

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BETAFERON® 0.3 mg liyofilize toz içeren flakon + kullanıma hazır enjektörde çözücü

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Rekombinan İnterferon beta-1b ..... 0.3 mg (Sulandırıldığında her ml'si, 0.25\* mg (8 milyon IU) rekombinan İnterferon beta-1b içerir).

\*Bir flakon, %20'lik bir emniyet marjı da dahil olmak üzere, 0.3 mg (9.6 milyon IU) rekombinan interferon beta-1b içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür ..... 5.4 mg/ml (kullanıma hazır enjektördeki çözücünün 1 ml'si 5.4 mg sodyum klorür içermektedir).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör.

Beyaz ila beyazımsı renkte steril toz.

Kullanıma hazır enjektörde, berrak ve renksiz çözücü

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

BETAFERON,

- Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastalarda (Klinik izole sendrom),
- Multipl-sklerozun tekrarlayan formları,
- Son iki yıl içinde relapslar veya belirgin nörolojik kötüleşme ile kanıtlanmış aktif hastalığı olan sekonder progresif multipl skleroz için endikedir.

Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastalarda (klinik izole sendrom) BETAFERON, klinik olarak kesin multipl skleroza ilerlemeyi ve süre giden nörolojik özürülük halinin ilerlemesini geciktirmek için endikedir.

Relapsing-remitting multipl sklerozda BETAFERON, geçmiş iki yıl içinde geçirilmiş ve tam ya da kısmi düzelmelerin izlendiği en az iki nörolojik disfonksiyon atağıyla karakterize ambulator hastaların (örn. yardımsız yürüyebilen hastalar) klinik ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için endikedir.

Sekonder progresif multipl sklerozda BETAFERON, klinik atakların sıklığının ve şiddetinin azaltılması ile hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

BETAFERON tedavisi, multipl skleroz hastalığının tedavisinde deneyimli hekimlerin denetiminde başlatılmalıdır.

BETAFERON'un önerilen dozu, gūnaşırı cilt altına enjekte edilen 1 ml hazırlanmış çözeltideki (Bkz. 6.6 Beşeri ve tıbbi üründen arta kalan diğer maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) 250 mikrogram'dır (8 milyon IU).

Tedavi başlangıcında doz titrasyonu yapılması önerilir.

Hastalara 62.5 mikrogram (0.25 mL) subkutan iki günde bir dozu ile başlanmalı ve kademeli olarak 250 mikrogram (1.0 mL) dozuna çıkılmalıdır. Titrasyon dönemi kişisel tolerabiliteye göre ayarlanabilir. Tek bir klinik olayı olan hastalarda yapılan çalışmada, doz tablo A da gösterildiği gibi arttırılmıştır.

Tablo A: Doz titrasyon şeması \*

Tedavi günü	Doz	Hacim
1, 3, 5	62.5 mikrogram	0.25 mL
7, 9, 11	125 mikrogram	0.5 mL
13, 15, 17	187.5 mikrogram	0.75 mL
≥ 19	250 mikrogram	1.0 mL

\* Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastalarda yapılan çalışmada kullanılan doz titrasyon şeması. Titrasyon dönemi kişisel tolerabiliteye göre ayarlanabilir.

Günümüzde hastanın ne kadar süre ile tedavi edilmesi gerektiği bilinmemektedir. Relapsing remitting MS hastalarında 5 yıla kadar olan veriler, bütün bu zaman içerisinde kalıcı tedavi etkisine işaret etmektedir. Sekonder progressif MS'te kontrollü klinik çalışmalarda 3 yıl kadar bir süre için elde edilen kısıtlı verilerle 2 yıla kadar etki gösterilmiştir. Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastalarda, beş yıllık bir süre için etki gösterilmiştir.

### Uygulama şekli:

Uygulama şekli: Subkutan enjeksiyon

Çözündürme: Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b'yi çözündürmek için ambalaj içinde sunulan, 5.4 mg/ml (% 0.54 w/v) sodyum klorür çözeltilisini içeren kullanıma hazır enjektör ve iğne kullanılır.

Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b'yi çözündürmek için ucunda iğne olan flakon adaptörü flakona bağlanır. Kullanıma hazır enjektör iğneye takılır ve 1.2 ml çözücü BETAFERON flakonuna enjekte edilir. Toz çalkalamadan tamamen çözündürülür. Çözündürme işleminden sonra 250 mikrogram BETAFERON uygulaması için 1 ml çözeltili enjektöre çekilir. Enjeksiyon öncesi flakon adaptörden ayrılır.

