

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕНФАКСОН®

наименование лекарственного препарата

**раствор для подкожного введения,
6 млн МЕ (22 мкг) и 12 млн МЕ (44 мкг)**

лекарственная форма, дозировка

Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина,
произведено МР Фарма, Аргентина

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения

100717

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название: Генфаксон®/Genfaxon®	Торговое наименование: Генфаксон®/Genfaxon®
Международное непатентованное или группировочное название: интерферон бета-1a&	Международное непатентованное или группировочное наименование: интерферон бета-1a&
Код АТХ: [L03AB07]	Код АТХ: L03AB07
Фармакологические свойства Генфаксон® (рекомбинантный человеческий интерферон бета-1a) представляет собой природную аминокислотную последовательность интерферона бета человека, полученную методами генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка. Интерферон бета-1a обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Механизм действия препарата интерферона бета-1a у больных рассеянным склерозом до конца не изучен. Показано, что препарат способствует ограничению повреждений центральной нервной системы, лежащих в	Фармакологические свойства Фармакодинамика Интерфероны относятся к группе эндогенных гликопротеинов, обладающих иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Белковая структура препарата Генфаксон® (интерферон бета-1a рекомбинантный человеческий) представляет собой природную аминокислотную последовательность интерферона бета человека, полученную методом генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка и, следовательно, является гликозилированным, как и природный, белком.

основе заболевания, снижает частоту и тяжесть обострений у больных с ремиттирующей формой рассеянного склероза.

Действие Генфаксон® не изучалось при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе.

Независимо от способа введения, изменения фармакодинамического эффекта связывают с терапией препаратом Генфаксон®. После однократной дозы внутриклеточная и сывороточная активность 2',5'-олигоаденилат-синтетазы (2',5'-OAS) и сывороточная концентрация бета-2-микроглобулина и неоптерина повышаются в течение 24 часов и затем в течение 2-х дней начинают снижаться. При подкожном и внутримышечном введении ответ на введение препарата Генфаксон® полностью идентичен. После 4-х последовательных подкожных инъекций, повторяющихся каждые 48 часов, биологический ответ остается повышенным без признаков привыкания.

Подкожное введение интерферона бета-1a здоровым добровольцам и пациентам с рассеянным склерозом повышает уровень маркеров биологического ответа (активность 2',5'-олигоаденилат-синтетазы, концентрация неоптерина и бета-2-микроглобулина в плазме). Время достижения максимальной концентрации после однократного подкожного введения препарата Генфаксон® составляет от 24 до 48 часов для неоптерина, бета-2-микроглобулина и 2',5'-OAS, 12 часов для MXI и 24 часа для олигоаденилат-синтетазы 1 (OAS1) и олигоаденилат-синтетазы 2 (OAS2). Подобные пики концентраций для большинства этих маркеров наблюдаются после первого и шестого введений. Механизм действия препарата Генфаксон® в организме больных рассеянным склерозом до конца не изучен. Показано, что препарат способствует ограничению повреждений центральной нервной системы (демиелинизация), лежащих в основе заболевания.

Первый эпизод демиелинизации

В двухлетнем контролируемом клиническом исследовании интерферон бета-1a продемонстрирована его эффективность при лечении пациентов с первым эпизодом демиелинизации, предположительно в результате рассеянного склероза. У

пациентов, включенных в исследование, отмечалось как минимум 2 асимптомных очага на T2 взвешенных МРТ изображениях размером не менее 3 мм, причем хотя бы один из очагов был овальной формы, перивентрикулярным или инфратенториальным. Другие заболевания, которые могли лучше объяснить симптоматику пациента, чем диагноз рассеянного склероза, были исключены. Было установлено, что интерферон бета-1а 44 мкг при приеме 3 раза в неделю задерживал прогрессирование заболевания рассеянным склерозом у пациентов с первым эпизодом демиелинизации.

