



מרץ 2023

רופא/ה נכבד/ה,  
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

**Betaferon**

**Powder and solvent for solution for injection**

אנו מבקשים להודיעכם שהעלוניו לרופא ולצרכן של התכשיר עודכנו.

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Use in ambulatory patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and relapsing progressive M.S. to reduce the frequency of clinical exacerbations.  
Treatment of secondary progressive (SP) form of multiple sclerosis.  
Treatment of patients who have experienced a single demyelinating event with an active inflammatory process, if it is severe enough to warrant treatment with intravenous corticosteroids, if alternative diagnoses have been excluded, including the presence of MRI abnormalities characteristic of M.S. and if they are determined to be at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלוניו, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת **בקו תחתון**, מחיקת טקסט מסומנת בקו-חוצה.

**העדכונים בעלון לרופא:**

#### **4.3 Contraindications**

- ~~Initiation of treatment in pregnancy (see section 4.6).~~
- Patients with a history of hypersensitivity to natural or recombinant interferon beta, human albumin or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Patients with current severe depression and/or suicidal ideation (see sections 4.4 and 4.8).
- Patients with decompensated liver disease (see sections 4.4, 4.5 and 4.8).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### Traceability

In order to improve traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

##### General disorders and administration site conditions

##### Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions (rare but severe acute reactions such as bronchospasm, anaphylaxis and urticaria) may occur. If reactions are severe, Betaferon should be discontinued and appropriate medical intervention instituted.

##### Injection site reactions

Injection site reactions, including injection site infection and injection site necrosis ~~has~~ **have** been reported in patients using Betaferon (see section 4.8). ~~#~~ **Injection site necrosis** can be extensive and may involve muscle fascia as well as fat and therefore can result in scar formation. Occasionally debridement and, less often, skin grafting are required, and healing may take up to 6 months.



...

To minimise the risk of injection site infection and injection site necrosis, patients should be advised to:

- use an aseptic injection technique
- rotate the injection sites with each dose

#### **4.6 Fertility, ~~p~~Pregnancy and lactation~~breast-feeding~~**

##### Pregnancy

~~There is limited information on the use of Betaferon in pregnancy. Available data indicate that there may be an increased risk of spontaneous abortion. Initiation of treatment is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). A large amount of data (more than 1000 pregnancy outcomes) from interferon beta registries, national registries and post-marketing experience indicates no increased risk of major congenital anomalies after pre-conception exposure or exposure during the first trimester of pregnancy. However, the duration of exposure during the first trimester is uncertain, because data were collected when interferon beta use was contraindicated during pregnancy, and treatment likely interrupted when pregnancy was detected and/or confirmed. Experience with exposure during the second and third trimester is very limited.~~

Based on animal data (see section 5.3), there is a possibly increased risk for spontaneous abortion. The risk of spontaneous abortions in pregnant women exposed to interferon beta cannot adequately be evaluated based on the currently available data, but the data do not suggest an increased risk so far.

If clinically needed, the use of Betaferon may be considered during pregnancy.

##### ~~Women of child-bearing potential~~

~~Women of child-bearing potential should take appropriate contraceptive measures. If the patient becomes pregnant or plans to become pregnant while using Betaferon, she should be informed of the potential hazards and discontinuation of therapy should be considered (see section 5.3). In patients with a high relapse rate before initiation of treatment, the risk of a severe relapse following discontinuation of Betaferon in the event of pregnancy should be weighed against a possible increased risk of spontaneous abortion.~~

##### Breast-feeding

~~It is not known whether interferon beta-1b is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants a decision should be made on whether to discontinue breast feeding or discontinue Betaferon therapy. Limited information available on the transfer of interferon beta-1b into breast milk, together with the chemical / physiological characteristics of interferon beta, suggests that levels of interferon beta-1b excreted in human milk are negligible. No harmful effects on the breastfed newborn/infant are anticipated.~~

Betaferon can be used during breast-feeding.

##### Fertility

No investigations on fertility have been conducted (see section 5.3).



