МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БЕТАФЕРОН

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012097/01- 270716
СОГЛАСОВАНО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012097/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Бетаферон

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:

Интерферон бета-1b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

СОСТАВ

Каждый флакон с активным компонентом содержит:

Интерферон бета -1b (IFN- бета -1b) - 0,30 мг (соответствует 9,6 млн. МЕ),

альбумин человеческий – 15,00 мг, маннитол – 15,00 мг.

В 1 мл приготовленного раствора содержится 0,25 мг (8,0 млн. МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1b.

В 1 мл водного растворителя для приготовления раствора для инъекций содержится 5,4 мг натрия хлорида.

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат: Лиофилизированная масса белого цвета.

Растворитель: Прозрачный практически бесцветный раствор.

Восстановленный раствор: Раствор от слегка опалесцирующего до опалесцирующего, бесцветный или светло-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Цитокин.

Средство для лечения рассеянного склероза.

КОД АТХ: L03AB08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Интерфероны - белки, принадлежащие к семейству цитокинов и имеющие молекулярную массу от 15000 до 21000 дальтон. Существует три класса интерферонов: интерферон альфа, интерферон бета и интерферон гамма, имеющих различную, но частично совпадающую биологическую активность. Активность интерферона бета-1b является видоспецифичной, поэтому наиболее значимую фармакологическую информацию по интерферону бета-1b можно получить из исследований с культивируемыми человеческими клетками или в исследованиях in vivo у человека.

Активное вещество препарата Бетаферон (интерферон бета-1b) обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Механизмы действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе (РС) окончательно не установлены. Однако известно, что биологический эффект интерферона бета-1b опосредуется его взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека. Связывание интерферона бета-1b с этими рецепторами индуцирует экспрессию ряда веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферона бета-1b. Содержание некоторых из этих веществ определяли в сыворотке и фракциях клеток крови больных, получавших интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b снижает связывающую способность, а также усиливает интернализацию и деградацию рецепторов к гамма-интерферону. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Отдельные исследования по влиянию препарата Бетаферон на сердечно-сосудистую, дыхательную и эндокринную систему не проводились.

Клинические исследования:

Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз

В клиническом исследовании, проводившемся у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом и способных передвигаться без посторонней помощи (базовое значение EDSS от 0 до 5,5), было показано, что лечение препаратом Бетаферон снижает частоту (на 30 %) и тяжесть клинических обострений болезни, число госпитализаций вследствие заболевания, а также удлиняет продолжительность ремиссии. Информация о влиянии терапии препаратом Бетаферон на продолжительность рецидива или появление симптомов между обострениями, а также на прогрессирование заболевания при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе отсутствует.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз:

Было проведено два контролируемых клинических исследования с участием 1657 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (базовое значение EDSS от 3 до 6,5, т.е. пациенты способны ходить). Пациенты с легкой степенью заболевания, а также пациенты, не способные передвигаться, в исследования включены не были. Результаты обоих исследований продемонстрировали противоречивые результаты по первичной конечной точке - времени до подтвержденного прогрессирования заболевания – в виде отсрочки прогрессирования нетрудоспособности.

В одном из двух исследований на фоне лечения препаратом Бетаферон была продемонстрирована статистически значимая отсрочка прогрессирования нетрудоспособности (соотношение рисков=0,69, 95 % доверительный интервал (0,55; 0,86), p=0,0010 соответствуют снижению риска на 31 % в результате терапии препаратом Бетаферон) и тяжелой инвалидности (т.е. когда больные вынуждены постоянно пользоваться инвалидным креслом) (соотношение рисков = 0,61, 95 % доверительный интервал (0,44; 0,85), p=0,0036 соответствуют снижению риска на 39 % в результате терапии препаратом Бетаферон). Этот эффект наблюдался на протяжении 33 месяцев у больных с любым индексом инвалидизации независимо от частоты рецидивов.

Во втором исследовании с участием пациентов с вторично-прогрессирующим РС не отмечалось отсрочки наступления инвалидности в результате лечения препаратом Бетаферон. Существуют данные, свидетельствующие о том, что пациенты, включенные в данное исследование, находились на менее активной стадии заболевания по сравнению с пациентами, принимавшими участие в первом исследовании.

Данные ретроспективного мета-анализа обоих исследований показали общий статистически значимый эффект терапии (p=0,0076; 8 млн. МЕ препарата Бетаферон в сравнении с пациентами, получавшими плацебо).

Ретроспективный анализ, проведенный в подгруппах, показал, что лечение препаратом Бетаферон с большей вероятностью оказывает влияние на время наступления инвалидности у пациентов, имевших заболевание в активной форме до начала терапии (соотношение рисков 0,72, 95 % доверительный интервал (0,59; 0,88), p=0,0011 соответствуют снижению риска на 28 % в результате терапии препаратом Бетаферон у пациентов с рецидивами или выраженной прогрессией EDSS, 8 млн. МЕ препарата Бетаферон в сравнении с пациентами, получавшими плацебо). Данные ретроспективного анализа позволяют предположить, что рецидивы, а также выраженное прогрессирование по шкале EDSS (EDSS>1 балла или EDSS >0,5 балла для EDSS $\geq$6 в предыдущие два года) могут помочь выявить пациентов с активной формой заболевания.

В обоих исследованиях с участием пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом лечение препаратом Бетаферон снижало частоту клинических обострений на 30 %. Данных о влиянии терапии на продолжительность рецидивов отмечено не было.

Клинически изолированный синдром, позволяющий предположить рассеянный склероз

Было проведено одно контролируемое клиническое исследование у пациентов с клинически изолированным синдромом и результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ), позволяющими предположить наличие рассеянного склероза (по крайней мере, два очага, не проявляющихся клинически на Т2-взвешенных изображениях МРТ). В исследование включались пациенты с моноочаговым или многоочаговым началом заболевания (т.е. пациенты с клиническими проявлениями одного или, по меньшей мере, двух очагов поражения центральной нервной системы). Пациенты, имеющие симптомы любого заболевания, схожие с симптомами рассеянного склероза, исключались из исследования.

Данное исследование включало 2 фазы: плацебо-контролируемую фазу (плацебо в сравнении с препаратом Бетаферон) и следовавшую за ней заранее запланированную фазу наблюдения. Плацебо-контролируемая фаза продолжалась 2 года или до момента развития клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС), в зависимости от того, что наступит раньше. После завершения плацебо-контролируемой фазы исследования пациенты переходили в фазу последующего заранее запланированного наблюдения, чтобы сравнить эффекты от раннего и позднего начала терапии препаратом Бетаферон. Сравнение проводилось у пациентов, первоначально рандомизированных в группу препарата Бетаферон («группа раннего начала терапии препаратом Бетаферон») и в группу плацебо («группа позднего начала терапии»).