Снижение риска прогрессирования заболевания составило 52% по сравнению с плацебо. Данные эффективности интерферона бета-1а при приеме 44 мкг 3 раза в неделю приведены ниже:

Пара метры	Терапия		Сравнение терапии интерферон бета-1a и плацебо		
	Плацебо (n=171)	Интерферон бета-1a, 3 р/нед (n=171)	Снижение риска	Пропор.относит. риск Кокса (95% CI)	P-значения
Переход в рассеянный склероз по критерию МакДональда (2005)					
Кол-во случаев	144	106	51%	0,49 (0,38; 0,64)	<0,001
Оценка КМ	85,8 %	62,5 %			
Переход в клинически достоверный рассеянный склероз					
Кол-					

во случ аев	60	33	52%	0,48 (0,31; 0,73)	<0,00 1
Оцен ка КМ	37,5 %	20,6 %			
Среднее по CUA (комбинированные уникальные активные очаги) на 1 пациента во время обследования в ходе двойного слепого периода					
Мин имал ьная погр ешно сть	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 (0,14; 0,26)	<0,00 1

Ремиттирующий рассеянный склероз

Безопасность и эффективность интерферона бета-1а были оценены у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при дозах в диапазоне 11-44 мкг (3-12 млн. МЕ), вводимых подкожно три раза в неделю. Показано, что в дозировке 44 мкг интерферон бета-1а снижает частоту (30% в течение 2 лет) и тяжесть обострений у пациентов с двумя и более обострениями в течение последних 2 лет и с оценкой от 0 до 5 по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) перед началом лечения. Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации уменьшилась с 39% (плацебо) до 30% и 27% (интерферон бета-1а 22 мкг и 44 мкг, соответственно). Через 4 года среднее снижение числа обострений составляло 22% и 29% у пациентов, получавших интерферон бета-1а 22 мкг и 44 мкг, соответственно, по сравнению с группой пациентов, получавших в течение 2 лет плацебо, а затем – интерферон бета-1а 22 мкг и 44 мкг.

В трехгодичном исследовании у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (3-6,5 баллов по шкале EDSS) с достоверным прогрессированием инвалидизации в течение предшествующих 2 лет и отсутствием обострений в течение

	предшествующих 8 нед., интерферон бета-1a не оказывал существенного влияния на инвалидизацию, однако частота обострений снизилась на 30%. При выделении двух групп пациентов (имевших или не имевших обострения заболевания за последние 2 года) в группе «без обострений» не было обнаружено влияния препарата на прогрессирование инвалидизации, тогда как в группе «с обострениями» доля пациентов с прогрессированием в конце исследования снизилась с 70% (плацебо) до 57% (интерферон бета-1a 22 мкг и 44 мкг). <u>Первично прогрессирующий рассеянный склероз</u> Действие препарата при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе не изучалось.
Фармакокинетика При подкожном введении концентрация интерферона бета-1a в сыворотке крови определяются в течение 12-24 часов после инъекции. После однократной инъекции дозы 60 мкг максимальная концентрация, определяемая иммунологическими методами, составляет 6-10 МЕ/мл через 3 часа после введения. При 4-кратном подкожном введении одной и той же дозы каждые 48 часов происходит умеренное аккумулялирование препарата. После однократного введения внутриклеточная и сывороточная активность 2-5A синтетазы и сывороточные концентрации бета2-микроглобулина и неоптерина (маркеры биологического ответа) повышаются в течение 24 часа, а затем снижаются в течение 2 дней. Интерферон бета-1a метаболизируется и выводится печенью и почками.	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> После внутривенного введения здоровым добровольцам концентрация интерферона бета-1a подвергается резкому экспоненциальному уменьшению, причем уровни препарата в сыворотке крови оказываются пропорциональными дозе. При подкожном или внутримышечном введении препарат Генфаксон® ведет себя аналогично интерферону-бета. <i>Распределение</i> После повторных подкожных инъекций препарата Генфаксон® в дозе 22 мкг и 44 мкг максимальные концентрации интерферона бета-1a наблюдаются через 8 часов, но значения сильно варьируются. <i>Метаболизм</i> Интерферон бета-1a подвергается метаболизму и выводится печенью и почками. <i>Выведение</i> После повторных подкожных инъекций препарата Генфаксон® здоровым добровольцам основные фармакокинетические параметры (площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация (C_{max})) возрастают пропорционально увеличению