#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

At the beginning of treatment adverse reactions are common but in general they subside with further treatment. The most frequently observed adverse reactions are a flu-like symptom complex (fever, chills, arthralgia, malaise, sweating, headache, or myalgia), which is mainly due to the pharmacological effects of the medicinal product, and injection site reactions. Injection site reactions occurred frequently after administration of Betaferon. Redness, swelling, discolouration, inflammation, pain, hypersensitivity, **infection**, necrosis and non-specific reactions were significantly associated with 250 microgram (8.0 million IU) Betaferon treatment.

The most serious adverse reactions reported include thrombotic microangiopathy (TMA) and haemolytic anaemia (HA).

##### Tabulated list of adverse reactions

The following adverse event listing is based on reports from clinical trials (~~Table 1, adverse events and laboratory abnormalities~~) and from the post-marketing surveillance (~~Table 2, frequencies – where known – based on pooled clinical trials (very common  $\geq 1/10$ , common  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ , uncommon  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ , very rare  $< 1/10,000$ )~~) of Betaferon use. Experience with Betaferon in patients with MS is limited, consequently those adverse events which occur very rarely may not yet have been observed.

~~Table 1: Adverse events and laboratory abnormalities with incidence rates  $\geq 10\%$  and the respective percentages under placebo; significantly associated side effects  $< 10\%$  based on reports from clinical trials~~

System-Organ-Class  Adverse Event and Laboratory Abnormalities	Single-Event suggestive of Multiple Sclerosis (BENEFIT) <sup>#</sup>	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (European Study)	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (North American Study)	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250-microgram (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=124 (n=123)
<b>Infections and infestations</b>				
Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abscess	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>				
Lymphocyte count decreased ( $< 1,500/\text{mm}^3$ ) <sup>* A. o</sup>	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Absolute neutrophil count decreased ( $< 1,500/\text{mm}^3$ ) <sup>* A. * o</sup>	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)



System-Organ-Class Adverse-Event and Laboratory Abnormalities	Single-Event suggestive-of Multiple Sclerosis (BENEFIT) <sup>#</sup>	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (European Study)	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (North American Study)	Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis
	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250-microgram (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=124 (n=123)
White blood cell count decreased (<3,000/mm <sup>3</sup> )* A.* °	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadenopathy	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Blood-glucose-decreased (<55 mg/dl)*	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Psychiatric disorders</b>				
Depression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anxiety	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Nervous system disorders</b>				
Headache <sup>^</sup>	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Dizziness	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnia	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Paraesthesia	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Eye disorders</b>				
Conjunctivitis	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Abnormal-vision <sup>^</sup>	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Ear and labyrinth disorders</b>				
Ear-pain	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Cardiac disorders</b>				
Palpitation <sup>*</sup>	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Vascular disorders</b>				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension <sup>°</sup>	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>				
Upper respiratory infection	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusitis	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Cough-increased	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnoea <sup>*</sup>	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Diarrhoea	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausea	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vomiting <sup>^</sup>	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Abdominal-pain <sup>°</sup>	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)



System-Organ-Class Adverse-Event and Laboratory Abnormalities	Single-Event suggestive-of Multiple Sclerosis (BENEFIT) <sup>#</sup>	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (European Study)	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (North American Study)	Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis
	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250-microgram (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=124 (n=123)
<b>Hepatobiliary disorders</b>				
Alanine-aminotransferase increased (SGPT > 5 times-baseline) <sup>*,A,* °</sup>	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Aspartate aminotransferase increased (SGOT > 5 times-baseline) <sup>*,A,* °</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Skin disorder	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Rash <sup>A, °</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>				
Hypertonia <sup>°</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Myalgia <sup>*, °</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Myasthenia	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Back pain	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Pain in extremity	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Renal and urinary disorders</b>				
Urinary retention	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Urinary protein positive (> 1+) <sup>*</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Urinary frequency	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Urinary incontinence	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Urinary urgency	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Reproductive system and breast disorders</b>				
Dysmenorrhoea	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Menstrual disorder <sup>*</sup>	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorrhagia	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotence	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Injection site reaction (various kinds) <sup>A,* ° §</sup>	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Injection site necrosis <sup>*, °</sup>	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Flu-like symptoms <sup>&amp;A,* °</sup>	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fever <sup>A,* °</sup>	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Pain	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Chest pain <sup>°</sup>	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Peripheral oedema	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)