Kullanım öncesi görsel tayin: Kullanmadan önce yeniden oluşturulan ürünü görsel olarak inceleyin. Şayet rengi bulanık ise veya partiküllü materyal içeriyorsa ürünü kullanmadan atınız. Hazırlanan çözeltili ml' de 250 mikrogram(8 milyon IU) interferon beta-1b içerir.

Otoenjektör kullanımı: Otoenjektör kullanımı ile enjeksiyon yeri reaksiyonlarının insidansı azaltılabilir. Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastaların esas alındığı çalışmada, hastaların çoğunluğunda otoenjektör kullanılmıştır. Bu çalışmada enjeksiyon yeri reaksiyonları gibi enjeksiyon yeri nekrozları da diğer esas çalışmalara göre daha az sıklıkta görülmüştür.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Diğer beta interferonlarda da olduğu gibi, BETAFERON uygulanan hastalarda da nadiren hepatik yetmezliği de içeren ciddi karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir.

#### **Böbrek yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara interferon beta-1b uygulanırken dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

BETAFERON'un etkililik ve güvenliliği 18 yaşından genç adolesanlarda ve çocuklarda sistematik olarak araştırılmamıştır. Diğer taraftan sınırlı sayıda veri, gün aşırı subkutan yoldan 250 mikrogram BETAFERON uygulanan 12 yaşın üzerindeki ergenlerde izlenen güvenlilik profilinin erişkinlerde gözlenen profile benzer olduğunu ortaya koymaktadır.

12 yaşın altındaki çocuklarda BETAFERON kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle, BETAFERON bu yaş gurubunda kullanılmamalıdır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Doğal ya da rekombinan interferon beta veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Tedaviye hamilelik sırasında başlanması durumunda,
- Şiddetli depresyon ve/veya intihar düşüncesi bulunan hastalarda,
- Ciddi karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sinir sistemi bozuklukları

BETAFERON ile tedavi edilecek hastalara, depresif bozuklukların ve intihara eğiliminin bir yan etki olabileceği ve bu belirtileri hemen tedaviyi öngören hekime bildirmesi gerektiği hakkında bilgi verilmelidir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Seyrek olgularda bu belirtiler intihar girişimi ile sonuçlanabilir.

Depresyon belirtileri ve intihar eğilimi gösteren hastalar yakinen izlenmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

BETAFERON, nöbet hikayesi olan hastalara ve antiepileptik tedavi gören hastalardan özellikle epilepsisi antiepileptiklerle yeterince kontrol edilemeyenlere dikkatle uygulanmalıdır.

Bu ürün, insan albumini içerir ve bu nedenle potansiyel olarak viral hastalık bulaştırma riski vardır. Creutzfeld-Jacob hastalığı (CJD) riski dışlanamaz.

Laboratuvar testleri

Multipl sklerozlu hastaların takibinde normal şartlarda gerekli olan laboratuvar testlerinin dışında; tam kan sayımı, beyaz kan hücresi sayımı, trombosit sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerini de içeren kan biyokimyası incelemelerinin BETAFERON tedavisine başlanmasından sonra düzenli aralıklarla ve daha sonra klinik semptomlar yoksa periyodik olarak yapılması önerilir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tiroid fonksiyon bozukluğu hikayesi veya klinik endikasyonu olanlarda tiroid fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.

Anemisi, trombositopenisi, lökopenisi (tek başına veya kombine halde) olan hastaların yayma ve trombosit sayımı dahil kan formülünün daha dikkatli izlenmesi gerekebilir. Nötropeni gelişen hastalar ateş ve enfeksiyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Trombosit sayısında belirgin azalma ile görülen trombositopeni bildirimleri olmuştur.

#### Karaciğer – safra kesesi bozuklukları

Çoğu vakada hafif ve geçici olan serum transaminazlarında asemptomatik artış, klinik çalışmalarda BETAFERON ile tedavi edilen hastalarda çok sık görülmüştür.

Diğer beta interferonlarda da olduğu gibi, hepatik yetmezliği de içeren ciddi karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. En şiddetli olaylar sıklıkla hepatotoksositeye yol açtığı bilinen başka ilaç veya maddelere maruz kalan hastalar ile morbidite nedeni olan başka hastalıkların (ör: metastaz yapan malin hastalıklar, şiddetli enfeksiyonlar ve sepsis, aşırı alkol tüketimi) varlığında ortaya çıkar.