	дозы от 22 мкг до 44 мкг. Период полувыведения составляет от 50 до 60 часов, что коррелирует с процессом кумуляции, наблюдаемым после многократного введения. Максимальные концентрации интерферона бета-1а наблюдаются через 8 часов, но значения сильно варьируют.
Показания к применению Ремиттирующий рассеянный склероз. Эффективность у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии активного течения заболевания не была продемонстрирована.	Показания к применению Препарат назначают для лечения: • пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза; • пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года. Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета-1а, сывороточному альбумину человека или к другим компонентам препарата. • Беременность и лактация (см. «Применение во время беременности и лактации») • Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные мысли. • Эпилепсия в случае отсутствия эффекта от применения соответствующей терапии. • Возраст до 12 лет (действие препарата на эту возрастную группу недостаточно изучено).	Противопоказания • Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, к другим компонентам препарата. • Инициация терапии во время беременности. • Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи. • Возраст до 12 лет.
Применение во время беременности и лактации <i>Беременность</i>	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <i>Женщины с детородным потенциалом</i>

Генфаксон® не назначают в период беременности и лактации. Женщины детородного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции. Учитывая потенциальную опасность для плода, пациентки, планирующие беременность или забеременевшие на фоне лечения, должны обязательно сообщить об этом своему лечащему врачу для решения вопроса о продолжении (отмене) терапии.

Лактация

Данные об экскреции Генфаксон® в грудное молоко отсутствуют. Учитывая вероятность развития серьезных побочных реакций у грудных детей, следует сделать выбор между отменой препарата Генфаксон® и прекращением грудного вскармливания.

Женщины детородного возраста должны пользоваться эффективными средствами контрацепции. Учитывая потенциальную опасность для плода, пациентки, планирующие беременность или забеременевшие на фоне лечения, должны обязательно сообщить об этом лечащему врачу для решения об отмене препарата.

Для пациенток с высокой частотой рецидивов перед началом лечения необходимо сопоставить риск возникновения тяжелого рецидива в случае прекращения приема препарата из-за наступления беременности с возможным повышением вероятности самопроизвольного аборта.

Беременность

Начинать лечение препаратом Генфаксон® в период беременности противопоказано. Имеющиеся данные указывают на возможное повышение риска самопроизвольного аборта.

Период грудного вскармливания

Данные об экскреции препарата Генфаксон® в грудное молоко отсутствуют. Учитывая вероятность развития серьезных побочных реакций у новорожденных, следует сделать выбор между отменой препарата Генфаксон® и прекращением грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Подкожно.

Препарат следует применять в одно и то же время (желательно вечером), в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 часов.

Лечение рекомендуется начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения данного заболевания.

В течение первых 2-х недель начала терапии Генфаксон® следует вводить в дозе 8,8 мкг (0,2 мл из шприца, содержащего 22 мкг или 0,1 мл из шприца, содержащего 44 мкг), в течение 3-й и 4-й недели – в дозе 22 мкг (0,5 мл из шприца, содержащего 22 мкг или 0,25 мл из шприца, содержащего 44 мкг). При назначении Генфаксон® в дозировке 44 мкг, начиная с 5-й недели, вводится доза 0,5 мл 44 мкг.

Взрослым и подросткам старше 16 лет:

Способ применения и дозы

Препарат вводят подкожно. Лечение следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения данного заболевания. Лечение препаратом Генфаксон® с целью развития тахифилаксии и снижения нежелательных реакций рекомендуется начинать с дозы 8,8 мкг и затем в течение 4 недель дозу увеличивать до рекомендованной дозировки согласно приведенной ниже схеме

Сроки введения	Рекомендованное титрование (% конечной дозировки)	Титрование дозы препарата Генфаксон® 44 мкг 3 раза в неделю
Недели 1 и 2	20%	8,8 мкг 3р/нед
Недели 3 и 4	50%	22 мкг 3р/нед

поддерживающая доза препарата обычно составляет 44 мкг 3 раза в неделю. В дозе 22 мкг 3 раза в неделю Генфаксон® назначается тем пациентам, которые, по мнению лечащего врача, недостаточно хорошо переносят высокую дозу.

Подросткам от 12 лет до 16 лет: 22 мкг 3 раза в неделю.