System Organ Class Adverse Event and Laboratory Abnormalities	Single Event suggestive of Multiple Sclerosis (BENEFIT) <sup>#</sup>	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (European Study)	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (North American Study)	Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis
	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 microgram (Placebo) n=124 (n=123)
Asthenia <sup>*</sup>	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	40% (35%)
Chills <sup>^* °</sup>	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sweating <sup>*</sup>	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malaise <sup>*</sup>	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<p><sup>*</sup>Laboratory abnormality  <sup>^</sup>Significantly associated with Betaferon treatment for patients with first event suggestive of MS, p &lt; 0.05  <sup>*</sup>Significantly associated with Betaferon treatment for RRMS, p &lt; 0.05  <sup>°</sup>Significantly associated with Betaferon treatment for SPMS, p &lt; 0.05  <sup>§</sup>Injection site reaction (various kinds) comprises all adverse events occurring at the injection site, i.e. the following terms: injection site haemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site inflammation, injection site mass, injection site necrosis, injection site pain, injection site reaction, injection site oedema, and injection site atrophy  <sup>&amp;</sup>"Flu-like symptom complex" denotes flu syndrome and/or a combination of at least two AEs from fever, chills, myalgia, malaise, sweating.  <sup>#</sup>During the BENEFIT follow-up study, no change in the known risk profile of Betaferon was observed.</p>				

The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

**Table 21:** Adverse drug reactions (ADRs) *based on reports from clinical trials and identified during post-marketing surveillance (frequencies - where known - calculated based on pooled clinical trial data)* N=1093

System Organ Class	Very common (≥ 1/10) <sup>†</sup>	Common (≥ 1/100 to < 1/10) <sup>†</sup>	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) <sup>†</sup>	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) <sup>†</sup>	Frequency not known
--------------------	--------------------------------------	--	---	--	---------------------



System Organ Class	Very common (≥ 1/10) <sup>‡</sup>	Common (≥ 1/100 to < 1/10) <sup>‡</sup>	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)- <sup>‡</sup>	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) <sup>‡</sup>	Frequency not known
Blood and lymphatic system disorders	<u>Lymphocyte count decreased (&lt; 1500/mm<sup>3</sup>)<sup>e</sup>, White blood cell count decreased (&lt; 3000/mm<sup>3</sup>)<sup>e</sup>, Absolute neutrophil count decreased (&lt; 1500/mm<sup>3</sup>)<sup>e</sup></u>	<u>Lymphadenopathy,</u> Anaemia	Thrombocytopenia	Thrombotic <u>microangiopathy<sup>‡</sup></u> <u>microangiopathy<sup>d</sup></u> including thrombotic thrombocytopenic purpura/ haemolytic uraemic <u>syndrome<sup>‡</sup></u> <u>syndrome<sup>b</sup></u>	Haemolytic <u>anaemia<sup>2-5</sup></u> <u>anaemia<sup>a, d</sup></u>
Immune system disorders				Anaphylactic reactions	Capillary leak syndrome in pre-existing monoclonal <u>gammopathy<sup>2</sup></u> <u>gammopathy<sup>a</sup></u>
Endocrine disorders		Hypothyroidism		Hyperthyroidism, Thyroid disorders	
Metabolism and nutrition disorders		Weight increased, Weight decreased	Blood triglycerides increased	<u>Anorexia<sup>2</sup></u> <u>Anorexia<sup>a</sup></u>	
Psychiatric disorders		Confusional state	Suicide attempt (see also section 4.4), Emotional lability		<u>Depression,</u> <u>Anxiety</u>
Nervous system disorders	<u>Headache,</u> <u>Insomnia</u>		Convulsion		<u>Dizziness</u>
Cardiac disorders		Tachycardia		<u>Cardiomyopathy<sup>2</sup></u> <u>Cardiomyopathy<sup>a</sup></u>	<u>Palpitation</u>
<u>Vascular disorders</u>		<u>Hypertension</u>			<u>Vasodilatation</u>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		<u>Dyspnoea</u>		<u>Bronchospasm<sup>2</sup></u> <u>Bronchospasm<sup>a</sup></u>	Pulmonary arterial <u>hypertension<sup>4</sup></u> <u>hypertension<sup>c</sup></u>