Hastalarda karaciğer hasarı belirtileri yakından izlenmelidir. Serum transaminazlarda yükselme meydana gelmesi dikkatli takip ve araştırma gerektirmektedir. Şayet seviye önemli miktarda yükselirse veya sarılık gibi klinik semptomlar ile beraber görülürse BETAFERON'un kesilmesi düşünülmelidir. Karaciğer harabiyetinin klinik kanıtı yoksa ve karaciğer enzimleri normale döndükten sonra, karaciğer fonksiyonlarının yakın takibi ile beraber tedavinin yeniden başlanması düşünülebilir.

#### Böbrek ve üriner bozukluklar

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara interferon beta-1b uygulanırken dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

#### Kardiyak bozukluklar

Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ya da aritmi gibi önemli kalp hastalıklarının önceden mevcut olduğu hastalarda BETAFERON dikkatle kullanılmalıdır. Betaferonun doğrudan kardiyotoksik potansiyeline ilişkin herhangi bir gösterge mevcut olmamakla birlikte, bu hastalar kardiyak durumun kötüleşmesi açısından izlenmelidir. Söz konusu durum özellikle Betaferon tedavisine başlandığı sırada, beta interferonlarla ilişkilendirilen grip benzeri semptomların ateş, titreme ve taşikardi ile kardiyak stres oluşturduğu dönemde geçerlidir.

Kardiomyopati olguları bildirilmiştir: şayet meydana gelirse ve BETAFERON ile ilişkisi olduğundan kuşkulanırsa, tedavi kesilmelidir.

#### Sindirim sistemi bozuklukları

Seyrek olguda BETAFERON kullanımı sırasında, sıklıkla hipertrigliserideminin eşlik ettiği pankreatit vakaları gözlemlenmiştir.

#### Tetkikler/İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu üzere immünojenisite potansiyeli mevcuttur (bakınız 4.8 İstenmeyen etkiler). Tedaviye devam etme ya da bırakma kararı tek başına nötralizan etkiden çok hastalığın tüm yönlerine dayandırılmalıdır.

#### İmmün sistem bozuklukları

Önceden monoklonal gamopatisi olan hastalara sitokinlerin uygulanması esnasında, şoka benzer bulgularla seyreden ve fatal olarak sonuçlanan, sistemik kapiller kaçak sendromu geliştiği görülmüştür.

Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri ile ilgili durumlar

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, anafilaksi ve ürtiker gibi seyrek fakat şiddetli akut reaksiyonlar) meydana gelebilir.

BETAFERON kullanan hastalarda enjeksiyon yerinde nekroz bildirilmiştir. Yaygın olabilir, yağ dokusunu ve kas fasyasını da içine alabileceğinden, nedbe oluşumu ile neticelenebilir. Nadiren debridman ve daha da nadiren deri grefti gerekebilir ve iyileşme süresi 6 ayı bulabilir.

Hastaya, derisinde enjeksiyon yerinde şişlik veya sıvı drenajı ile ilişkili olabilecek bir kesik / çatlak fark ettiğinde BETAFERON enjeksiyonuna devam etmeden önce doktoruna danışması önerilmelidir.

Hastada birden fazla lezyon oluşursa, BETAFERON tedavisine, lezyonlar iyileşene kadar ara verilmelidir. Tek lezyonu olan hastalarda nekrozun fazla yaygın olmaması koşuluyla hasta BETAFERON tedavisini sürdürebilir, çünkü bu tür olgularda tedavi altında da enjeksiyon yeri nekrozunda iyileşme gözlenmiştir.

Enjeksiyon yerinde bir nekrozun oluşma riskini asgariye indirmek amacıyla hasta,

- aseptik bir enjeksiyon tekniğinin uygulanması
  - enjeksiyon bölgesinin her enjeksiyonda değiştirilmesi
- konusunda uyarılmalıdır.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları bir otoenjektör kullanılarak azaltılabilir. Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olay görülen hastaların katıldığı bir pivot çalışmada hastaların çoğu tarafından bir otoenjektör kullanılmıştır. Bu çalışmada diğer pivot çalışmalara göre enjeksiyon yeri reaksiyonları ve enjeksiyon yerinde nekroz daha seyrek gözlenmiştir.

Özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonlarının olduğu hastalarda, hastaların kullandıkları enjeksiyon tekniği belirli aralarla gözden geçirilmelidir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında sodyum içermez olarak kabul edilebilir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

BETAFERON ile formal ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Atakların 28 güne kadar kortikosteroid veya ACTH ile tedavisi, BETAFERON alan hastalarda iyi tolere edilmiştir.