Таблица 1. *Результаты первичной эффективности по данным исследования BENEFIT и результаты последующего наблюдения по данным исследования BENEFIT Follow-up.*

	Результаты по 2 году **Плацебо-контролируемая фаза**		**Результаты по 3 году** **Период открытого последующего наблюдения**		**Результаты по 5 году** **Период открытого последующего наблюдения**	
	Бетаферон 0,250 мг **n=292**	**Плацебо** **n=176**	**Раннее начало терапии** **Бетаферон 0,250 мг** **n=292**	**Позднее начало терапии** **Бетаферон 0,250 мг** **n=176**	**Раннее начало терапии** **Бетаферон 0,250 мг** **n=292**	**Позднее начало терапии** **Бетаферон 0,250 мг** **n=176**
Число пациентов, завершивших исследование	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)

Переменные первичной эффективности						
Время до определения клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС)						
Оценки Каплан-Майер	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Снижение риска	47% в сравнении с плацебо		41% в сравнении с поздним началом терапии препаратом Бетаферон		37% в сравнении с поздним началом терапии препаратом Бетаферон	
Соотношение рисков с 95% доверительным интервалом	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]	
	p<0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
Логарифмический ранговый критерий	Препарат Бетаферон увеличивал время до КДРС до 363 дней, от 255 дней в группе плацебо до 618 дней в группе препарата Бетаферон (на основании 25-ой процентили)					
Время до диагностирования рассеянного склероза по критериям Макдональда						
Оценки Каплан-Майер	69%	85%	Нет первичной конечной точки		Нет первичной конечной точки	
Снижение риска	43% в сравнении с плацебо					
Соотношение рисков с 95% доверительным интервалом	HR = 0,57 [0,46; 0,71]					
Логарифмический ранговый критерий	p < 0,00001					
Время до подтвержденной прогрессии EDSS (Expanded Disability Status Scale — Расширенная шкала инвалидизации)						
Оценки Каплан-Майер	Нет первичной конечной точки		16%	24%	25%	29%
Снижение риска			40% в сравнении с поздним началом терапии препаратом Бетаферон		24% в сравнении с поздним началом терапии препаратом Бетаферон	
Соотношение рисков с 95% доверительным интервалом			HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
Логарифмический ранговый критерий			p = 0,022		p=0,177	

В плацебо-контролируемой фазе исследования препарат Бетаферон замедлял прогрессирование заболевания от первого клинического проявления до клинически достоверного рассеянного склероза. Терапия препаратом Бетаферон вызывала стабильную

отсрочку прогрессирования рассеянного склероза по критериям Макдональда (Таблица 1). Лечение препаратом Бетаферон оказывало эффект в отношении прогрессирования заболевания до КДРС во всех анализируемых подгруппах. У пациентов с моноочаговой формой и, как минимум, девятью очагами на Т2-взвешенных изображениях или Gd-усилением на исходной МРТ головного мозга риск прогрессирования заболевания до КДРС в течение 2-х лет был выше. У пациентов с многоочаговой формой сроки развития заболевания до КДРС не зависели от исходных показателей МРТ, что на основании клинических наблюдений указывало на высокий риск КДРС вследствие прогрессирования заболевания. На данный момент не существует четкого определения понятия «высокий риск». Более консервативный подход предполагает выявление, по крайней мере, девяти гиперинтенсивных очагов на Т2-взвешенных изображениях при первоначальном сканировании и, по крайней мере, одного нового очага на Т2-взвешенных изображениях или одного нового очага с Gd-усилением не менее чем через месяц после первоначального сканирования. В любом случае лечение должно назначаться только пациентам с высоким риском.

Высокий процент пациентов, завершивших исследование (93% из группы препарата Бетаферон), указывал на хорошую переносимость лечения препаратом Бетаферон. Для повышения переносимости препарата в начале терапии проводили титрование доз и введение нестероидных противовоспалительных препаратов. Более того, в течение всего исследования большинству пациентов введение препарата осуществлялось с помощью автоинжектора.

В последующей фазе открытого наблюдения было очевидно влияние терапии через 3 и 5 лет лечения (Таблица 1) даже при условии, что большинство пациентов группы плацебо получали лечение препаратом Бетаферон по крайней мере, начиная со второго года заболевания. В группе с ранним началом терапии препаратом Бетаферон (Таблица 1, выраженный эффект через 3 года, отсутствие значительного эффекта через 5 лет) прогрессирование заболевания по шкале EDSS (подтвержденное увеличение EDSS, как минимум на один бал по сравнению с исходным состоянием) было ниже. У большинства пациентов в обеих группах не наблюдалось прогрессирования нетрудоспособности в течение 5 лет. Для «раннего начала терапии» не было продемонстрировано устойчивого влияния на этот исходный параметр. Не было выявлено никаких преимуществ в отношении качества жизни, определяемого в соответствии с FAMS (Functional Assessment of MS – функциональная оценка рассеянного склероза: индекс лечение, исход), вследствие раннего начала терапии препаратом Бетафероном.

Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз и клинически изолированный синдром, позволяющий предположить рассеянный склероз.

Результаты МРТ у пациентов с рассеянным склерозом продемонстрировали эффективность препарата Бетаферон и замедление течения болезни во всех исследованиях. По результатам оценки МРТ взаимосвязь течения рассеянного склероза и клинического исхода в настоящее время не выяснена.

Токсикологическая характеристика

Исследования острой токсичности не проводились. Поскольку грызуны нечувствительны к действию человеческого интерферона бета, оценка риска проводилась на основании исследований токсичности при повторных дозах у макак-резус. Наблюдалась транзиторная гипертермия, наряду с выраженным преходящим повышением концентрации лимфоцитов и преходящим снижением тромбоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

Длительные исследования токсичности не проводились. Исследования репродуктивной токсичности у макак-резус выявили токсичность для матери и увеличение частоты спонтанных абортов. У живого потомства не наблюдалось каких-либо пороков развития. Исследования влияния на фертильность не проводились. Не наблюдалось какого-либо влияния на эстральный цикл обезьян.

В одном отдельном исследовании генотоксичности (тест Амеса), не наблюдалось каких-либо мутагенных эффектов. Исследования канцерогенности не проводились. Тест клеточной трансформации in vitro не выявил какого-либо канцерогенного потенциала.

Фармакокинетика

Концентрацию интерферона бета-1b в плазме у пациентов и добровольцев определяли с помощью специфичного биологического анализа.

После подкожного введения 0,5 мг (16,0 млн. МЕ) интерферона бета-1b максимальная концентрация в плазме достигается через 1-8 часов после инъекции и составляет около 40 МЕ/мл. По данным различных исследований при внутривенном введении интерферона бета-1b клиренс и период его полувыведения из плазмы составляют в среднем 30 мл/мин/кг и 5 часов соответственно.

Введение препарата Бетаферон через день не приводит к повышению концентрации интерферона бета-1b в плазме крови, а его фармакокинетика в течение курса терапии не меняется.

При подкожном введении интерферона бета-1b абсолютная биодоступность составляет приблизительно 50%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Клинически изолированный синдром (КИС) (единственный клинический эпизод демиелинизации, позволяющий предположить рассеянный склероз, при условии исключения альтернативных диагнозов) с достаточной выраженностью воспалительного процесса для назначения внутривенных кортикостероидов – для замедления перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) у пациентов с высоким риском развития КДРС.

  Общепринятого определения высокого риска нет. По данным исследования к группе высокого риска развития КДРС относятся пациенты с моноочаговым КИС (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и ≥ 9 очагов на Т2-взвешенных изображениях на МРТ и/или накапливающим контрастное вещество очагами. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ.

- Рецидивируще-ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты и тяжести обострений у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние два года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита.

- Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет – для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Беременность.
- Грудное вскармливание.
- Реакции гиперчувствительности на природный или рекомбинантный интерферон бета в анамнезе и компоненты, входящие в состав препарата.

- Тяжелая депрессия и/или суицидальные мысли.
- Заболевания печени в стадии декомпенсации.
- Детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения интерферона бета-1b у детей ограничена).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Бетаферон следует применять с осторожностью у пациентов со следующими заболеваниями:

- заболевания сердца, в частности, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA), кардиомиопатия;
- эпилептические припадки в анамнезе;
- моноклональная гаммапатия;
- анемия, тромбоцитопения, лейкопения;
- тяжелая почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Информация о способности препарата Бетаферон вызывать повреждения плода при лечении беременных женщин или влиять на репродуктивную функцию человека ограничена. В контролируемых клинических исследованиях у больных рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта. Применение препарата Бетаферон при беременности противопоказано.