System Organ Class	Very common (≥ 1/10) <sup>‡</sup>	Common (≥ 1/100 to < 1/10) <sup>‡</sup>	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) <sup>‡</sup>	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) <sup>‡</sup>	Frequency not known
Gastrointestinal disorders	<a href="#">Abdominal pain</a>			Pancreatitis	<a href="#">Nausea</a> , <a href="#">Vomiting</a> , <a href="#">Diarrhoea</a>
Hepatobiliary disorders	<a href="#">Alanine aminotransferase increased (ALAT &gt; 5 times baseline)<sup>‡</sup></a>	<a href="#">Aspartate aminotransferase increased (ASAT &gt; 5 times baseline)<sup>‡</sup></a> , Blood bilirubin increased	Gamma-glutamyl-transferase increased, Hepatitis	Hepatic injury (including hepatitis), Hepatic failure <sup>‡</sup> <a href="#">failure<sup>a</sup></a>	
Skin and subcutaneous tissue disorders	<a href="#">Rash</a> , <a href="#">Skin disorder</a>	Urticaria, Pruritus, Alopecia	Skin discolouration		
Musculoskeletal, and connective tissue disorders	<a href="#">Myalgia</a> , <a href="#">Hypertonia</a> Arthralgia				Drug-induced lupus erythematosus
Renal and urinary disorders	<a href="#">Urinary urgency</a>		Nephrotic syndrome, glomerulosclerosis <a href="#">Glomerulosclerosis</a> (see section 4.4) <sup>a</sup> <sup>b2,3</sup>		
Reproductive system and breast disorders		Menorrhagia <a href="#">Impotence</a> , <a href="#">Metrorrhagia</a>		<del>Menstrual disorder</del>	Menstrual disorder
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<a href="#">Injection site reaction (various kinds<sup>s</sup>)</a> , <a href="#">Flu-like symptoms (complex<sup>s</sup>)</a> , <a href="#">Pain</a> , <a href="#">Fever</a> , <a href="#">Chills</a> , <a href="#">Peripheral oedema</a> , <a href="#">Asthenia</a>	<a href="#">Injection site necrosis</a> , <a href="#">Chest pain</a> , <a href="#">Malaise</a>			<a href="#">Sweating</a>





<sup>1</sup> frequencies based on pooled clinical trials (very common  $\geq 1/10$ , common  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ , uncommon  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ , very rare  $< 1/10,000$ ).

<sup>a2</sup> ADRs derived only during post-marketing

<sup>b3</sup> Class label for interferon beta products (see section 4.4).

<sup>c4</sup> Class label for interferon products, see below Pulmonary arterial hypertension.

<sup>d</sup> life-threatening and/or fatal cases have been reported.

<sup>e</sup> laboratory abnormality

<sup>f</sup> 'Injection site reaction (various kinds)' comprises all adverse events occurring at the injection site (except injection site necrosis), e.g. the following terms: injection site atrophy, injection site edema, injection site haemorrhage, injection site hypersensitivity, injection site infection, injection site inflammation, injection site mass, injection site pain and injection site reaction.

<sup>g</sup> 'Flu-like symptom complex' denotes flu syndrome and/or a combination of at least two Adverse Events from fever, chills, myalgia, malaise, sweating.

The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

העידכונים בעלון לצרכן:

## 2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך רגיש (אלרגי) לאינטרפרון בטא טבעי או רוקומביננטי, לאלבומין אנושי או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6 "מידע נוסף").
- הנך בהיריון. אין להתחיל שימוש בתרופה בזמן היריון (ראי בסעיף זה "היריון והנקה").
- הנך סובל כעת מדיכאון חמור ו/או מחשבות אובדניות (ראה בסעיף זה "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" וסעיף 4 "תופעות לוואי").
- הנך סובל ממחלת כבד חמורה (ראה בסעיף זה "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה" ו- "תגובות בין תרופתיות" וכן סעיף 4 "תופעות לוואי").

### תגובות במקום ההזרקה

במהלך הטיפול עם בטאפרון ייתכן שתחווה תגובות במקום ההזרקה. הסימפטומים כוללים אודם, נפיחות, שינוי בצבע העור, דלקת, כאב ורגישות יתר. **זיהום סביב מקום ההזרקה**, היווצרות סדקים בעור ונזק לרקמות (נמק) סביב מקום ההזרקה דווחו בתדירות נמוכה יותר. תגובות במקום ההזרקה בדרך כלל מתמעטות עם הזמן.

