

## 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 düzelmenin izlendiği en az iki nörolojik disfonksiyon atağıyla karakterize ambulatuvar 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, g naşırđ cilt altına enjekte edilen 1 mL hazırlanmış  zeltideki (Bkz. 6.6 Beşeri ve tıbbi üründen arta kalan diğeri maddelerin imhası ve diğeri 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	1.0mL

\* 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

 z nd rme: Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b'yi  z nd rmek için ambalaj içinde sunulan, 5.4 mg/ml (% 0.54 w/v) sodyum klorür  zeltisini içeren kullanıma hazır enjektör ve iğne kullanılır.

Enjeksiyon için liyofilize interferon beta-1b'yi  z nd rmek için ucunda iğne olan flakon adaptörü flakona bağlanır. Kullanıma hazır enjektör iğneye takılır ve 1.2 ml üzücü BETAFERON flakonuna enjekte edilir. Toz çalkalamadan tamamen  z nd r l r.  z nd rme işleminden sonra 250 mikrogram BETAFERON uygulaması için 1 ml  zelti enjektöre çekilir. Enjeksiyon  ncesi flakon adaptörden ayrılır.

Kullanım  ncesi görsel tavin: Kullanmadan önce yeniden oluşturulan ürünü görsel olarak inceleyin. şayet rengi bulanık ise veya partiküllü materyal içeriyorsa ürünü kullanmadan atınız. Hazırlanan  zelti 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 diğeri esas çalışmalara göre daha az sıklıkta g r lm ştir.

### **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 (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon),
- Şiddetli depresyon ve/veya intihar düşüncesi bulunan hastalarda (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler),
- Ciddi karaciğer hastalığı izlenen hastalarda kontrendikedir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

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

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

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 hepatotoksisiteye yol açtığı bilinen başka ilaç veya maddelere maruz kalan hastalar ile morbidite nedeni olan başka hastalıkların (ör: metastaz yapan malign 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.

**Nefrotik sendrom:**

İnterferon beta içeren ilaçlar ile tedavi sırasında, kollapslı fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişiklik hastalığı (MCD), membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) ve membranöz glomerülopati (MGN) dahil olmak üzere altta yatan nefropatilerin farklı olduğu nefrotik sendrom vakaları bildirilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta ile tedaviye başladıktan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Özellikle böbrek hastalığı riski yüksek olan hastalarda örn. ödem, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi erken belirti ve semptomların periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Nefrotik sendrom derhal tedavi edilmeli ve BETAFERON tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

**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.

Trombotik mikroanjiopati (TMA):

İnterferon beta içeren ilaçların kullanımı ile ölümcül vakaları da içeren trombotik trombositopenik purpura (TTP) ya da hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak ortaya çıkan trombotik mikroanjiopati vakaları rapor edilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta tedavisine başladıktan haftalar sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Erken klinik bulgular, trombositopeniyi, yeni başlayan hipertansiyonu, ateşi, santral sinir sistemi semptomlarını (örn. konfüzyon, parezi) ve bozulmuş böbrek fonksiyonunu içermektedir. TMA'yı hatırlatan laboratuvar bulguları, kan yaymasında azalmış platelet sayısı, hemoliz ve şistositlerin (eritrosit fragmentasyonu) sebep olduğu artmış serum laktat dehidrogenazı (LDH)'dır. Bu sebeple, TMA'nın klinik bulguları gözlemlenirse, kan platelet düzeyleri, serum LDH düzeyi, kan yayması ve böbrek fonksiyonları için ileri testlerin yapılması önerilir. Eğer TMA tanısı konulursa tedavinin (plazma değişimi düşünülerek) derhal uygulanması gerekmektedir ve BETAFERON tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir.

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:**

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

#### **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**

Tedaviye hamilelik sırasında başlanması kontrendikedir.

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.

BETAFERON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **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 / Fertilite**

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

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

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler araştırılmamıştır.