Для удобства на шприц нанесены соответствующие деления. Оставшийся в шприце препарат не подлежит дальнейшему использованию.

Решение о длительности лечения должно приниматься индивидуально лечащим врачом. Если Вы пропустили дозу, продолжайте инъекции, начиная со следующей по графику. Не вводите двойную дозу.

Неделя 5 и далее	100%	44 мкг 3 р/нед
------------------	------	----------------

При назначении препарата Генфаксон® в дозе 44 мкг, начиная с 5-й недели вводится 0,5 мл препарата в данной дозировке.

Для уменьшения гриппоподобных симптомов, связанных с назначением препарата Генфаксон®, перед введением и в течение 24 ч после каждой инъекции рекомендуется назначать жаропонижающее средство (антипиретик).

Первый эпизод демиелинизации

Дозировка препарата Генфаксон® для пациентов с первым эпизодом демиелинизации составляет 44 мкг 3 раза в неделю подкожно.

Ремиттирующий рассеянный склероз

Взрослым и подросткам старше 16 лет рекомендуемая доза препарата обычно составляет 44 мкг 3 раза в неделю. В дозе 22 мкг 3 раза в неделю препарат Генфаксон® назначается тем пациентам, которые, по мнению лечащего врача, недостаточно хорошо переносят высокую дозу.

Безопасность и эффективность применения интерферона бета-1а у подростков в возрасте 12-16 лет до сих пор окончательно не установлена. Данные по безопасности, приведенные в разделе «Побочное действие», не дают возможности дать рекомендации по режиму дозирования для этой группы пациентов. Тем не менее, опубликованные данные позволяют предположить, что профиль безопасности интерферона бета-1а у подростков от 12 до 16 лет, получающих подкожные инъекции препарата в дозе 22 мкг 3 раза в неделю, аналогичен таковому у взрослых. Безопасность и эффективность интерферона бета-1а у детей до 12 лет не установлена, имеются лишь ограниченные сведения, поэтому препарат Генфаксон® не следует применять в этой возрастной группе. Препарат следует применять в одно и то же время (желательно вечером), в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 ч.

	Препарат Генфаксон® можно использовать только в том случае, если раствор препарата прозрачен или слегка опалесцирует и, если в нем не содержится посторонних частиц. В настоящее время нет четких рекомендаций о том, как долго следует проводить лечение. Рекомендуется оценивать состояние пациентов, как минимум, каждые два года в течение первых 4 лет лечения препаратом Генфаксон®, решение о более длительной терапии должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.
Побочное действие <i>Гриппоподобные симптомы</i> Приблизительно у 40% пациентов в течение первых 6 месяцев на фоне терапии Генфаксоном® может наблюдаться типичный для интерферонов гриппоподобный синдром (головная боль, лихорадка, озноб, мышечные и суставные боли, тошнота). Эти проявления обычно умеренно выражены, наблюдаются чаще в начале лечения и уменьшаются при продолжении лечения. Больного следует проинформировать о том, что если любой из перечисленных симптомов сильно выражен или постоянен, ему следует сообщить об этом врачу. Врач может назначить болеутоляющее или временно изменить дозу. <i>Реакции в месте инъекции</i> Также возможны реакции в месте инъекции (покраснение, припухлость, побледнение кожи, болезненность) обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. В единичных случаях в месте инъекций наблюдается некроз, который обычно проходит самостоятельно. Изредка возможно инфицирование места инъекции. Кожа в этом участке может становиться упругой, отечной, отмечается болезненность. <i>Реакции со стороны пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма</i> К более редким побочным эффектам, связанным с применением интерферона бета-1а, относятся диарея, потеря аппетита, рвота, нарушение сна, головокружение, нервозность,	Побочное действие Самые частые нежелательные реакции, наблюдающиеся при лечении препаратом Генфаксон®, связаны с возникновением гриппоподобного синдрома. Гриппоподобные симптомы бывают особенно выраженными в начале лечения и ослабевают по частоте по мере продолжения лечения. Примерно у 70% пациентов, принимающих препарат Генфаксон®, можно ожидать появления типичного гриппоподобного синдрома в первые шесть месяцев после начала лечения. Примерно у 30% пациентов возникают реакции в месте инъекции, преимущественно умеренное раздражение или эритема. Асимптоматическое повышение лабораторных показателей печеночной функции и снижение количества лейкоцитов также являются частыми. Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационный период (помечены *) у пациентов с рассеянным склерозом. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с их частотой и системно-органным классом. Для обозначения частоты нежелательных реакций используется общепринятая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основании полученных данных)