הרס עור ורקמות במקום ההזרקה עלולים להוביל להיווצרות צלקות. אם הצלקות חמורות ייתכן צורך בטיפול רפואי על ידי רופא להסרת חומרים זרים ורקמות "מתות" (הטריה), ובמקרים פחות נפוצים, ייתכן צורך בהשתלת עור והחלמה עשויה לקחת עד 6 חודשים.

כדי לצמצם את הסיכון בתגובות עוריות במקום ההזרקה, **כמו זיהום או נמק**, עליך:

- להשתמש בטכניקה סטרילית בעת הזרקת התרופה.
- לבצע סבב במקומות הזרקה שונים (ראה נספח "הנחיות להזרקה עצמית").

תגובות במקום ההזרקה עשויות להיות מועטות יותר אם הנך משתמש במכשיר הזרקה אוטומטי **ועל ידי החלפת מקומות ההזרקה**. הרופא יכול לספר לך פרטים נוספים על כך.

### היריון

אם הנך בגיל הפוריות, השתמשי באמצעי מניעה מתאים במהלך הטיפול עם בטאפרון.



• **אם הנך בהיריון או קיים סיכוי שהנך בהיריון**, ספרי על כך לרופא. אין להתחיל טיפול בבטאפרון אם הנך בהיריון (ראי בסעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם"). הנתונים הקיימים מצביעים שעלול להיות סיכוי מוגבר להפלה פתאומית.

• **אם הנך מעוניינת להיכנס להיריון**, התייעצי על כך תחילה עם הרופא שלך.  
 • **אם נכנסת להיריון בעת הטיפול עם בטאפרון**, הפסיקי את הטיפול בתרופה וצרי קשר עם הרופא שלך מיד. את הרופא שלך תחליטו אם יש להמשיך טיפול עם בטאפרון או לא.  
 התייעצי עם הרופא לפני נטילת כל תרופה.

**אם את בהריון, חושבת שאת בהריון או מתכננת הריון, התייעצי עם הרופא שלך לפני נטילת התרופה. הנקה**

לא ידוע האם Interferon beta 1b (החומר הפעיל בבטאפרון) עובר דרך חלב האם. עם זאת, קיימת אפשרות תיאורטית כי תינוק הניזון מהנקה יחוש בתופעות לוואי חמורות בשל בטאפרון.

• **שוחחי תחילה עם הרופא שלך** על מנת להחליט האם להפסיק הנקה או להפסיק השימוש בבטאפרון. התייעצי עם הרופא לפני נטילת כל תרופה. **צפויים השפעות מזיקות על התינוק היונק. ניתן להשתמש בבטאפרון בזמן הנקה.**

## 4) תופעות לוואי

...

• **תגובות במקום הזרקה**. תסמינים יכולים להיות אדמומיות, נפיחות, שינוי צבע העור, דלקת, **זיהום**, כאב, רגישות יתר, נזק לרקמות (נמק). למידע נוסף וכן לפעולות מומלצות במידה ואתה חש בתגובות אלה ראה בסעיף 2 "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה". תגובות אלה עשויות לפחות עם השימוש במכשיר הזרקה אוטומטי **ועל ידי החלפת מקומות הזרקה**. למידע נוסף, אנא שוחח עם הרופא, הרוקח או האחיות.

**תופעות הלוואי הבאות מבוססות על דיווחים מניסויים קליניים בבטאפרון (רשימה 4) ומדיווחי תופעות לוואי של התרופה המשווקת (רשימה 2).**

**רשימה 1: תופעות לוואי שכיחות מאוד שנצפו בניסויים קליניים בשימוש עם בטאפרון (לפחות ב-10% מהמקרים)** ובאחוז גבוה יותר מאלו שנצפו בשימוש עם תרופת פלצבו. הרשימה כוללת גם תופעות לוואי שנצפו בפחות מ-10%, אך היו קשורות באופן משמעותי לטיפול עם בטאפרון.