Женщинам репродуктивного возраста во время терапии препаратом Бетаферон следует пользоваться надежными методами контрацепции. В случае наступления беременности во время лечения или при планировании беременности пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода. В этом случае рекомендуется отменить применение препарата Бетаферон.

У пациенток с высокой частотой рецидивов в анамнезе перед началом терапии необходимо оценивать риск развития серьезного рецидива после прекращения лечения препаратом при наступлении беременности против возможного риска развития спонтанного аборта.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли интерферон бета-1b с грудным молоком. Учитывая теоретическую возможность развития нежелательных реакций на препарат Бетаферон у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить кормление грудью или отменить препарат.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Бетаферон следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Рекомендуемую дозу препарата Бетаферон 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора, вводят подкожно через день.

В начале лечения обычно рекомендуется провести титрование дозы. Лечение следует начинать с введения 0,0625 мг (0,25 мл) подкожно через день, постепенно увеличивая дозу до 0,250 мг (1,0 мл), вводимую также через день. Период титрования дозы может быть изменен в случае возникновения любой значимой нежелательной реакции. Для достижения достаточной эффективности терапии необходимо дозу 0,250 мг (1,0 мл) вводить через день.

Таблица для титрования дозы:

День лечения	Доза в мг	Объем препарата в мл
1, 3, 5	0,0625	0,25
7, 9, 11	0,125	0,5
13, 15, 17	0,1875	0,75
≥ 19, 21, 23 и далее	0,250	1,0

В клинических исследованиях длительность лечения у больных рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 лет и 3 года соответственно.

При рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе эффективность лечения препаратом Бетаферон была продемонстрирована на протяжении первых двух лет терапии. Имеющиеся данные по дополнительному 3-х летнему периоду терапии согласуются с данными по эффективности лечения препаратом Бетаферон на протяжении всего периода лечения.

У пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, прогрессирование заболевания до КДРС было замедлено на период 5 лет.

Не рекомендуется проводить терапию препаратом Бетаферон у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, имевшим менее двух рецидивов в течение последних 2-х лет, и у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, у которых не наблюдалось активной фазы заболевания за последние 2 года.

Лечение препаратом Бетаферон следует прекратить, если пациент не отвечает на терапию, например, наблюдается устойчивое прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев по шкале EDSS (расширенная шкала инвалидизации) или, несмотря на лечение препаратом Бетаферон, требуется не менее трех курсов терапии АКТГ (адренокортикотропный гормон) или кортикостероидами в течение 1 года.

Приготовление инъекционного раствора

А. Упаковка препарата, содержащая флаконы и предварительно наполненные шприцы:

Для растворения лиофилизированного порошка интерферона бета-1b для инъекций используют прилагаемые готовый шприц с растворителем и иглу.

Б. Упаковка препарата, содержащая флаконы, предварительно наполненные шприцы, адаптер для флакона с иглой и спиртовые салфетки:

Для растворения лиофилизированного порошка интерферона бета-1b для инъекций используют прилагаемые готовый шприц с растворителем и адаптер для флакона с иглой.

Во флакон с препаратом Бетаферон вводят 1,2 мл растворителя (раствор натрия хлорида 0,54 %). Порошок должен раствориться полностью без встряхивания. Перед применением следует осмотреть готовый раствор, который должен быть от слегка опалесцирующего до опалесцирующего, бесцветного или светло-желтого цвета. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя применять.

Неиспользованный раствор следует выбросить.

В 1 мл готового раствора содержится 0,25 мг (8 млн. МЕ) интерферона бета-1b. Необходимое в соответствии с титрованной дозой количество препарата набирают в шприц после приготовления раствора.

Техника самостоятельных инъекций для пациентов

Чтобы самостоятельно приготовить раствор препарата Бетаферон для инъекции и сделать укол, пожалуйста, внимательно прочитайте инструкции и выполняйте их поэтапно. Врач или медсестра ознакомят Вас с процедурой и техникой самостоятельных инъекций и помогут Вам в обучении. Не пытайтесь самостоятельно делать уколы до тех пор, пока Вы

не будете уверены в том, что правильно поняли требования по приготовлению раствора, а также технику самостоятельных инъекций.

А. Упаковка препарата, содержащая флаконы и предварительно наполненные шприцы.

- Подготовка к инъекции.
- Введение необходимого объема растворителя (1,2 мл) во флакон с препаратом Бетаферон.
- Набор необходимого объема раствора для инъекции (1,0 мл) в шприц.

Подготовка к инъекции

1. Перед тем как сделать укол, соберите все необходимое для инъекции.
   Для этого Вам потребуются:
   - заполненный шприц с растворителем препарата Бетаферон (0,54% раствор натрия хлорида)
   - флакон с препаратом Бетаферон
   - игла 21G
   - игла 30G
   - спиртовые салфетки
   - контейнер для использованных шприцов и игл
2. Тщательно вымойте руки с мылом.
3. Снимите защитный колпачок с флакона с препаратом Бетаферон.
4. Протрите спиртовой салфеткой крышку флакона с препаратом Бетаферон (протирайте в одном направлении и используйте одну салфетку).

ПРИМЕЧАНИЕ: оставьте спиртовую салфетку на крышке флакона и не снимайте ее до тех пор, пока не будете готовы использовать флакон.

Введение необходимого объема растворителя (1,2 мл) во флакон с препаратом Бетаферон

ПРИМЕЧАНИЕ: возьмите флакон с препаратом Бетаферон и выбросьте находящуюся сверху спиртовую салфетку.

1. Держа руки на устойчивой поверхности, выньте шприц с растворителем из упаковки. Потянув за крышку, снимите ее с основания шприца. Не дотрагивайтесь до открытого кончика шприца. Не надавливайте на поршень.
2. Выньте иглу 21G из упаковки и плотно насадите ее на кончик шприца. Снимите с иглы защитный колпачок. Не дотрагивайтесь до иглы.
3. Установив флакон с препаратом Бетаферон на устойчивой поверхности, медленно введите иглу шприца (содержащего 1,2 мл растворителя) до конца через пробку

флакона.

4. Медленно надавливайте на поршень. Игла должна быть направлена в сторону так, чтобы жидкость стекала по стенке флакона (если ввести растворитель прямо в порошок, то образуется много пены).
5. Следите за тем, чтобы игла не соприкасалась с порошком или образующимся раствором.
6. Когда Вы введете все содержимое шприца во флакон с препаратом Бетаферон, удерживайте флакон между большим, указательным и средним пальцами так, чтобы игла и шприц находились на руке.
7. Осторожно повертите флакон в руке для полного растворения порошка препарата Бетаферон. НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ!
8. Внимательно осмотрите раствор (он должен быть прозрачным).

ПРИМЕЧАНИЕ: если смесь содержит частицы или поменяла цвет, вылейте ее и начните всю процедуру с начала.

Набор необходимого объема раствора для инъекций (1,0 мл) в шприц

ПРИМЕЧАНИЕ: перед набором приготовленного раствора полностью выжмите поршень шприца, чтобы удалить воздух, который, возможно, остался внутри шприца.

1. Слегка наклоните флакон с раствором препарата Бетаферон и установите кончик иглы в самой нижней точке флакона.

ПРИМЕЧАНИЕ: следите за тем, чтобы кончик иглы все время находился в растворе.

