok):

Ľudský albumín

Manitol

Rozpúšťadlo (roztok chloridu sodného 5,4 mg/ml (0,54 % m/V)):

Chlorid sodný

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem dodávaného rozpúšťadla uvedeného v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po príprave sa odporúča použiť liek ihneď. Stabilita po príprave sa však preukázala počas 3 hodín pri 2-8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (s práškom na injekčný roztok):

3 ml číra injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou z butylkaučuku (typ I) a hliníkovou obrubou a

Rozpúšťadlo (s roztokom chloridu sodného s koncentráciou 5,4 mg/ml (0,54 % m/V)):
2,25 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s 1,2 ml rozpúšťadla.

Veľkosti balení:

- Balenie s 5 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole, alebo
- Balenie s 15 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole, alebo
- Balenie so 14 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole, alebo
- Balenie s 12 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole, alebo
- 2-mesačné balenie s 2x14 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole alebo
- 3-mesačné balenie s 3x14 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole alebo
- 3-mesačné balenie s 3x15 samostatnými baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom, 1 naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 1 adaptér na injekčnú liekovku s ihlou, 2 tampóny namočené v alkohole alebo
- Titrčné balenie na titráciu dávky so 4 rôzne zafarbenými a očíslovanými trojbaleniami:
 - žlté s číslicou „1“ (na 1., 3. a 5. deň liečby; označenie na injekčnej striekačke 0,25 ml),
 - červené s číslicou „2“ (na 7., 9. a 11. deň liečby; označenie na injekčnej striekačke 0,5 ml),
 - zelené s číslicou „3“ (na 13., 15. a 17. deň liečby; označenie na injekčnej striekačke 0,75 ml),
 - modré s číslicou „4“ (na 19., 21. a 23. deň liečby; označenie na injekčnej striekačke 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 a 1 ml).

Každé trojbalenie obsahuje 3 injekčné liekovky s práškom, 3 naplnené injekčné striekačky s rozpúšťadlom, 3 adaptéry na injekčnú liekovku s nasadenou ihlou a 6 tampónov namočených v alkohole na očistenie kože a injekčnej liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Na prípravu lyofilizovaného interferónu beta-1b na injekciu pripojte adaptér na injekčnú liekovku s nasadenou ihlou na injekčnú liekovku. Pripojte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom k adaptéru na injekčnú liekovku a vstreknite 1,2 ml rozpúšťadla (roztok chloridu sodného s koncentráciou 5,4 mg/ml, (0,54 % m/V)) do injekčnej liekovky s Betaferonom. Prášok sa bez trepania kompletne rozpustí.

Po príprave natiahnite 1,0 ml z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky na podanie 250 mikrogramov Betaferonu. Na titráciu dávky na začiatku liečby natiahnite príslušný objem, ako je uvedené v časti 4.2.

Pred injekčným podaním odstráňte injekčnú liekovku s adaptérom na injekčnú liekovku z naplnenej injekčnej striekačky.

Betaferon možno podávať aj s vhodným autoinjektorom.

Kontrola pred použitím

Pripravený liek sa pred použitím vizuálne skontroluje. Pripravený liek je bezfarebný až žltkastý a mierne opalizujúci až opalizujúci.

Ak je roztok sfarbený alebo obsahuje mechanické nečistoty, nesmie sa použiť a musí sa zlikvidovať.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/95/003/005
EU/1/95/003/006
EU/1/95/003/007
EU/1/95/003/008
EU/1/95/003/009
EU/1/95/003/010
EU/1/95/003/011
EU/1/95/003/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. januára 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.