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 lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromu içeren trombotik mikroanjiopati\*\*\*

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Bilinmiyor: Önceden var olan monoklonal gamopatide kapiller leak sendromu\*\*

### **Endokrin hastalıklar**

Yaygın: Hipotiroidizm

Seyrek: Hipertiroidizm, tiroid bozuklukları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo artışı, kilo kaybı

Yaygın olmayan: Kan trigliserid artışı

Seyrek: Anoreksi\*\*

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Konfüzyonel durum

Yaygın olmayan: Emosyonel labilite, intihar girişimi (bkz. Bölüm 4.4)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Konvülsiyon

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi

Seyrek: Kardiyomiyopati\*\*

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

Seyrek: Bronkospazm\*\*

Bilinmiyor: Pulmoner arteriyel hipertansiyon\*\*\*\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Pankreatit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın: Kan bilirubininde artış

Yaygın olmayan: Gamma-glutamiltransferaz düzeyinde artış, hepatit

Seyrek: Hepatik hasar (hepatit dahil), hepatik yetmezlik\*\*

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

Yaygın: Ürtiker, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan: Cilt renginde değişme

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

Çok yaygın: Artralji

Bilinmiyor: İlaç kaynaklı lupus eritematosus

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Nefrotik sendrom, glomerüloskleroz (bkz. Bölüm 4.4)\*\*\*\*

### **Üreme sistemi ve meme-hastalıkları**

Yaygın: Menoraji (menstruasyon bozuklukları)

\*Sıklıklar klinik çalışmalara dayanmaktadır.

\*\* Pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları (ADR)'ler



\*\*\* Interferon beta ürünleri için sınıf etkisi (bkz. Bölüm 4.4)

\*\*\*\* Interferon beta ürünleri için sınıf etkisi, aşağıdaki pulmoner arteriyel hipertansiyon açıklamasına bakınız.

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

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>Enfeksiyon ve infestasyonlar</b>				
Enfeksiyon	%6 (%3)	%13 (%11)	%11 (%10)	%14 (%13)
Apse	%0 (%1)	%4 (%2)	%4 (%5)	%1 (%6)
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>				
Lenfosit sayısında azalma ( $<1500/\text{mm}^3$ ) $\times \Delta$ °	%79 (%45)	%53 (%28)	%88 (%68)	%82 (%67)
Mutlak nötrofil sayısında azalma ( $<1500/\text{mm}^3$ ) $\times \Delta * °$	%11 (%2)	%18 (%5)	%4 (%10)	%18 (%5)
Akyuvar sayısı azalması ( $<3000/\text{mm}^3$ ) $\times \Delta * °$	%11 (%2)	%13 (%4)	%13 (%4)	%16 (%4)
Lenfadenopati	%1 (%1)	%3 (%1)	%11 (%5)	%14 (%11)
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>				
Kan glukozunda azalma ( $<55 \text{ mg/dl}$ ) $\times$	%3 (%5)	%27 (%27)	%5 (%3)	%15 (%13)
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>				
Depresyon	%10 (%11)	%24 (%31)	%44 (%41)	%25 (%24)
Anksiyete	%3 (%5)	%6 (%5)	%10 (%11)	%15 (%13)
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>				
Baş ağrısı $\Delta$	%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 hastalıkları</b>				
Konjunktivit	%1 (%1)	%2 (%3)	%6 (%6)	%12 (%10)
Anormal görme $\Delta$	%3 (%1)	%11 (%15)	%11 (%11)	%7 (%4)