2. Потяните поршень и наберите в шприц 1,0 мл жидкости до метки.
3. Переверните флакон вверх дном и держите шприц иглой вверх.
4. Осторожно постучите по шприцу, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть цилиндра.
5. Осторожно надавите на поршень, чтобы из шприца вышел ТОЛЬКО ВОЗДУХ.
6. Отделите шприц от иглы. Иглу оставьте во флаконе.
7. Положите шприц (без иглы) на ровную поверхность. Следите за тем, чтобы кончик шприца не касался поверхности.
8. Возьмите иглу 30G, выньте ее из упаковки и плотно насадите на кончик шприца.
9. Флакон с остатками раствора и иглой выбросьте.

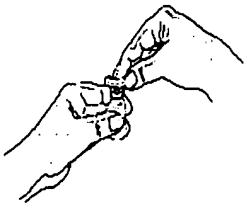
ПРИМЕЧАНИЕ: Препарат следует вводить подкожно сразу после приготовления раствора. Если инъекция откладывается, то раствор следует хранить в холодильнике и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать.

Теперь Вы готовы сделать инъекцию.

Б. Упаковка препарата, содержащая флаконы, предварительно наполненные шприцы, адаптер для флакона с иглой и спиртовые салфетки.

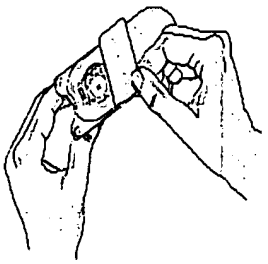
Этапы приготовления раствора:

1 - Перед началом процедуры тщательно вымойте руки с мылом.



2 - Откройте флакон с препаратом Бетаферон - лучше не ногтем, поскольку он может сломаться, а большим пальцем - и поставьте на стол.

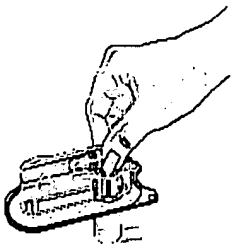
3 - Протрите спиртовой салфеткой крышку флакона. Передвигайте салфетку только в одном направлении, а затем оставьте ее на крышке флакона.



4 – Откройте блистерную упаковку, в которой находится адаптер для флакона, но адаптер оставьте внутри.

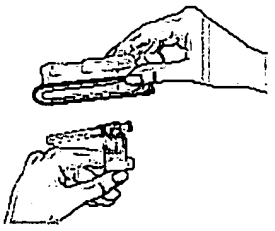
Не вынимайте адаптер для флакона из блистерной упаковки.

Кроме того, следите за тем, чтобы не прикасаться к адаптеру для флакона. Важно, чтобы он оставался стерильным.

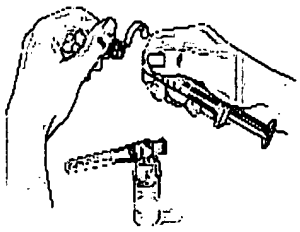


5 – В процессе присоединения адаптера держите флакон на ровной поверхности.

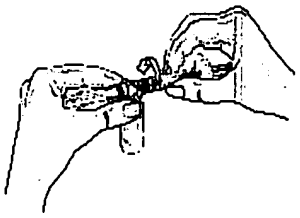
6 - Снимите спиртовую салфетку с крышки флакона препарата Бетаферон. Поместите на крышку флакона блистерную упаковку, в которой содержится приспособление для переноса раствора с адаптером для флакона. Надавите на блистер большим и указательным пальцами или ладонью до щелчка.



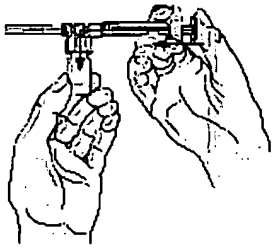
7 - Взяв за края блистерной упаковки, снимите ее с адаптера флакона. Теперь Вы готовы к тому, чтобы присоединить предварительно заполненный шприц с растворителем к приспособлению для переноса раствора.



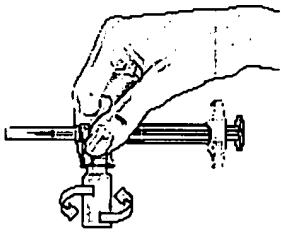
8 - Возьмите шприц. Перекрутите оранжевый колпачок на кончике шприца и, потянув за него, снимите со шприца. Выбросьте колпачок.



9 - Присоедините шприц к отверстию на боковой стороне адаптера, введя в него кончик шприца и осторожно закрепив путем нажатия с одновременным поворотом по часовой стрелке (как показано стрелкой), чтобы получилась сборная конструкция со шприцем.

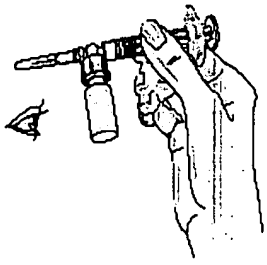


10 - Удерживайте конструкцию со шприцем за дно флакона. Медленно надавите до отказа на поршень шприца, чтобы переместить весь растворитель во флакон. Отпустите поршень. При этом поршень может вернуться в свое первоначальное положение.



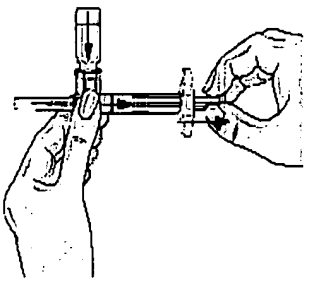
11 - Сделайте несколько острожных вращательных движений флаконом, чтобы сухой порошок препарата Бетаферон полностью растворился. При этом конструкция со шприцем остается все еще присоединенной к флакону.

Не встряхивайте флакон.



12 - Внимательно осмотрите раствор. Он должен быть прозрачным и не содержать никаких частиц. Если раствор поменял цвет или содержит частицы, вылейте его и начните всю процедуру с начала, взяв новую упаковку принадлежностей. Если появилась пена – что может случиться, если флакон встряхивать или слишком сильно вращать – дайте флакону постоять, пока пена не осядет.

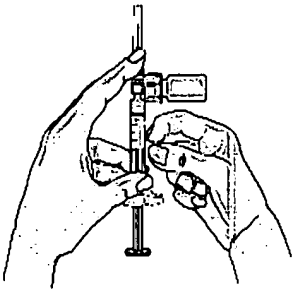
Подготовка шприца



13 - Если поршень вернулся в свое первоначальное положение, снова протолкните его внутрь и зафиксируйте. Для подготовки инъекции переверните конструкцию, так чтобы флакон находился сверху, а крышка флакона была направлена вниз. Это позволит раствору стечь в шприц.

Держите шприц горизонтально.

Медленно оттяните поршень, чтобы набрать весь раствор из флакона в шприц.

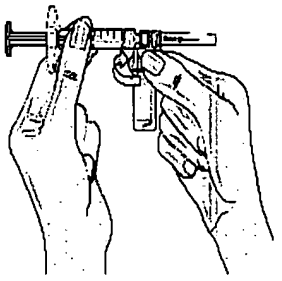


14 - Поверните конструкцию со шприцем таким образом, чтобы игла была направлена вверх. Это заставит пузырьки воздуха подняться к поверхности раствора.

15 - Удалите пузырьки воздуха, осторожно постучав по шприцу и переместив поршень к отметке 1 мл или того объема, который был назначен врачом.

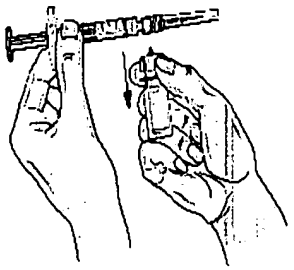
Если вместе с пузырьками воздуха во флакон было вытеснено слишком много раствора, немного оттяните поршень назад, чтобы вновь набрать раствор из флакона обратно в шприц. Делайте это до тех пор, пока весь воздух не будет удален, и в шприце не будет содержаться 1 мл приготовленного раствора.