Multipl skleroz hastalarındaki klinik deneyimin az olması nedeniyle, BETAFERON'un kortikosteroid ya da ACTH dışında immünomodülatörlerle birlikte kullanımı önerilmez.

İnterferonların insan ve hayvanda hepatik sitokrom P450'ye bağımlı enzimlerin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. BETAFERON dar bir terapötik indekse sahip ve klerensi için büyük oranda hepatik sitokrom P450 sistemine gereksinim duyan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Hematopoetik sistem üzerine etkili olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkat edilmelidir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Pediyatrik popülasyon:**

BETAFERON'un etkinlik ve güvenliliği 18 yaşından genç adolesanlarda ve çocuklarda sistematik olarak araştırılmamıştır. Diğer taraftan sınırlı sayıda veri, gün aşırı subkutan yoldan 250 mikrogram BETAFERON uygulanan 12 yaşın üzerindeki ergenlerde izlenen güvenlilik profilinin erişkinlerde gözlenen profile benzer olduğunu ortaya koymaktadır.

12 yaşın altındaki çocuklarda BETAFERON kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle, BETAFERON bu yaş gurubunda kullanılmamalıdır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebe kalma olasılığı olan kadınların uygun kontraseptif önlemleri almaları gerekmektedir. Eğer hasta BETAFERON kullanımı sırasında gebe kalır ya da gebe kalmayı planlarsa, potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmeli ve tedaviyi kesmesi önerilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Kontrollü klinik çalışmalarda MS'li hastalarda spontan abortuslar bildirilmiştir. Rhesus maymunları ile yapılan çalışmalarda rekombinan interferon beta-1b yüksek doz uygulandığında düşük oranlarında artmaya yol açmış ve embriyotoksik olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle gebe kalma olasılığı olan kadınların uygun kontraseptif önlemleri almaları gerekmektedir. Eğer hasta BETAFERON kullanımı sırasında gebe kalır ya da gebe kalmayı planlarsa, potansiyel zarar konusunda bilgilendirilmeli ve tedaviyi kesmesi önerilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

İnterferon beta-1b'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Teorik olarak, emzirilen bebekte interferon beta-1b'ye ait ciddi advers etkiler ortaya çıkabileceğinden, emzirmenin ya da BETAFERON'un kesilmesi konusunda karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, annede toksisiteye ve düşük oranında artışa yol açmıştır.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

BETAFERON kullanımı ile ilişkilendirilen santral sinir sistemi üzerindeki advers etkiler, araç ve makine kullanımını duyarlı hastalarda etkileyebilir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Grip benzeri semptom kompleksi (ateş, titreme, eklem ağrısı, kırıklık, terleme, başağrısı veya kas ağrısı) sıkça gözlenmektedir. Bu semptomlar zaman içinde azalmaktadır.

Genellikle, tedavinin başında BETAFERON'a tolerabiliteyi arttırmak için doz titrasyonu yapılması önerilir. Grip benzeri semptomlar non steroid antiinflatuar ilaçlar kullanılarak da azaltılabilir.

BETAFERON enjeksiyonunu takiben enjeksiyon yeri reaksiyonları (kızarıklık, şişlik, renk değişikliği, inflamasyon, ağrı, aşırı duyarlılık, nekroz ve non-spesifik reaksiyonlar) sıklıkla görülür.

Enjeksiyon yeri reaksiyonu insidansı genellikle zaman içinde azalmaktadır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları otoenjektör kullanımı ile de azaltılabilir.

Betaferonla pazarlama sonrası spontan bildirilen advers ilaç reaksiyonlarına (ADR) ilişkin sıklıklar aşağıda özetlenmiştir.

Sistem-organ sınıfı (MedDRA) 'na göre sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Lenfadenopati

#### **İmmün sistem bozuklukları**

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

#### **Endokrin hastalıklar**

Seyrek: Hipertiroidi, hipotiroidi, tiroid bozuklukları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Kan trigliserid artışı, anoreksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon

Seyrek: Konfüzyon, anksiyete, emosyonel labilite, intihar girişimi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Konvülsiyon

#### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Kardiyomiyopati, taşikardi, çarpıntı

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

#### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Bronkospazm, dispne

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Mide bulantısı, kusma

Seyrek: Pankreatit

#### **Hepatobilyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış

Seyrek: Kan bilirubininde artış, gamma-glutamiltransferaz düzeyinde artış, hepatit

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü, kaşıntı, alopesi

Seyrek: Cilt renginde değişme

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyalji, hipertoni

#### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Seyrek: Menstruasyon bozuklukları

#### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları**

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon\*, enjeksiyon yerinde inflamasyon\*, enjeksiyon yerinde ağrı, grip benzeri semptomlar \*, ateş\*, titreme\*

Yaygın: Enjeksiyon yerinde nekroz\*

Seyrek: Göğüs ağrısı, bitkinlik, terleme

#### **İncelemeler**

Seyrek: Kilo kaybı

\*sıklıklar klinik çalışmalara dayanmaktadır.