сыпь, симптомы вазодилатации и сердцебиение, нарушения/изменения менструального цикла. <i>Повышенная чувствительность и аллергические реакции</i> В исключительных случаях могут возникать серьезные аллергические реакции. Если сразу после инъекции пациент почувствовал затруднение дыхания, которое может сопровождаться крапивницей, чувство слабости или дискомфорта, он должен немедленно обратиться за медицинской помощью. <i>Отклонение лабораторных показателей</i> Возможно отклонение от нормы лабораторных показателей, проявляющиеся лейкопенией, лимфопенией, тромбоцитопенией, повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Эти изменения обычно бывают незначительными и обратимыми. Могут наблюдаться симптомы нарушений со стороны печени, такие как потеря аппетита, тошнота, рвота, желтуха. <i>Реакции со стороны эндокринной системы</i> Интерфероны могут оказывать влияние на функцию щитовидной железы, как в сторону повышения, так и угнетения. Эти изменения могут быть незаметны для пациента, но врач может назначить дополнительное обследование. <i>Депрессия</i> У больных рассеянным склерозом возможно развитие депрессии. Необходимо информировать врача о любых перечисленных выше побочных действиях препарата, в том числе и о тех, которые не указаны в данной инструкции. В случае тяжелых побочных реакций или сохранения их в течение длительного времени, по усмотрению врача допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения. Не следует прекращать лечение или изменять дозу без указания лечащего врача.	<u><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i></u> Очень часто: нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Редко: тромботическая микроангиопатия, включающая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром* (является класс-эффектом интерферонов; см. раздел «Особые указания»), панцитопения*. <u><i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i></u> Редко: анафилактические реакции*. <u><i>Нарушения со стороны эндокринной системы:</i></u> Нечасто: нарушение функции щитовидной железы, наиболее часто проявляющееся в виде гипо- или гипертиреоза (см. раздел «Особые указания»). <u><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i></u> Очень часто: бессимптомное повышение активности трансаминаз в крови. Часто: значительное повышение активности трансаминаз в крови. Нечасто: гепатит (с желтухой или без нее)*. Редко: печеночная недостаточность* (см. раздел «Особые указания»), аутоиммунный гепатит*. <u><i>Нарушения психики:</i></u> Часто: депрессия, бессонница. Редко: суицидальные попытки* (см. раздел «Особые указания»). <u><i>Нарушения со стороны нервной системы:</i></u> Очень часто: головная боль. Нечасто: судороги* (см. раздел «Особые указания»). Частота неизвестна: преходящие неврологические симптомы (гипестезия, мышечные спазмы, парестезия, затруднения при ходьбе, ригидность мышц), которые могут имитировать обострение рассеянного склероза*. <u><i>Нарушения со стороны органа зрения:</i></u> Нечасто: поражение сосудов сетчатки (т.е. ретинопатия, «ватные пятна» на сетчатке, обструкция артерии или вены сетчатки)*.
---	---

Нарушения со стороны сосудистой системы:

Нечасто: тромбозмболия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диарея, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, алопеция*.

Нечасто: крапивница*.

Редко: отек Квинке*, мультиформная эритема*, кожная реакция, напоминающая мультиформную эритему*, синдром Стивенса-Джонсона*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: миалгия, артралгия.

Редко: лекарственная красная волчанка*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: нефротический синдром*, гломерулосклероз* (см. раздел «Особые указания»).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы.

Часто: боль в месте введения, утомляемость, озноб, лихорадка.

Нечасто: некроз в месте инъекции (см. раздел «Особые указания»), абсцесс в месте инъекции, инфицирование места инъекции*, усиление потоотделения*.

Редко: флегмона в месте инъекции*.