Важное замечание: Набирая раствор повторно, верните конструкцию со шприцем в горизонтальное положение, при котором флакон находится сверху.



16 - После этого возьмитесь за синий адаптер флакона вместе с присоединенным к нему флаконом, **поверните** адаптер на себя, а затем отделите его от шприца.

Отделяя адаптер с флаконом от шприца, беритесь только за синий пластиковый адаптер. Держите шприц в горизонтальном положении; флакон должен находиться под шприцем.



17 - В результате отсоединения флакона и адаптера от шприца обеспечивается вытекание раствора из иглы во время инъекции.

18 - Теперь Вы готовы сделать инъекцию.
ПРИМЕЧАНИЕ: Препарат следует вводить подкожно сразу после приготовления раствора. Если инъекция откладывается, то раствор следует хранить в холодильнике и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать.
19 - Флакон и оставшийся неиспользованный раствор выбросьте в контейнер для отходов.

Краткое описание подготовки препарата к инъекции

1. Достаньте содержимое из упаковки.
2. Прикрепите к флакону адаптер для флакона.
3. Присоедините шприц к адаптеру флакона.
4. Надавите на поршень, чтобы переместить растворитель во флакон.
5. Переверните сборную конструкцию со шприцем, затем оттяните поршень.
6. Отделите флакон от шприца – теперь Вы готовы сделать инъекцию.

ПРИМЕЧАНИЕ: Препарат следует вводить подкожно сразу после приготовления раствора. Если инъекция откладывается, то раствор следует хранить в холодильнике и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать.

Выбор и подготовка места для инъекции и введение раствора препарата Бетаферон (1,0 мл) подкожно

- **Выбор места инъекции**

Препарат Бетаферон (интерферон бета-1b) следует вводить подкожно. Для этого лучше всего подходят мягкие места, расположенные вдали от суставов и нервов.

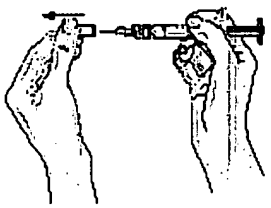
Места инъекции можно выбирать с помощью рисунка. Лучше всего сначала определить место инъекции, а затем готовить шприц.

Если Вам трудно дотянуться до какого-либо места, попросите помощи у человека, который умеет делать уколы.

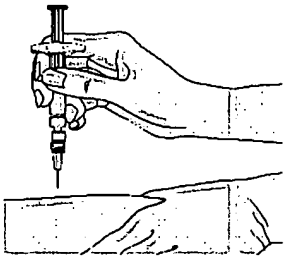
1 - Выберите место инъекции (см. рисунок «Схема чередования выполненных инъекций» в конце инструкции).
ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: Не делайте инъекцию в те

места, где присутствуют бугорки, припухлости, твердые узлы или болезненные ощущения. Кроме того, не следует вводить раствор в те участки, где имеются изменения цвета кожи, углубления, корочки, или нарушена целостность кожи. Если Вы обнаружите у себя эти или другие необычные состояния, обратитесь к своему лечащему врачу.

2 - Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой и дождитесь, пока кожа высохнет под воздействием воздуха. Выбросьте салфетку.
Для дезинфекции кожи используйте подходящее дезинфицирующее средство.



3 - Снимите с иглы защитный колпачок. Потяните за колпачок, а не перекручивайте его.



4 - Осторожно защипните кожу вокруг продезинфицированного участка (чтобы немного приподнять ее).

5 - Резким уверенным движением вонзите иглу прямо в кожу под углом 90°. Держите шприц как карандаш или дротик.

6 - Медленно введите раствор, плавно и непрерывно надавливая на поршень. (Надавливайте на поршень до упора, пока шприц не опустеет).

7- Выбросьте шприц в контейнер для отходов.

- **Чередование мест инъекции**

Каждый раз необходимо выбирать новое место для инъекции, так как чередование мест инъекции позволяет коже восстановиться, а также помогает предотвратить попадание инфекции. Лучше заранее выбирать место инъекции и только затем готовить шприц. Схема, приведенная на рисунке, поможет Вам правильно чередовать места инъекции. Например, если первую инъекцию Вы сделали в правую половину живота, то вторую сделайте в левую половину, третью – в правое бедро и т.д. в соответствии со схемой до

тех пор, пока Вы не используете все возможные участки для инъекций. Записывайте, куда и когда Вы сделали последнюю инъекцию.

Следуя предложенной схеме, после 8-ой инъекций (через 16 дней) Вы вновь вернетесь к месту первой инъекции (например, правой половине живота). Это называется «циклом чередования». В схеме, приводимой нами в качестве примера, каждая зона в свою очередь разделена на 6 участков для инъекций (что в целом составляет 48 участков для инъекций): левая и правая, верхняя, центральная и нижняя части соответствующей зоны. Когда после одного цикла чередования Вы вернетесь к одной из зон, выбирайте как можно более отдаленный участок для инъекции в этой зоне. Если какая-либо зона стала болезненной, то обсудите с врачом другие возможные места инъекций.

Схема чередования:

С целью помочь себе правильно чередовать места инъекций, рекомендуется записывать, когда и в какой участок была сделана инъекция. Для этого Вы можете использовать следующую схему чередования:

1-ый цикл чередования	Первые 8 инъекций делают последовательно с 1-ой зоны по 8-ю зону, используя только верхний левый сегмент каждой зоны.
2-ой цикл чередования	Следующие 8 инъекций начинают снова с 1-ой зоны, но делать их нужно в нижний правый сегмент каждой зоны.
3-ий цикл чередования	Следующие 8 инъекций в этом цикле начинают с 1-ой зоны и выполняют по очереди в центральные левые сегменты каждой зоны.

При соблюдении этой последовательности у каждой зоны будет возможность полностью восстановиться перед следующей инъекцией.

Регистрация выполненных инъекций

Инструкция по учету мест и дат выполненных инъекций

Выберите место инъекции. Если Вы уже пользуетесь препаратом Бетаферон, то начните с той зоны, которая не использовалась в течение последнего цикла чередования, т.е. в течение последних 16 дней.

Сделав инъекцию, запишите использованный участок и дату выполненной инъекции (см. рисунок «Пример регистрации выполненных инъекций» в конце инструкции по применению).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возникновение нежелательных реакций обычно сопутствует началу терапии. Частота их возникновения снижается с течением времени.

Наиболее часто может возникать комплекс гриппоподобных симптомов (лихорадка, озноб, артралгия, общее недомогание, потливость, головная боль или миалгия), обусловленный фармакологическим действием препарата Бетаферон. Рекомендуется проводить титрование дозы в начале лечения. Выраженность гриппоподобных симптомов можно ослабить, применяя нестероидные противовоспалительные препараты.

Часто у пациентов после введения препарата Бетаферон в дозе 0,25 мг (8 млн. МЕ) возникают реакции в месте введения (например, покраснение, отек, изменение цвета кожи, воспаление, боль, гиперчувствительность, некроз и неспецифические реакции). Частота реакций в месте введения может быть снижена при использовании устройства для автоматического введения препарата.

Неблагоприятные реакции (НР) при применении препарата Бетаферон, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований и выявленные в процессе пострегистрационного наблюдения, и частота их встречаемости представлены ниже.