Sistem Organ Sınıfı Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri	Multipl Skleroz Düşündürülen 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>Kulak ve labirent hastalıkları</b>				
Kulak ağrısı	%0 (%1)	<%1 (%1)	%6 (%8)	%16 (%15)
<b>Kardiyak hastalıklar</b>				
Palpitasyon *	%1 (%1)	%2 (%3)	%5 (%2)	%8 (%2)
<b>Vasküler hastalıklar</b>				
Vazodilatasyon	%0 (%0)	%6 (%4)	%13 (%8)	%18 (%17)
Hipertansiyon °	%2 (%0)	%4 (%2)	%9 (%8)	%7 (%2)
<b>Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar</b>				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	%18 (%19)	%3 (%2)		
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 hastalıklar</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 ^	%5 (%1)	%4 (%6)	%10 (%12)	%21 (%19)
Abdominal ağrı °	%5 (%3)	%11 (%6)	%18 (%16)	%32 (%24)
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>				
Alanin aminotransferaz artışı (SGPT > 5 x başlangıç) × ^ * °	%18 (%5)	%14 (%5)	%4 (%2)	%19 (%6)
Aspartat aminotransferaz artışı (SGOT > 5 x başlangıç) × ^ * °	%6 (%1)	%4 (%1)	%2 (%1)	%4 (%0)
<b>Deri ve derialtı dokusu hastalıkları</b>				
Deri bozukluğu	%1 (%0)	%4 (%4)	%19 (%17)	%6 (%8)
Döküntü ^ °	%11 (%3)	%20 (%12)	%26 (%20)	%27 (%32)
<b>Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları</b>				
Hipertoni °	%2 (%1)	%41 (%31)	%57 (%57)	%26 (%24)
Miyalji * °	%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)

Sistem Organ Sınıfı Advers Olay ve Laboratuvar Anormallikleri	Multipl Skleroz Düşündürülen 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)
Ekstremitte ağrısı	%6 (%3)	%14 (%12)		%0 (%0)
<b>Renal ve üriner hastalıklar</b>				
Üriner retansiyon	%1 (%1)	%4 (%6)	%15 (%13)	
İdrarda protein pozitifliği (> 1+)x	%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 hastalıkları</b>				
Dismenore	%2 (%0)	<%1 (<%1)	%6 (%5)	%18 (%11)
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)^ * ° §	%52 (%11)	%78 (%20)	%89 (%37)	%85 (%37)
Enjeksiyon yerinde nekroz * °	%1 (%0)	%5 (%0)	%6 (%0)	%5 (%0)
Grip benzeri semptomlar & ^ * °	%44 (%18)	%61 (%40)	%43 (%33)	%52 (%48)
Ateş ^ * °	%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 ^ * °	%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)

<b>Sistem Organ Sınıfı</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>

× 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.

#### Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnterferon beta ürünleri ile pulmoner arteriyel hipertansiyon olguları bildirilmiştir. Olaylar, interferon beta ile tedavi başladıktan sonra birkaç yıla kadar olmak üzere çeşitli zaman noktalarında rapor edilmiştir.

#### 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. İnterferonların moleküler ağırlıkları 15,000 - 21,000 Dalton aralığındadır. Üç majör interferon sınıfı tanımlanmıştır: alfa, beta ve gamma. İnterferon alfa, interferon beta ve interferon gamma'nın farklı biyolojik aktivitesi olsa da çakışan aktiviteleri vardır. İnterferon beta-1b aktiviteleri türle sınırlıdır ve dolayısıyla, interferon beta-1b hakkındaki en uygun farmakolojik bilgi kültür veya insan *in vivo* çalışmalarında insan hücreleri çalışmalarından çıkarılır.

İnterferon beta-1b'nin, antiviral ve immunoregulator aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. İnterferon beta-1b'nin multipl sklerozde etkilerini gösterdikleri mekanizma açıkça anlaşılmamıştır. Ancak, İnterferon beta-1b'nin biyolojik yanıtı modifiye edici özelliklerinin, insan hücreleri yüzeyinde bulunan spesifik hücre reseptörleri ile etkileşimi neticesinde olduğu bilinmektedir. İnterferon beta-1b'nin bu reseptörlere bağlanması interferon beta-1b'nin biyolojik etkilerinin araçları olduğuna inanılan birkaç gen ürününün ekspresyonunu indükler. Bu ürünlerin birkaçı interferon beta-1b ile tedavi edilen hastalardan alınan serum ve selüler fraksiyonlarında ölçülmüştür. İnterferon beta-1b interferon- $\gamma$  reseptörünün bağlanma afinitesini azaltır, internalizasyonunu ve degradasyonunu destekler. İnterferon beta-1b ayrıca periferik kan mononükleer hücrelerin süpresör etkilerini artırır.