Belli bir reaksiyon ve eşanlamlıları ile ilgili durumlar için en uygun ola MedDRA terimi kullanılmıştır.

#### **Tetkikler/İmmünojenisite**

Tüm terapötik proteinlerde olduğu üzere immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Tedaviye devam etme ya da bırakma kararı tek başına nötralizan etkiden çok hastalığın tüm yönlerine dayandırılmalıdır.

Tablo 1 - Klinik çalışmalarda plaseboya göre  $\geq$  %10 insidans ile görülen advers olay ve laboratuvar anormallikleri ve plasebo altındaki ilgili oranlar; anlamlı derecede ilişkili yan etkiler  $<$  %10

<b>Sistem Organ Sınıf</b>	<b>Multipl Skleroz Düşündüren Tek Olay (BENEFIT) #</b>	<b>Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Avrupa Çalışması)</b>	<b>Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Kuzey Amerika Çalışması)</b>	<b>Relaps ve Remisyon görülen Multipl Skleroz</b>
<b>Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri</b>	<b>Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=292 (n=176)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=360 (n=358)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=317 (n=308)</b>	<b>Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=124 (n=123)</b>
<b>Enfeksiyon ve infestasyonlar</b>				
Enfeksiyon	%6 (%3)	%13 (%11)	%11 (%10)	%14 (%13)
Apse	%0 (%1)	%4 (%2)	%4 (%5)	%1 (%6)



Sistem Organ Sınıf Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri	Multipl Skleroz Düşündüren Tek Olay (BENEFIT) #	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Avrupa Çalışması)	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Kuzey Amerika Çalışması)	Relaps ve Remisyon görülen Multipl Skleroz
	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=124 (n=123)
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b>				
Lenfosit sayısında azalma (<1500/mm <sup>3</sup> ) × <sup>Λ</sup> °	%79 (%45)	%53 (%28)	%88 (%68)	%82 (%67)
Mutlak nötrofil sayısında azalma (<1500/mm <sup>3</sup> ) × <sup>Λ</sup> * °	%11 (%2)	%18 (%5)	%4 (%10)	%18 (%5)
Akyuvar sayısı azalması (<3000/mm <sup>3</sup> ) × Λ * °	%11 (%2)	%13 (%4)	%13 (%4)	%16 (%4)
Lenfadenopati	%1 (%1)	%3 (%1)	%11 (%5)	%14 (%11)
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>				
Kan glukozunda azalma (<55 mg/dl) ×	%3 (%5)	%27 (%27)	%5 (%3)	%15 (%13)
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>				
Depresyon	%10 (%11)	%24 (%31)	%44 (%41)	%25 (%24)
Anksiyete	%3 (%5)	%6 (%5)	%10 (%11)	%15 (%13)
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>				
Baş ağrısı <sup>Λ</sup>	%27 (%17)	%47 (%41)	%55 (%46)	%84 (%77)
Baş dönmesi	%3 (%4)	%14 (%14)	%28 (%26)	%35 (%28)
Uykusuzluk	%8 (%4)	%12 (%8)	%26 (%25)	%31 (%33)
Migren	%2 (%2)	%4 (%3)	%5 (%4)	%12 (%7)
Parestezi	%16 (%17)	%35 (%39)	%40 (%43)	%19 (%21)
<b>Göz bozuklukları</b>				
Konjunktivit	%1 (%1)	%2 (%3)	%6 (%6)	%12 (%10)
Anormal görme <sup>Λ</sup>	%3 (%1)	%11 (%15)	%11 (%11)	%7 (%4)
<b>Kulak ve labirent bozuklukları</b>				
Kulak ağrısı	%0 (%1)	<%1 (%1)	%6 (%8)	%16 (%15)
<b>Kardiyak bozukluklar</b>				
Palpitasyon *	%1 (%1)	%2 (%3)	%5 (%2)	%8 (%2)
<b>Vasküler bozukluklar</b>				
Vazodilatasyon	%0 (%0)	%6 (%4)	%13 (%8)	%18 (%17)
Hipertansiyon °	%2 (%0)	%4 (%2)	%9 (%8)	%7 (%2)
<b>Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar</b>				
Üst solunum yolu infeksiyonu	%18 (%19)	%3 (%2)		