Для описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с нею состояний используется наиболее подходящий термин из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

Таблица 1: *Неблагоприятные явления и отклонения лабораторных показателей, наблюдавшиеся в ходе клинических испытаний с коэффициентом возникновения ≥ 10% и с соответствующим процентным показателем для группы плацебо. Побочные эффекты с коэффициентом возникновения < 10%, появление которых очевидно связано с применением препарата.*

Системно-органный класс **Нежелательное явление и отклонения лабораторных показателей**	**Единственный эпизод, позволяющий предположить рассеянный склероз (BENEFIT)** [7]	**Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (Европейское исследование)**	**Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (Северо-Американское исследование)**	**Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз**
	Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=292 (n=176)	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=360 (n=358)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=317 (n=308)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=124 (n=123)**
Инфекционные и паразитарные заболевания				
Инфекция	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)

Системно-органный класс **Нежелательное явление и отклонения лабораторных показателей**	**Единственный эпизод, позволяющий предположить рассеянный склероз (BENEFIT)** [7]	**Вторично-прогресси-рующий рассеянный склероз (Европейское исследование)**	**Вторично-прогресси-рующий рассеянный склероз (Северо-Американское исследование)**	**Рецидивиру-юще-ремит-тирующий рассеянный склероз**
	Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=292 (n=176)	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=360 (n=358)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=317 (n=308)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=124 (n=123)**
Абсцесс	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Снижение числа лимфоцитов (<1500/мм³) [3,4,6]	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Снижение абсолютного числа нейтрофилов (<1500/мм³) [3,4,5,6]	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Снижение числа лейкоцитов (<3 000/мм³) [3,4,5,6]	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
Снижение уровня глюкозы в крови (<55 мг/дл) [3]	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Нарушения психики				
Депрессия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Беспокойство	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль [4]	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Головокружение	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Бессонница	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрень	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезия	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Нарушения со стороны органа зрения				
Конъюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Нарушение зрения [4]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				
Боль в ухе	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Нарушения со стороны сердца				
Ощущение сердцебиения [5]	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Нарушения со стороны сосудов				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Повышение артериального давления [6]	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Инфекция верхних дыхательных путей	18% (19%)	3% (2%)		
Синусит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Усиление кашля	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Одышка [5]	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запор	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)

Системно-органный класс **Нежелательное явление и отклонения лабораторных показателей**	**Единственный эпизод, позволяющий предположить рассеянный склероз (BENEFIT)** [7]	**Вторично-прогресси-рующий рассеянный склероз (Европейское исследование)**	**Вторично-прогресси-рующий рассеянный склероз (Северо-Американское исследование)**	**Рецидивиру-юще-ремит-тирующий рассеянный склероз**
	Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=292 (n=176)	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=360 (n=358)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=317 (n=308)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=124 (n=123)**
Тошнота	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Рвота [4]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Боль в животе [6]	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ > в 5 раз выше исходного уровня) [3,4,5,6]	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ > в 5 раз выше исходного уровня) [3,4,5,6]	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Болезни кожи	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Сыпь [4,6]	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
Гипертонус [6]	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия [5,6]	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Боль в спине	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Боли в конечностях	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Задержка мочи	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Белок в моче (> 1+) [3]	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Частое мочеиспускание	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Недержание мочи	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Императивные позывы к мочеиспусканию	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушения менструального цикла [5]	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метроррагия (ациклические маточные кровотечения)	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотенция	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Общие и местные реакции				
Реакция в месте инъекции (в различной форме) [1,4,5,6]	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроз в месте инъекции [5,6]	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)

Системно-органный класс **Нежелательное явление и отклонения лабораторных показателей**	**Единственный эпизод, позволяющий предположить рассеянный склероз (BENEFIT)** [7]	**Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (Европейское исследование)**	**Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (Северо-Американское исследование)**	**Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз**
	Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=292 (n=176)	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=360 (n=358)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=317 (n=308)**	**Бетаферон 0,25 мг (плацебо) n=124 (n=123)**
Комплекс гриппоподобных симптомов [2,4,5,6]	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Повышение температуры тела [4,5,6]	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Боль	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Боль в груди [6]	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферические отеки	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения [5]	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Озноб [4,5,6]	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потливость [5]	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Общее недомогание [5]	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

Примечания:

[1] - все нежелательные явления, возникающие в месте инъекции: кровоподтек, гиперчувствительность, воспаление, уплотнение в месте инъекции, некроз, боль, реакция в месте инъекции, отек, атрофия тканей;

[2] - комплекс гриппоподобных симптомов, обозначенный как гриппоподобный синдром, включающий, по меньшей мере, два из следующих нежелательных явлений: лихорадка, озноб, миалгия, недомогание и потливость;

[3] - отклонение от нормы лабораторных показателей;

[4] - нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата Бетаферон у пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, $p < 0,05$;

[5] - нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата Бетаферон у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, $p < 0,05$;

[6] - нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата Бетаферон у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, $p < 0,05$;

[7] - в ходе клинического исследования BENEFIT не наблюдалось изменений в профиле безопасности препарата Бетаферон.

Таблица 2: *Неблагоприятные реакции, выявленные в процессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости установлена, определены на основе объединенных данных клинических исследований (N = 1093). Частота встречаемости определена как: «очень часто» (> 1/10) и «часто» (от ≥ 1/100 до < 1/10), «нечасто» (от ≥ 1/1000 до < 1/100), «редко» (от ≥ 1/10000 до < 1/1000). Для НР, выявленных в процессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости не установлена, указано «частота неизвестна».*

Системно-органный класс	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто (≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100)**	**Редко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)**	**Частота не известна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Тромбоцито-пения	Тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцито-пеническую пурпуру/ гемолитический уремический синдром [2]	
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактиче-ские реакции	Синдром повышенной проницаемо-сти капилляров на фоне существую-щей монокло-нальной гаммапатии [1]
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гипотиреоз		Гипертиреоз, нарушения функции щитовидной железы	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Увеличение массы тела, снижение массы тела	Повышение концентрации триглицеридов	Анорексия [1]	
Нарушения психики		Спутанность сознания	Суицидальные попытки, эмоциональная лабильность		
Нарушения со стороны нервной системы			Судороги		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		Кардиомиопатия [1]	

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)	Частота не известна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Бронхоспазм [1]	Легочная артериальная гипертензия[3]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				Панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение концентрации билирубина	Повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы, гепатит	Нарушение функции печени (включая гепатит), печеночная недостаточность [1]	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница, зуд, алопеция	Изменение цвета кожи		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия				Лекарственная системная красная волчанка
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нефротический синдром, гломерулосклероз [1,2]		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Менорргия (длительные менструальные кровотечения)			

Примечания:

[1] – неблагоприятные реакции, выявленные только в процессе пострегистрационных наблюдений;

[2] – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон бета;

[3] – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон (см. последующий комментарий).

Легочная артериальная гипертензия

Имеются сообщения о случаях возникновения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при применении препаратов с содержанием интерферона бета. Возникновение

заболевания отмечалось в различные периоды лечения, в том числе через несколько лет после начала терапии интерфероном бета.

Пациентам и врачам необходимо информировать представительство компании-производителя о подозрении на нежелательные реакции, связанные с применением препарата Бетаферон, с целью отслеживания соотношения пользы и риска.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При введении препарата Бетаферон внутривенно в дозе до 5,5 мг (176 млн. МЕ) три раза в неделю взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями не было выявлено серьёзных нежелательных явлений.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Специальные исследования взаимодействия препарата Бетаферон с другими препаратами не проводились.

Влияние препарата Бетаферон в дозе 0,25 мг (8 млн. МЕ) через день на метаболизм лекарственных средств у больных рассеянным склерозом неизвестен.