Betaferonun kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve endokrin organları üzerindeki etkileriyle ilgili ayrı hiçbir araştırma yapılmamıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

##### *RR-MS*

Relapsing- remitting multipl sklerozlu ve yardım almadan yürüyebilen (referans değeri EDSS 0 - 5,5) hastalarda BETAFERON ile bir kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. BETAFERON alan hastalarda klinik nökslerin sıklığı (%30) ve şiddeti yanı sıra hastalık nedeniyle hastaneye yatmaların sayısında düşüş görülmüştür. Ayrıca, nöks olmayan süre aralığında bir uzama olmuştur. BETAFERON'un nökslerin süresine ya da nöksler arasındaki semptomlara etkisine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır ve relapsing- remitting multipl sklerozda hastalığın ilerlemesine hiçbir önemli etki görülmemiştir.

##### *SP-MS*

BETAFERON ile sekonder progresif multipl sklerozlu (referans değeri EDSS 3 - 6,5, yani hastalar yürüyebilmektedir) toplam 1657 hastayı içeren iki kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Hafif şiddette hastalığı olan ve yürüyemeyen hastalar araştırılmamıştır. İki çalışmada onaylanmış ilerlemeye primer sonlanım noktası için engellilik ilerlemesinde gecikmeyi gösterir tutarsız sonuçlar görülmüştür:

İki çalışmadan birinde, BETAFERON alan hastalarda hastalık ilerleme zamanında (Tehlike Oranı = 0,69, %95 güven aralığı (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , BETAFERON'a bağlı %31 risk düşüşüne karşılık gelir) ve sandalyeye bağımlı hale gelme zamanında (Tehlike Oranı = 0,61, %95 güven aralığı (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , BETAFERON'a bağlı %39 risk düşüşüne karşılık gelir) istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme olduğu gösterilmiştir. Bu etki 33 aya kadar olan gözlem dönemi boyunca devam etmiştir. Tedavi etkisi; araştırılan tüm engellilik seviyelerindeki hastalarda ve nöks aktivitesinden bağımsız olarak meydana gelmiştir.

Sekonder progresif multipl sklerozda ikinci BETAFERON çalışmasında engellilik ilerleme zamanında hiçbir gecikme gözlemlenmemiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların sekonder progresif multipl sklerozdaki diğer çalışmadakinden genel olarak daha az aktif bir hastalığı olduğunda dair kanıt bulunmaktadır.

Her iki çalışmanın verilerini içeren retrospektif meta-analizlerde, istatistiksel olarak anlamlı bir genel tedavi etkisi bulunmuştur ( $p=0,0076$ ; tüm plasebo hastalarına karşı 8,0 milyon IU BETAFERON).

Alt gruplardaki retrospektif analizler, engellilik ilerlemesine tedavi etkisinin en çok tedavi başlamadan önce aktif hastalığı olan hastalarda olası olduğunu göstermiştir (Tehlike Oranı 0,72, %95 güven aralığı (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , nükslü veya kayda değer EDSS ilerlemeli hastalarda BETAFERON'a bağlı %28 risk düşüşüne karşılık gelir, tüm plasebo hastalarına karşı 8,0 milyon IU BETAFERON). Bu retrospektif alt grup analizlerinde nükslerin yanı sıra kayda değer EDSS ilerlemesinin (önceki iki yılda EDSS  $\geq 6$  için EDSS  $>1$  noktası veya  $>0,5$  noktası) aktif hastalığı olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olabileceğini gösteren kanıt mevcut olmuştur.

Her iki çalışmada BETAFERON alan sekonder progresif multipl skleroz hastaları klinik nükslerin sıklığında (%30) bir düşüş göstermiştir. BETAFERON'un nükslerin süresine etkisi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