Sistem Organ Sınıf Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri	Multipl Skleroz Düşündüren Tek Olay (BENEFIT) #	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Avrupa Çalışması)	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Kuzey Amerika Çalışması)	Relaps ve Remisyon görülen Multipl Skleroz
	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=124 (n=123)
Sinüzit	%4 (%6)	%6 (%6)	%16 (%18)	%36 (%26)
Öksürük artışı	%2 (%2)	%5 (%10)	%11 (%15)	%31 (%23)
Dispne *	%0 (%0)	%3 (%2)	%8 (%6)	%8 (%2)
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>				
Diyare	%4 (%2)	%7 (%10)	%21 (%19)	%35 (%29)
Konstipasyon	%1 (%1)	%12 (%12)	%22 (%24)	%24 (%18)
Bulantı	%3 (%4)	%13 (%13)	%32 (%30)	%48 (%49)
Kusma <sup>Λ</sup>	%5 (%1)	%4 (%6)	%10 (%12)	%21 (%19)
Abdominal ağrı <sup>o</sup>	%5 (%3)	%11 (%6)	%18 (%16)	%32 (%24)
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>				
Alanin aminotransferaz artışı (SGPT > 5 x başlangıç) <sup>x Λ * o</sup>	%18 (%5)	%14 (%5)	%4 (%2)	%19 (%6)
Aspartat aminotransferaz artışı (SGOT > 5 x başlangıç) <sup>x Λ * o</sup>	%6 (%1)	%4 (%1)	%2 (%1)	%4 (%0)
<b>Deri ve derialtı dokusu bozuklukları</b>				
Deri bozukluğu	%1 (%0)	%4 (%4)	%19 (%17)	%6 (%8)
Döküntü <sup>Λ o</sup>	%11 (%3)	%20 (%12)	%26 (%20)	%27 (%32)
<b>Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</b>				
Hipertoni <sup>o</sup>	%2 (%1)	%41 (%31)	%57 (%57)	%26 (%24)
Miyalji * <sup>o</sup>	%8 (%8)	%23 (%9)	%19 (%29)	%44 (%28)
Miyasteni	%2 (%2)	%39 (%40)	%57 (%60)	%13 (%10)
Sırt ağrısı	%10 (%7)	%26 (%24)	%31 (%32)	%36 (%37)
Ekstremitte ağrısı	%6 (%3)	%14 (%12)		%0 (%0)
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b>				
Üriner retansiyon	%1 (%1)	%4 (%6)	%15 (%13)	
İdrarda protein pozitifliği (> 1+) <sup>x</sup>	%25 (%26)	%14 (%11)	%5 (%5)	%5 (%3)
Sık idrar	%1 (%1)	%6 (%5)	%12 (%11)	%3 (%5)
Üriner inkontinans	%1 (%1)	%8 (%15)	%20 (%19)	%2 (%1)
Üriner sıkışma hissi	%1 (%1)	%8 (%7)	%21 (%17)	%4 (%2)
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>				
Dismenore	%2 (%0)	<%1 (<%1)	%6 (%5)	%18 (%11)

Sistem Organ Sınıf Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri	Multipl Skleroz Düşündüren Tek Olay (BENEFIT) #	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Avrupa Çalışması)	Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Kuzey Amerika Çalışması)	Relaps ve Remisyon görülen Multipl Skleroz
	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (Plasebo) n=124 (n=123)
Menstrüel bozukluk *	% 1 (%2)	%9 (%13)	% 10 (%8)	% 17 (%8)
Metroraji	%2 (%0)	%12 (%6)	% 10 (%10)	% 15 (%8)
İmpotans	% 1 (%0)	%7 (%4)	% 10 (%11)	%2 (%1)
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları</b>				
Enjeksiyon yeri reaksiyonu (çeşitli tiplerde) <sup>^ * ° §</sup>	%52 (%11)	%78 (%20)	%89 (%37)	%85 (%37)
Enjeksiyon yerinde nekroz * °	% 1 (%0)	%5 (%0)	%6 (%0)	%5 (%0)
Grip benzeri semptomlar <sup>&amp; ^ * °</sup>	%44 (%18)	%61 (%40)	%43 (%33)	%52 (%48)
Ateş <sup>^ * °</sup>	% 13 (%5)	%40 (%13)	%29 (%24)	%59 (%41)
Ağrı	%4 (%4)	%31 (%25)	%59 (%59)	%52 (%48)
Göğüs ağrısı °	% 1 (%0)	%5 (%4)	%15 (%8)	%15 (%15)
Periferik ödem	%0 (%0)	%7 (%7)	%21 (%18)	%7 (%8)
Asteni *	%22 (%17)	%63 (%58)	%64 (%58)	%49 (%35)
Titreme <sup>^ * °</sup>	%5 (%1)	%23 (%7)	%22 (%12)	%46 (%19)
Terleme *	%2 (%1)	%6 (%6)	%10 (%10)	%23 (%11)
Bitkinlik *	%0 (%1)	%8 (%5)	%6 (%2)	%15 (%3)