Дети

Отдельные клинические или фармакокинетические исследования для детей и подростков не проводились. Однако опубликованные данные по применению интерферона бета-1a у подростков от 12 до 16 лет, получавших препарат в дозе 22 мкг или 44

	мкг 3 раза в неделю подкожно, позволяют предположить, что профиль безопасности препарата Генфаксон® в этой группе аналогичен таковому у взрослых пациентов. <u>Класс-эффекты</u> Применение интерферонов связано с потерей аппетита, головокружениями, беспокойством, аритмией, расширением кровеносных сосудов и ощущением сердцебиения, меноррагией и метроррагией. В ходе лечения интерфероном бета может происходить усиленное образование аутоантител. Необходимо проинформировать врача о любых перечисленных выше нежелательных реакциях, а также о тех, которые не указаны в данной инструкции. При сохранении нежелательных реакций в течение длительного времени или в случае развития тяжелых нежелательных реакций по усмотрению врача допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения. Не следует прекращать лечение или изменять дозу без указания лечащего врача.
Особые указания Имеются единичные сообщения о некрозе тканей в месте инъекций. Чтобы свести до минимума риск развития некроза необходимо строгое соблюдение правил асептики при выполнении инъекции и постоянная смена мест инъекции. Если отмечается нарушение целостности кожи с истечением жидкости в месте инъекции, необходимо обратиться к врачу прежде, чем продолжать введение препарата. При множественных повреждениях кожи следует отменить препарат до их заживления. При единичном поражении возможно продолжение терапии Генфаксоном®, при условии, что поражение выражено умеренно. В клинических испытаниях продемонстрировано повышение активности «печеночных» трансаминаз, особенно АЛТ. При отсутствии симптомов следует	Особые указания Пациентов следует проинформировать относительно наиболее частых побочных действий, связанных с приемом интерферона бета, включая гриппоподобные симптомы (см. раздел «Побочное действие»), которые бывают особенно выраженными в начале лечения и уменьшаются по частоте и выраженности по мере продолжения лечения. <u>Тромботическая микроангиопатия (ТМА)</u> Имеется информация о случаях тромботической микроангиопатии, которые проявлялись в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома, включая случаи с летальным исходом. Такие случаи регистрировались в различные периоды времени, от нескольких недель до нескольких лет после начала лечения препаратом Генфаксоном®. Рекомендуется проводить

определять активность АЛТ в плазме до начала терапии Генфаксом® и повторять через 1, 3 и 6 месяцев и периодически при продолжении лечения. Необходимо снизить дозу препарата, если активность АЛТ превысит в 5 раз верхнюю границу нормы, и постепенно увеличивать дозу после его нормализации. Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а пациентам с выраженной печеночной недостаточностью в анамнезе, с признаками заболевания печени, с признаками злоупотребления алкоголем, активностью АЛТ в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы. Терапию следует прекратить при появлении желтухи или других признаков нарушения функции печени.

Генфаксон®, как и другие интерфероны бета, потенциально может вызывать серьезные нарушения со стороны печени, вплоть до острой печеночной недостаточности. Механизм этих состояний неизвестен, специфические факторы риска не выявлены.

В дополнение к лабораторным пробам, которые всегда проводятся пациентам с рассеянным склерозом, в период лечения интерфероном бета-1а рекомендуется каждые 1, 3 и 6 месяцев проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также проводить биохимическое исследование крови, в частности функциональные печеночные тесты.

У пациентов, получающих Генфаксон®, иногда развиваются или усугубляются нарушения функции щитовидной железы. Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала лечения и, если выявлены нарушения, каждые 6-12 месяцев.

У пациентов, получающих интерфероны бета, возможно образование нейтрализующих антител. Клиническое значение их не установлено. Если пациент недостаточно хорошо отвечает на терапию Генфаксом® и у него определяются антитела, врач должен

мониторинг ранних симптомов, таких как тромбоцитопения, вновь возникающие случаи гипертензии, лихорадка, нарушения со стороны центральной нервной системы (например, спутанное сознание, парез) и снижение почечной функции. Лабораторные данные при предположительном диагнозе ТМА включают снижение числа тромбоцитов, увеличение сывороточной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вызванное гемолизом и шизоцитами (фрагменты эритроцитов) в мазке крови. Если наблюдаются клинические признаки ТМА, рекомендуется провести определение содержания тромбоцитов, сывороточной ЛДГ, взять мазок крови и оценить почечную функцию. Если диагноз ТМА подтверждается, требуется немедленное лечение (может потребоваться переливание плазмы) и прекращение лечения препаратом Генфаксон®.