#### *MS düşündüren tek klinik olay*

Tek klinik olaylı ve multipl skleroz düşündüren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri olan (en azından T2 ağırlıklı MRG'sinde iki klinik olarak sessiz lezyonlu) hastalarda bir kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Monofokal veya multifokal hastalık başlangıçlı hastalar dahil edilmiştir (ör., merkezi sinir sistemi için sırasıyla tek veya en az iki lezyon için klinik kanıt olan hastalar). Hastanın işaret ve semptomlarını multipl sklerozdan daha iyi açıklayan her türlü hastalık dışlanmalıdır. Bu çalışma iki fazdan oluşmuştur, plasebo kontrollü fazı önceden planlanmış izleme fazı takip etmiştir. Plasebo kontrollü faz 2 yıl veya hastanın klinik olarak kesin multipl skleroz (KKMS) geliştirmesine kadar, bunlardan hangisinin ilk gerçekleştiği fark etmeksizin sürer. Plasebo kontrollü fazdan sonra hastalar başlangıçta BETAFERON ("derhal tedavi grubu") ya da plaseboya ("geç tedavi grubu") dağıtılan hastaların karşılaştırıldığı derhal ve geç BETAFERON-tedavisi başlangıcının etkilerinin değerlendirilmesi için önceden planlanmış bir BETAFERON ile izlemeye girmiştir. Hastalar ve araştırmacılar başlangıç tedavisi dağıtımına çift kör dahil edilmişlerdir.

**Tablo 2:** BENEFIT ve BENEFIT İzleme çalışmasının primer etkililik sonuçları

	2. Yıl sonuçları Plasebo kontrollü faz		3. Yıl sonuçları Açık etiketli izleme		5. Yıl sonuçları Açık etiketli izleme	
	Betaferon 250 mcg n=292	Plasebo n=176	Derhal Betaferon 250 mcg n=292	Geç Betaferon 250 mcg n=176	Derhal Betaferon 250 mcg n=292	Geç Betaferon 250 mcg n=176
Çalışma fazını tamamlayan hastaların sayısı	271 (%93)	166 (%94)	249 (%85)	143 (%81)	235 (%80)	123 (%70)
<b>Primer etkililik değişkenleri</b>						
<b>KKMSye kadar süre</b>						
<b>Kaplan-Meier tahminleri</b>	%28	%45	%37	%51	%46	%57
<b>Risk düşüşü</b> <b>%95 Güven aralığı ile Tehlike oranı (TO)</b> <b>log-sıra testi</b>	Plaseboya karşı %47 TO = 0,53 [0,39, 0,73]  p < 0,0001  Betaferon KKMS'ye kadar süreyi plasebo grubunda 255 günden Betaferon grubunda 618 güne kadar 363 gün uzatmıştır (25. yüzdilik dilime dayanılarak)		Geç Betaferona karşı %41 TO = 0,59 (0,42, 0,83)  p = 0,0011		Geç Betaferona karşı %37 TO = 0,63 [0,48, 0,83]  p = 0,0027	
<b>McDonald MS'e kadar süre</b>						
<b>Kaplan-Meier tahminleri</b>	%69	%85	Primer sonlanım noktası yok		Primer sonlanım noktası yok	
<b>Risk düşüşü</b> <b>%95 Güven aralığı ile Tehlike oranı</b> <b>log-sıra testi</b>	Plaseboya karşı %43 TO = 0,57 [0,46, 0,71]  p < 0,00001					
<b>Doğrulanmış EDSS ilerlemesine kadar süre</b>						

Kaplan-Meier tahminleri	Primer sonlanım noktası yok	%16	%24	%25	%29
Risk düşüşü		Geç Betaferona karşı %40		Geç Betaferona karşı %24	
%95 Güven aralığı ile Tehlike oranı		TO = 0,60 (0,39, 0,92)		TO = 0,76 (0,52, 1,11)	
log-sıra testi		p = 0,022		p = 0,177	

Plasebo kontrollü fazda BETAFERON ilk klinik olaydan KKMS'ye kadar olan ilerlemeyi istatistiksel olarak önemli ve klinik olarak anlamlı şekilde geciktirmiştir. Tedavi etkisinin sağlamlığı aynı zamanda McDonald kriterlerine göre multipl skleroza ilerlemenin gecikmesi ile de gösterilmiştir (Tablo 2).