× Laboratuvar anormalliği

^ MS düşündüren ilk olay çalışması hastalarında Betaferon tedavisi ile anlamlı ilişki, p < 0.05

\* RRMS için Betaferon tedavisi ile anlamlı ilişki, p < 0.05

° SPMS için Betaferon tedavisi ile anlamlı ilişki, p < 0.05

§Enjeksiyon yeri reaksiyonu (çeşitli tiplerde)' enjeksiyon yerinde meydana gelen her türlü advers reaksiyonu (enjeksiyon yeri nekrozları hariç) kapsar. örn: takip eden terimler: , enjeksiyon yerinde hemoraji, enjeksiyon yerinde aşırı duyarlılık, enjeksiyon yeri inflamasyonu, enjeksiyon yerinde kitle, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yeri reaksiyonu, enjeksiyon yerinde ödem ve enjeksiyon yerinde atrofi & "Grip benzeri semptom kompleksi" grip sendromunu ve/veya ateş, üşüme-titreme, miyalji, kırıklık, terleme şeklindeki advers etkilerden en az ikisinin kombinasyonu olarak tanımlanır.

# BENEFIT izlem çalışması sırasında Betaferon bilinen risk profilinde değişiklik gözlenmemiştir.

Belli bir reaksiyon ve eşanlamlıları ile ilgili durumlar için en uygun olan MedDRA terimi kullanılmıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İnterferon beta-1b erişkin kanser hastalarında haftada 3 kez intravenöz olarak 5.5 mg'a kadar yüksek dozlarda, yaşam fonksiyonlarını etkileyen ciddi advers etkiler görülmeksizin kullanılmıştır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İmmünostimülanlar  
ATC kodu: L03AB08

İnterferonlar, doğal proteinler arasında yer alan sitokinler grubuna mensuptur.

İnterferon beta-1b'nin, antiviral ve immunoregulator aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. İnterferon beta-1b'nin biyolojik yanıtı modifiye edici özelliklerinin, insan hücreleri yüzeyinde bulunan spesifik hücre reseptörleri ile etkileşimi neticesinde oluştuğu bilinmektedir. İnterferon beta-1b interferon- $\gamma$  reseptörünün bağlanma afinitesini azaltır, internalizasyonunu ve degradasyonunu destekler. İnterferon beta-1b ayrıca periferik kan mononükleer hücrelerin süpresör etkilerini artırır.

#### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

##### **Genel Özellikler**

##### Emilim:

0.25 mg BETAFERON'un önerilen dozda subkutan uygulamasını takiben, interferon beta-1b'nin serum konsantrasyonları düşük ya da belirlenemeyen düzeydedir. Önerilen dozda BETAFERON uygulanan, MS'li hastalardaki farmakokinetik bilgi bu nedenle mevcut değildir.

500 mikrogram BETAFERON'un sağlıklı gönüllülere subkutan enjeksiyonunu takiben, 1-8 saat sonra maksimum serum düzeyleri yaklaşık 40 IU/ml bulunmuştur.

##### Dağılım:

İnterferon beta-1b için dağılım özellikleri araştırılmamıştır.

##### Biyotransformasyon:

İnterferon beta-1b için biyotransformasyon özellikleri araştırılmamıştır.

##### Eliminasyon:

İnterferon beta-1b'nin intravenöz uygulaması ile yapılan çeşitli çalışmalarda, klerensi ve yarılanma ömrü sırasıyla 30 ml/dak./kg ve 5 saat olarak bulunmuştur.

Günaşırı BETAFERON enjeksiyonları serum düzeylerinde artışa neden olmaz ve farmakokinetiğinin tedavi boyunca değişmeyeceğini düşündürür.