На фоне применения препарата Бетаферон глюкокортикостероиды и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо. Применение препарата Бетаферон одновременно с другими иммуномодуляторами, помимо кортикостероидов или АКТГ, не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Интерфероны снижают активность печеночных цитохром Р450-зависимых ферментов у человека и животных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Бетаферон в комбинации с лекарственными препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от печеночной системы цитохрома Р450 (например, противоэпилептические средства). Специальные исследования на совместимость препарата Бетаферон с противоэпилептическими средствами не проводились.

Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении любых препаратов, влияющих на систему кроветворения.

Ввиду отсутствия исследований на совместимость данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Иммунные нарушения

Применение цитокинов у больных с моноклональной гаммапатией иногда сопровождалось системным повышением проницаемости капилляров с развитием шока и летальным исходом.

Желудочно-кишечные нарушения

В редких случаях на фоне применения препарата Бетаферон наблюдалось развитие панкреатита, в большинстве случаев связанное с наличием гипертриглицеридемии.

Заболевания нервной системы

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Бетаферон больным с депрессивными расстройствами в настоящее время или в анамнезе, в особенности пациентам с суицидальными мыслями в анамнезе. Депрессии и суицидальные мысли чаще встречаются у пациентов с рассеянным склерозом, чем в общей популяции, и связаны с применением интерферона.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения депрессии и суицидальных мыслей они должны сообщать об этом лечащему врачу немедленно. Пациенты, проявляющие депрессию должны находиться под тщательным наблюдением, а терапию препаратом Бетаферон следует соответствующим образом корректировать. Необходимость продолжения лечения препаратом Бетаферон должна быть пересмотрена.

Препарат Бетаферон необходимо применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе и у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, в особенности, если контролировать эпилепсию данными препаратами не удается (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Данный препарат содержит человеческий альбумин, и по этой причине существует весьма незначительный риск передачи вирусных заболеваний. Нельзя исключить риск передачи болезни Крейтцфельдта-Якоба.

Изменения лабораторных показателей

Пациентам с дисфункцией щитовидной железы рекомендуется проверять функцию щитовидной железы регулярно, а в остальных случаях – по клиническим показаниям.

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Бетаферон, а также регулярно во время проведения лечения рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов и биохимического анализа крови, а также проверять функцию печени (например, активность аспартат-

аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (γ-ГТ)).

При ведении пациентов с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией (по отдельности или в комбинации) может потребоваться более тщательный мониторинг развернутого анализа крови, включая определение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы. Пациенты с нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения температуры или развития инфекции. Имеются сообщения о случаях тромбоцитопении с выраженным снижением числа тромбоцитов.

Нарушения функции печени и желчевыводящих путей

Клинические исследования показали, что терапия препаратом Бетаферон часто может приводить к бессимптомному повышению активности печеночных трансаминаз, которое в большинстве случаев выражено незначительно и носит преходящий характер.

Имеются редкие сообщения о случаях тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность при применении интерферонов бета. Наиболее тяжелые случаи отмечались у пациентов, подвергшихся воздействию гепатотоксичных лекарственных препаратов или веществ, а также при некоторых сопутствующих заболеваниях (например, злокачественные новообразования с метастазированием, тяжелые инфекции и сепсис, злоупотребление алкоголем).

При лечении препаратом Бетаферон необходимо осуществлять мониторинг функции печени (включая оценку клинической картины). Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови требует тщательного наблюдения и обследования. При значительном повышении активности трансаминаз в плазме крови или появлении признаков поражения печени (например, желтухи) следует отменить препарат. При отсутствии клинических признаков поражения печени или после нормализации активности «печеночных» ферментов возможно возобновление терапии препаратом Бетаферон с наблюдением за функцией печени.

Нарушения функции почек и мочевыводящих путей

Препарат Бетаферон необходимо применять с осторожностью у больных с тяжелой почечной недостаточностью под тщательным наблюдением.

Нефротический синдром

Имеются сообщения о случаях возникновения нефротического синдрома с различными нефропатиями, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную нефропатию (МН), при лечении препаратами, содержащими интерферон

бета. Возникновение заболевания отмечалось как в различные периоды во время лечения, так и через несколько лет после начала терапии интерфероном бета. Рекомендуется регулярно проверять появление ранних симптомов, таких как отечность, протеинурия и нарушение функции почек, особенно у пациентов, имеющих высокий риск развития заболевания почек. Лечение нефротического синдрома следует назначать на раннем этапе, а необходимость продолжения лечения препаратом Бетаферон должна быть пересмотрена.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Препарат Бетаферон необходимо применять с осторожностью у больных с заболеваниями сердца. Пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца, в частности, с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью с отчетливой симптоматикой застоя жидкости, ишемической болезнью сердца или аритмией, должны находиться под контролем врача для своевременного выявления возможного ухудшения состояния, особенно в начале лечения.

Хотя доказательства прямого кардиотоксического действия препарата Бетаферон отсутствуют, гриппоподобные симптомы, обычно возникающие при введении интерферонов бета, могут быть провоцирующим фактором у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца.

В период пострегистрационного применения очень редко сообщалось об ухудшении кардиального статуса у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца, связанном с началом применения препарата Бетаферон. Поступали редкие сообщения о случаях развития кардиомиопатии. Если предполагается, что развитие кардиомиопатии связано с применением препарата, то лечение препаратом Бетаферон следует прекратить.

Тромботическая микроангиопатия (ТМАП)

Имеются сообщения о случаях тромботической микроангиопатии, которая проявлялась в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС), в том числе с летальным исходом, при лечении препаратами с содержанием интерферона бета. Возникновение заболевания отмечалось как в различные периоды лечения, так и через несколько недель и даже лет после начала терапии интерфероном бета. К первым клиническим признакам относятся тромбоцитопения, новый эпизод артериальной гипертензии, лихорадка, симптомы со стороны центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и нарушение функции почек. Лабораторные показатели, такие, как снижение количества тромбоцитов, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме позволяют предположить

возникновение тромботической микроангиопатии (ТМАП) в связи с активацией гемолиза и обнаружение шизоцитов (фрагменты эритроцитов) в мазке крови. При появлении клинических признаков ТМАП необходимо продолжать тестирование уровня тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме, мазков крови и функции почек. При диагностировании тромботической микроангиопатии (ТМАП) необходимо начать раннее лечение (в том числе плазмаферез). Терапию препаратом Бетаферон рекомендуется прекратить.

Общие нарушения и нарушения в месте инъекции

Могут наблюдаться серьезные аллергические реакции (редкие, но проявляющиеся в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница). В случае возникновения тяжелой реакции препарат Бетаферон следует отменить и назначить соответствующее лечение.

У пациентов, получавших препарат Бетаферон, наблюдались случаи некроза в месте инъекции (см. раздел «Побочное действие»). Некроз может быть обширным и распространяться на мышечные фасции, а также жировую ткань и, как следствие, приводить к образованию рубцов. В некоторых случаях необходимо удаление омертвевших участков или, реже, пересадка кожи. Процесс заживления при этом может занимать до 6 месяцев.

При появлении признаков повреждения целостности кожи (например, истечения жидкости из места инъекции) пациенту следует обратиться к врачу прежде, чем он продолжит выполнение инъекций препарата Бетаферон.

При появлении множественных очагов некроза лечение препаратом Бетаферон следует прекратить до полного заживления поврежденных участков. При наличии одного очага, если некроз не слишком обширен, применение препарата Бетаферон может быть продолжено, поскольку у некоторых пациентов заживление омертвевшего участка в месте инъекции происходило на фоне применения препарата Бетаферон.