— **זיהום**, מורסה (אבצס – פצע מוגלתי)

— ירידה בספירת **תאי דם לבנים**, נפיחות **בלוטות לימפה**

— ירידה **ברמת הסוכר בדם** (היפוגליקמיה)

— **דיכאון, חרדה**

— **כאבי ראש, סחרחורות, נדודי שינה, מיגרנה, תחושות עקצוץ וחוסר תחושה**

— **דלקת עיניים** (דלקת הלחמית), **הפרעות בראייה**

— **כאבי אוזניים**

— **קצב לב מהיר ולא סדיר, או דפיקות לב**

— **אודם ו/או סומק בפנים כתוצאה מהתרחבות כלי הדם, עלייה בלחץ דם**

— **נזלת, שיעול, צרידות כתוצאה מזיהום בדרכי נשימה עליונות, סינוסיטיס, החמרת שיעול, קוצר נשימה**

**נשימה**

— **שלשול, עצירות, בחילה, הקאה, כאבי בטן**

— **עלייה ברמה של אנזימי הכבד בדם (תימצא בבדיקות דם)**

— **הפרעות עוריות, פריחה**

— **קישיון שרירים, כאבי שרירים, חולשת שרירים, כאבי גב, כאבים בגפיים כגון באצבעות הידיים**

**ובאצבעות הרגליים**

— **קשיים במתן שתן (אצירת שתן), הימצאות חלבון בשתן (יימצא בבדיקות שתן), עלייה בתכיפות מתן שתן, בריחת שתן, תחושת דחיפות במתן שתן**



— כאבי מחזור, הפרעות במחזור החודשי, דימום רחמי כבד בייחוד בין מחזורי הווסת, **אין אונות**  
 — תגובה במקום ההזרקה (כולל אדמומיות, נפיחות, שינוי צבע, דלקת, כאב, תגובה אלרגית), הרס  
 העור והרקמות (נמק) במקום ההזרקה (ראה בסעיף 2 "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה")  
 — **תסמינים דמויי שפעת**, חום, כאבים, צמרמורות, הצטברות נוזלים בזרוע, ברגל או בפנים (בצקת  
 היקפית), חולשה, צמרמורות, הזעות, הרגשת חולי

בנוסף, תופעות לוואי הבאות זוהו מהמידע שהצטבר לאחר התחלת השינוק.

**רשימה 2:** תופעות לוואי שדווחו על התכשיר המשווק (התדירות, אם ידועה, מתבססת על המחקרים  
 הקליניים).

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) תופעות **שעשויות להשפיע על יותר** מופיעות ביותר  
 ממשמש אחד **מתוך מעשרה משתמשים:**

- ירידה בספירת **תאי דם לבנים**
- **כאב ראש**
- הפרעות שינה (אינסומניה)
- כאב בטן
- תיתכן עליה באנזימים מסוימים המיוצרים על ידי הכבד (אלאנין אמינוטרנספראז או ALAT) בדם  
 (תתגלה בבדיקות דם)
- פריחה
- הפרעה בעור
- כאב שרירים
- קשיון נוקשות **שרירים**
- כאב פרקים
- דחיפות במתן שתן
- תופעות במקום ההזרקה (כולל אדמומיות, נפיחות, שינוי צבע, דלקת, כאב, זיהום, תגובה אלרגית  
 (רגישות יתר))
- תסמינים דמויי שפעת, כאבים, חום, צמרמורות, הצטברות נוזלים בזרועות או ברגליים (בצקת  
 פריפרית), חוסר/אובדן כוח
- כאבי פרקים

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות **שעשויות להשפיע שמופיעות** על בעד משמש אחד מתוך 10  
**משתמשים:**

- **נפיחות בלוטות לימפהמוגדלות**
- עליה **בלחץ הדם**
- תיתכן עליה באנזימים מסוימים המיוצרים על ידי הכבד (aspartate aminotransferase או ASAT)  
 בדם (תתגלה בבדיקות דם)
- **קוצר נשימה**
- דימום רחמי כבד (metrorrhagia) בייחוד בין ימי הווסת
- **אין אונות**
- היווצרות סדקים בעור ונזק לרקמות (נמק) במקום ההזרקה (ראה בסעיף 2 "תגובות במקום  
 ההזרקה")
- כאב בחזה
- תחושת חולי

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות **שעשויות להשפיע שמופיעות** על בעד משמש אחד  
 מתוך 100 **משתמשים:**

- בעיות בכליות, כולל צלקות (glomerulosclerosis) שעלולות להפחית את תפקוד הכליות.



תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שעשויות להשפיע שמופיעות על בעד משתמש אחד מתוך 1000 משתמשים:

- קרישי דם בכלי דם קטנים העלולים להשפיע על תפקודי הכליות (ארגמנת של קרישה וחסר טסיות [TTP] או תסמונת המוליטית-אורמית). עלולים להופיע תסמינים כגון ריבוי חבורות, דימומים, חום, חולשה קיצונית, כאבי ראש, סחרחורת או תחושת סחרור. ייתכן שהרופא ימצא שינויים בתוצאות בדיקות הדם ובתפקוד הכלייתי שלך.
- אובדן תאבון חמור המוביל לירידה במשקל (אנורקסיה)
- מחלה בשריר הלב (קרדיומיופתיה)
- קוצר נשימה פתאומי (ברונכוספאזם)
- תפקוד לקוי של הכבד (פגיעה בכבד כולל הפטיטיס, אי ספיקת כבד)
- קרישי דם בכלי דם קטנים העלולים להשפיע על תפקודי הכליות (ארגמנת של קרישה וחסר טסיות [TTP] או תסמונת המוליטית-אורמית). עלולים להופיע תסמינים כגון ריבוי חבורות, דימומים, חום, חולשה קיצונית, כאבי ראש, סחרחורת או תחושת סחרור. ייתכן שהרופא ימצא שינויים בתוצאות בדיקות הדם ובתפקוד הכלייתי שלך

תופעות לוואי נוספות שדווחו לאחר תחילת שיווק התרופה בלבד בששכיחותן לא אינן ידועה (לא נית להעריך את השכיחות מהמידע הקיים):

- במהלך שימוש בתרופות כגון בטאפרון, בעיות בתפקוד כלי הדם הקטנים עלולות להתפתח (systemic capillary leak syndrome)
- דיכאון, חרדה
- סחרחורת
- פעילות לב לא סדירות, מהירות (פלפיטציות)
- אודם בפנים/ הסמקה עקב התרחבות כלי דם
- היצרות חמורה של כלי הדם בריאות המובילה לעלייה בלחץ הדם בכלי הדם המובילים דם מהלב לריאות (יתר לחץ דם ריאתי עורקי). יתר לחץ דם ריאתי עורקי נצפה במספר נקודות זמן במהלך הטיפול, כולל מספר שנים לאחר התחלת הטיפול עם בטאפרון.
- בחילה
- הקאה
- שלשול
- פריחה, אודם בעור הפנים, כאבי מפרקים, חום, חולשה ותגובות נוספות שנגרמות מהתרופה (לופוס ארייתמאטוסוס [זאבת אדמנית] שמקורו בתכשיר רפואי)
- הפרעות במחזור החודשי
- הזעה
- בעיות בכליה הכוללות הצטלקויות העשויות להוביל לירידה בתפקודי הכליות, לא שכיח
- אובדן תאבון חמור המוביל לירידה במשקל (אנורקסיה), נדיר
- מחלת שריר הלב, נדיר
- קוצר נשימה פתאומי, נדיר
- תפקוד לקוי של הכבד (נזק כבדי, כשל כבדי, כולל הפטיטיס), נדיר
- במהלך שימוש בתרופות כגון בטאפרון, בעיות בתפקוד כלי הדם הקטנים עלולות להתפתח (systemic capillary leak syndrome), תדירות לא ידועה
- פריחה, אודם בעור הפנים, כאבי מפרקים, חום, חולשה ותגובות נוספות שנגרמות מהתרופה (לופוס ארייתמאטוסוס [זאבת אדמנית] שמקורו בתכשיר רפואי), תדירות לא ידועה
- היצרות חמורה של כלי הדם בריאות המובילה לעלייה בלחץ הדם בכלי הדם המובילים דם מהלב לריאות (יתר לחץ דם ריאתי עורקי), תדירות לא ידועה. יתר לחץ דם ריאתי עורקי נצפה במספר נקודות זמן במהלך הטיפול, כולל מספר שנים לאחר התחלת הטיפול עם בטאפרון.



העלונים לרופא ולצרכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>  
ניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,  
באייר ישראל