Депрессии и суицидальные идеи

Препарат Генфаксон® должен с осторожностью назначаться пациентам, находящимся или перенесшим депрессивные состояния. Депрессивные и суицидальные состояния с повышенной частотой наблюдаются в группе пациентов, страдающих рассеянным склерозом и принимающих интерферон. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить о любых симптомах депрессии и/или появлении суицидальных идей лечащему врачу.

Лечение больных, страдающих депрессией, препаратом Генфаксон® должно проходить в условиях пристального контроля и предоставления им необходимой помощи. В ряде случаев может встать вопрос о прекращении лечения препаратом Генфаксон®.

Судорожный синдром

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Генфаксон® пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе, особенно если течение этого заболевания не

оценить целесообразность продолжения терапии.	полностью контролируется противозепилептическими препаратами. <u>Сердечно-сосудистые заболевания</u> На первых этапах лечения интерфероном бета-1a необходимо строгое наблюдение за пациентами, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, застойная сердечная недостаточность и нарушения ритма. Это наблюдение должно быть направлено на своевременное выявление возможного ухудшения состояния. При заболеваниях сердца гриппоподобные симптомы, связанные с терапией интерфероном бета-1a, могут оказаться серьезной нагрузкой для больных. <u>Некроз в месте инъекций</u> Имеются единичные сообщения о некрозе в месте инъекций. Чтобы свести до минимума риск развития некроза необходимо строгое соблюдение правил асептики при выполнении инъекции и смена места введения после каждой инъекции. Необходимо регулярно оценивать технику самостоятельного введения препарата пациентами, особенно при возникновении реакций в месте инъекции. Если отмечается повреждение кожи с отеком и выделением жидкости в месте инъекции, необходимо обратиться к врачу прежде, чем продолжить введение препарата. При множественных повреждениях кожи следует отменить препарат до их заживления. При единичном поражении возможно продолжение терапии препаратом Генфаксон[®], при условии, что поражение выражено умеренно. <u>Нарушение функции печени</u> В клинических испытаниях продемонстрировано бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз, особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), а у 1-3% пациентов содержание печеночных трансаминаз превышало верхние пределы нормы (ВПН) более чем в 5 раз. При отсутствии клинической симптоматики необходимо контролировать активность АЛТ
---	--

в плазме до начала применения препарата Генфаксон[®], в 1-й, 3-й и 6-й месяцы от его начала, а также периодически в ходе дальнейшего лечения. Необходимо снизить дозу препарата, если активность АЛТ превысит в 5 раз верхнюю границу нормы, и постепенно увеличивать дозу после ее нормализации. Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а пациентам с выраженной печеночной недостаточностью в анамнезе, с признаками заболевания печени, с признаками злоупотребления алкоголем, активностью АЛТ в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы. Терапию препаратом Генфаксон[®] необходимо прекратить при появлении желтухи или других клинических симптомов нарушения функции печени.

Препарат Генфаксон[®], как и другие интерфероны бета, потенциально может вызывать тяжелое поражение печени, в том числе, острую печеночную недостаточность. Тяжелые нарушения функции печени главным образом возникают в первые 6 месяцев терапии. Механизм этих состояний неизвестен, специфические факторы риска не выявлены.

Нарушение функции почек и мочевыводящей системы

Нефротический синдром

В ходе лечения препаратом Генфаксон[®] и другими интерферонами бета могут иметь место случаи нефротического синдрома с различными нефропатиями, включая очаговый сегментарный гломерулосклероз (ОСГС), мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранную гломерулопатию. Случаи имели место как в процессе лечения, так и через несколько лет после его завершения. Рекомендуется проводить периодический мониторинг ранних признаков или симптомов (например, отеки, протеинурия или нарушение функции почек) особенно у пациентов с высоким риском возникновения заболеваний почек. Нефротический синдром требует

немедленного лечения и прекращения приема препарата Генфаксон®.