Biyolojik yanıt göstergesi

Sağlıklı gönüllülere 250 mikrogram BETAFERON'un günaşırı subkutan uygulanmasını takiben, ilk BETAFERON dozundan sonra 6-12 saat içinde biyolojik yanıt göstergesi düzeyleri (neopterin,  $\beta$ 2-mikroglobulin ve immunosupresif sitokin, IL-10) anlamlı şekilde artar. Biyolojik yanıt göstergesi düzeyleri 40 ve 124 saat arasında doruğa ulaşır ve yedi gün (168 saat) çalışma periyodu boyunca yüksek bir düzeyde kalır. BETAFERON'un MS'deki etki mekanizması ile indüklenmiş biyolojik yanıt markerlerinin düzeyleri veya serum interferon beta-1b düzeyleri arasındaki ilişki bilinmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tekrarlanan doz çalışmalarının risk değerlendirmesi rhesus maymunları ile yapıldı. Kısa süreli hipertermi, lenfositlerde geçici belirgin bir artma ve trombositler ve segmente nötrofillerde geçici belirgin bir azalma görüldü. Uzun süreli çalışmalar yürütülmedi. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, annede toksisiteye ve düşük oranında artışa yol açmıştır. Yaşayan hayvanlarda malformasyona rastlanmadı.

Genotoksisite çalışmasında (Ames testi), mutajenik bir etki gözlenmemiştir. *In vitro* hücre transformasyon testinde, tümörjenik potansiyele dair bir belirtiye rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Liyofilize toz içeren flakon:

Human albumin

Mannitol

Kullanıma hazır enjektörde çözücü:

Sodyum klorür

Enjeksiyona uygun su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışması yapılmamış olması nedeniyle, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay. Çözelti hazırlandıktan sonra: buzdolabında 2-8 °C'de 3 saat.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Çözelti, hazırlanışı takiben hemen enjekte edilmezse, 3 saate kadar buzdolabında muhafaza edilebilir (dondurucuda değil).

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Toz içeren flakon:

Tip 1 cam, şeffaf, 3 ml, klorobutil kauçuk tıpa, alüminyum flanş

Çözücü içeren kullanıma hazır enjektör: 1.2 ml çözücü içeren tip 1 cam.

15 adet tekli ambalaj içeren paket: Bir BETAFERON kutusu içerisinde 15 adet tekli ambalaj bulunur.

Bu ambalajların her biri;

1 liyofilize toz içeren flakon + 1 adet kullanıma hazır enjektör + iğnesi takılı bir adet flakon adaptörü + 2 adet alkollü ped içerir.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama/Uygulama için talimatlar

Çözündürme: Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b’yi çözündürmek için ambalaj içinde sunulan, 5.4 mg/ml (% 0.54 w/v) sodyum klorür çözeltisini içeren kullanıma hazır enjektör ve iğne kullanılır.

Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b’yi çözündürmek için ucunda iğne olan flakon adaptörü flakona bağlanır. Kullanıma hazır enjektör iğneye takılır ve 1.2 ml çözücü BETAFERON flakonuna enjekte edilir. Toz çalkalamadan tamamen çözündürülür.

Çözündürme işleminden sonra 250 mikrogram BETAFERON uygulaması için 1 ml çözelti enjektöre çekilir. Doz titrasyonu için ise, ‘4.2 Pozoloji ve uygulama şekli’ bölümündeki doz titrasyon şemasında belirtilen miktarlar kadar enjektöre çekilir.

Enjeksiyon öncesi flakon adaptörden ayrılır.

Kullanım öncesi görsel tayin: Kullanmadan önce yeniden oluşturulan ürünü görsel olarak inceleyin. Şayet rengi bulanık ise veya partiküllü materyal içeriyorsa ürünü kullanmadan atınız. Hazırlanan çözelti ml’ de 250 mikrogram(8 milyon IU) interferon beta-1b içerir.

Otoenjektör kullanımı: Otoenjektör kullanımı ile enjeksiyon yeri reaksiyonlarının insidansı azaltılabilir. Multipl sklerozu düşündüren tek bir klinik olayı olan hastaların esas alındığı çalışmada, hastaların çoğunluğunda otoenjektör kullanılmıştır. Bu çalışmada enjeksiyon yeri reaksiyonları gibi enjeksiyon yeri nekrozları da diğer esas çalışmalara göre daha az sıklıkta görülmüştür.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53

34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

108 / 59

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**

-