Referans değeri faktörlerine göre alt grup analizlerinde değerlendirilen tüm alt gruplarda KKMS'ye ilerleme üzerinde etkililiğe dair kanıt gösterilmiştir. 2 yıl içinde KKMS'ye ilerleme riski monofokal hastalarda en az 9 T2 lezyonu ya da referans değerinde beyin MRG'sinde Gd-kontrastı ile daha yüksek olmuştur. Multifokal hastalarda KKMS riski referans değerinde MRG bulgularından bağımsız olmuştur, bu da klinik bulgular temelinde hastalığın dağılması nedeniyle yüksek KKMS riskini işaret eder. Başlangıç taramasında en az dokuz T2 aşırı yoğun lezyonun ve başlangıç taramasından en az 1 ay sonra alınmış bir izleme taramasında en az bir yeni T2 ya da bir yeni Gd-kontrastı lezyonu daha tutucu bir yaklaşım olsa da, şu anda yüksek riskli hastanın iyi oluşturulmuş bir tanımı bulunmamaktadır. Her durumda tedavi yalnızca yüksek riskli olarak sınıflandırılmış hastalar için düşünülmelidir.

BETAFERON tedavisi yüksek çalışma tamamlama oranı (BETAFERON grubunda %93) ile gösterildiği gibi iyi şekilde kabul edilmiştir. BETAFERON'un tolere edilebilirliğini arttırmak için, bir doz titrasyonu uygulanmış ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar tedavinin başında uygulanmıştır. Ayrıca çalışma boyunca hastaların çoğunluğu bir oto-enjektör kullanmıştır.

Açık etiketli izleme fazında, plasebo grubundaki hastaların çoğunluğu en azından ikinci yıl itibarıyla BETAFERON ile tedavi edilmiş olsa da tedavinin KKMS'ye etkisi 3 ve 5 yıl sonra da hala açık olmuştur (Tablo 2). EDSS ilerlemesi (referans değerine kıyasla en az bir noktada EDSS'de onaylanmış artış) derhal tedavi grubunda daha düşük olmuştur (Tablo 2, 3 yıl sonrasında önemli etki, 5 yıl sonrasında önemli etki yok). Her iki tedavi grubundaki hastaların çoğunluğunda 5 yıllık süreçte hiçbir engellilik ilerlemesi olmamıştır. Bu sonuç parametresi üzerinden fayda için "derhal" tedavide sağlam kanıt gösterilememiştir. Yaşam kalitesinde derhal BETAFERON tedavisine atfedilebilir hiçbir fayda (FDMS - MS Fonksiyonel Değerlendirmesi ile ölçüldüğü şekilde: Tedavi Sonuçları Dizini) görülmemiştir.

#### *RR-MS, SP-MS ve MS düşündüren tek klinik olay*

BETAFERON, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ölçüldüğü şekilde, tüm multipl skleroz çalışmalarında hastalık aktivitesinin (merkezi sinir sisteminde akut inflamasyon ve kalıcı doku değişiklikleri) azaltılmasında etkili olmuştur. MRG ile ölçülen multipl skleroz hastalık aktivitesi ve klinik sonuç ilişkisi halihazırda tam olarak anlaşılmamıştır.



## 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 düzeylerde dir. 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 güvenilirlik verileri

Akut toksisite çalışmaları yürütülmemiştir. Kemirgenler insan interferon betaya tepki vermediğinden; tekrarlanan doz çalışmalarının risk değerlendirmesi rhesus maymunları ile yapılmıştır. Kısa süreli hipertermi, lenfositlerde geçici belirgin bir artma ve trombositler ve segmente nötrofillerde geçici belirgin bir azalma görülmüştür. Uzun süreli çalışmalar yürütülmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, annede toksisiteye ve düşük oranında artışa yol açmıştır. Yaşayan hayvanlarda malformasyona rastlanmamıştır. Fertilité üzerine etkisi araştırılmamıştır. Maymun östrus döngüsü üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Genotoksisite çalışmasında (Ames testi), mutajenik bir etki gözlenmemiştir. Karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. *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 enjektöre 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 çözülmek 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 çözülmek için ucunda iğne olan flakon adaptörü flakona bağlanır. Kullanıma hazır enjektör iğneye takılır ve 1.2 ml çözücü BETAFERON flakonuna enjektöre edilir. Toz çalkalamadan tamamen çözümlenir.

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**

-