Нарушение лабораторных показателей

В дополнение к лабораторным анализам, которые всегда проводятся пациентам с рассеянным склерозом, рекомендуется в 1-й, 3-й и 6-й месяцы с момента начала терапии препаратом Генфаксон®, а также, периодически, при отсутствии клинической симптоматики, в ходе дальнейшего лечения определять общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, содержание тромбоцитов, а также проводить биохимическое исследование крови, включая функциональные пробы печени.

Заболевания щитовидной железы

У пациентов, получающих препарат Генфаксон®, иногда могут развиваться или усугубляться имеющиеся патологические изменения щитовидной железы. Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы непосредственно до начала лечения и, при выявлении нарушений, каждые 6-12 мес с момента его начала. Если до начала лечения функция щитовидной железы в норме, то периодические исследования ее функции не требуются, однако их проведение необходимо при появлении клинических признаков дисфункции щитовидной железы.

Выраженные нарушения функции почек и печени и выраженная миелосупрессия

Следует соблюдать осторожность при назначении препарат пациентам с выраженной почечной недостаточностью и миелосупрессией.

Нейтрализующие антитела

У пациентов, получающих интерфероны бета, возможно образование нейтрализующих антител. Клинические данные позволяют предположить, что после 24-48 месяцев лечения интерфероном бета-1а 44 мкг примерно у 13-14% (24% для 22 мкг) пациентов в сыворотке крови появляются нейтрализующие антитела на интерферон бета-1а. Присутствие антител связывают со

	снижением эффективности лечения, что подтверждается МРТ исследованием и клиническими показателями. Полная клиническая значимость выработки нейтрализующих антител еще недостаточно изучена. Образование нейтрализующих антител связывают с реакцией на наличие различных форм интерферона бета. Если у пациента недостаточно хороший ответ на терапию препаратом Генфаксон[®], и это связано с устойчивым наличием нейтрализующих антител, врач должен оценить целесообразность продолжения терапии интерфероном. Использование различных методов для обнаружения антител в сыворотке и определения их характеристик ограничивает возможность сравнения иммуногенности различных препаратов. <u>Другие формы рассеянного склероза</u> По неамбулаторным пациентам, страдающим рассеянным склерозом, доступны лишь отдельные данные по безопасности и эффективности препарата. Использование препарата Генфаксон[®] у пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом до настоящего времени не изучалось, поэтому препарат не должен применяться при данном заболевании.
Производитель: Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А., Произведено МР Фарма С.А., Аргентина Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., manufactured by MR Pharma S.A., Argentina. Адрес: Ав. Хуан де Гарай, 842/48, Буэнос-Айрес, Аргентина Av. Juan de Garay, 842/48, Buenos Aires, Argentina Упаковано: ООО «Протера», Россия	Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина. Производитель <u>Производитель лекарственной формы/Фасовщик:</u> МР Фарма С.А., Аргентина <u>Упаковщик/ Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества</u> 1) Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А., Адрес: Авенида Эва Перон 5824/30 и улица доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33, Буэнос-Айрес, Аргентина

Юридический Адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99 Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61 Упаковано: ЗАО «МФПДК «БИОТЭК», Россия Адрес: 127253, Москва, ул. Псковская, д. 12 корп. 4, тел/факс (499) 909-97-74 Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании «Генфа Медика С.А.» (Швейцария): 119421, Москва, Ленинский пр., д.99 Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61	или 2) ООО «Протера», Россия Юридический адрес: 119421, Москва, Ленинский пр., д.99 Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61 или 3) ЗАО «МФПДК «БИОТЭК», Россия Адрес: 127253, Москва, ул. Псковская, д. 12 корп. 4, тел/факс (499) 909-97-74 или 4) Лаборатория Клаусен С.А., Уругвай (осуществляет только упаковку препарата) Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя: ООО «Генфа» 119421, Москва, Ленинский пр., д.99. Тел.: 8 (495) 662-50-65 Факс: 8 (495) 662-50-61 Телефон горячей линии: 8 (800) 234-02-14
---	---

Генеральный директор ООО «Генфа»

Калашник О.В.