С целью снижения риска развития реакции и некроза в месте инъекции, больным следует рекомендовать:

- проводить инъекции, строго соблюдая правила асептики;
- каждый раз менять место инъекции.

Применение автоинжектора способствует снижению распространенности реакций в месте инъекции. В базовом исследовании, во время которого автоинжектор применяли у большинства пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, случаи возникновения некроза в месте введения

отмечались реже, чем в ходе других базовых исследований. Периодически следует контролировать правильность выполнения самостоятельных инъекций, особенно при появлении местных реакций.

Иммуногенность

Как и при лечении любыми другими белковыми препаратами, при применении препарата Бетаферон существует возможность иммуногенности. В ряде контролируемых клинических исследований производился анализ сыворотки крови каждые 3 месяца для выявления антител к препарату Бетаферон.

Было показано, что нейтрализующие антитела к интерферону бета-1b развивались у 23%-41% пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, что подтверждалось как минимум двумя последующими позитивными результатами лабораторных тестов. У 43%-55% из этих пациентов в последующих лабораторных исследованиях было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b, что подтверждалось как минимум двумя последующими отрицательными результатами лабораторных тестов.

В этих исследованиях появление нейтрализующей активности было связано со снижением клинической эффективности только в отношении частоты возникновения рецидивов. Результаты некоторых анализов позволяют предположить большую выраженность данного эффекта у пациентов с более высоким титром нейтрализующих антител.

В исследовании с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, нейтрализующая активность, которая измерялась каждые 6 месяцев, обнаруживалась, по крайней мере, один раз у 32% (89) получавших препарат Бетаферон пациентов. На основании лабораторных исследований, проведенных в конце 5-летнего периода, у 60% (53) этих пациентов было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b. В ходе данного исследования развитие нейтрализующей активности связывалось со значительным увеличением количества вновь обнаруженных очагов и увеличением объема очагов на Т2-вхвешенных изображениях при магнитно-резонансном исследовании. Маловероятно, что развитие нейтрализующей активности связано со снижением клинической эффективности относительно времени до наступления клинически достоверного рассеянного склероза или прогрессирования по шкале EDSS.

С развитием нейтрализующей активности не связано появление каких-либо новых побочных реакций.

В исследованиях in vitro препарат Бетаферон продемонстрировал перекрестную реактивность с нативным интерфероном бета. Однако ввиду отсутствия исследований in vivo, клиническое значение данного факта не подтверждено.

Существуют малочисленные неубедительные данные о пациентах с развившейся нейтрализующей активностью, которые завершили лечение препаратом Бетаферон.

Решение о продолжении или прекращении терапии должно основываться на всех аспектах статуса заболевания, а не только на статусе нейтрализующей активности.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) могут влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 9,6 млн. МЕ препарата во флаконе из стекла типа I (Евр.Фарм.) с пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком, с отщелкивающейся крышкой бирюзового цвета.

1) Растворитель (раствор натрия хлорида 0,54 %) по 1,2 мл в шприце из стекла типа I (Евр.Фарм.) в ячейковой упаковке ПВХ/бумага (блистер).

5 флаконов в пластиковом поддоне и 5 шприцев (каждый в блистере) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке или

15 флаконов в пластиковом поддоне и 15 шприцев (каждый в блистере) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке

2) Растворитель (раствор натрия хлорида 0,54 %) по 1,2 мл в шприце из стекла типа I (Евр.Фарм.).

1 флакон, 1 шприц, 1 адаптер с иглой для флакона и 2 спиртовые салфетки помещают в разовую картонную упаковку, имеющую картонную вклейку и контроль первого вскрытия (перфорация или стикер).

По 5 или по 15 разовых упаковок вместе с инструкцией по применению в картонную коробку, имеющую контроль первого вскрытия (перфорация или стикер).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

Лиофилизат – 2 года. Растворитель – 3 года.
Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Байер Фарма АГ, D-13342, Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Байер Фарма АГ, D-13342, Берлин, Германия
   Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany

2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
   141345, Россия, Московская область,
   Сергиево-Посадский муниципальный район,
   сельское поселение Березняковское,
   пос. Беликово, д.11
   Тел./факс: (495) 956-29-30

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

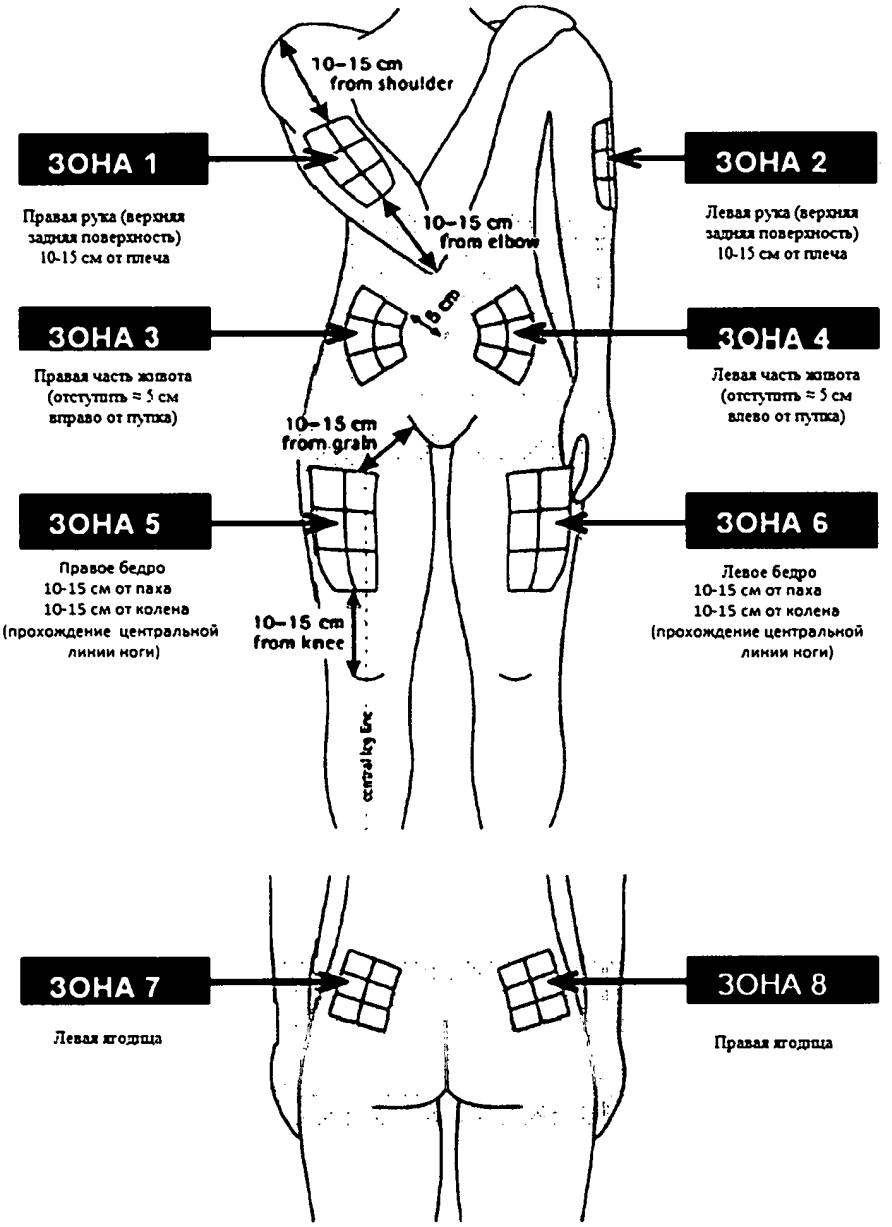
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

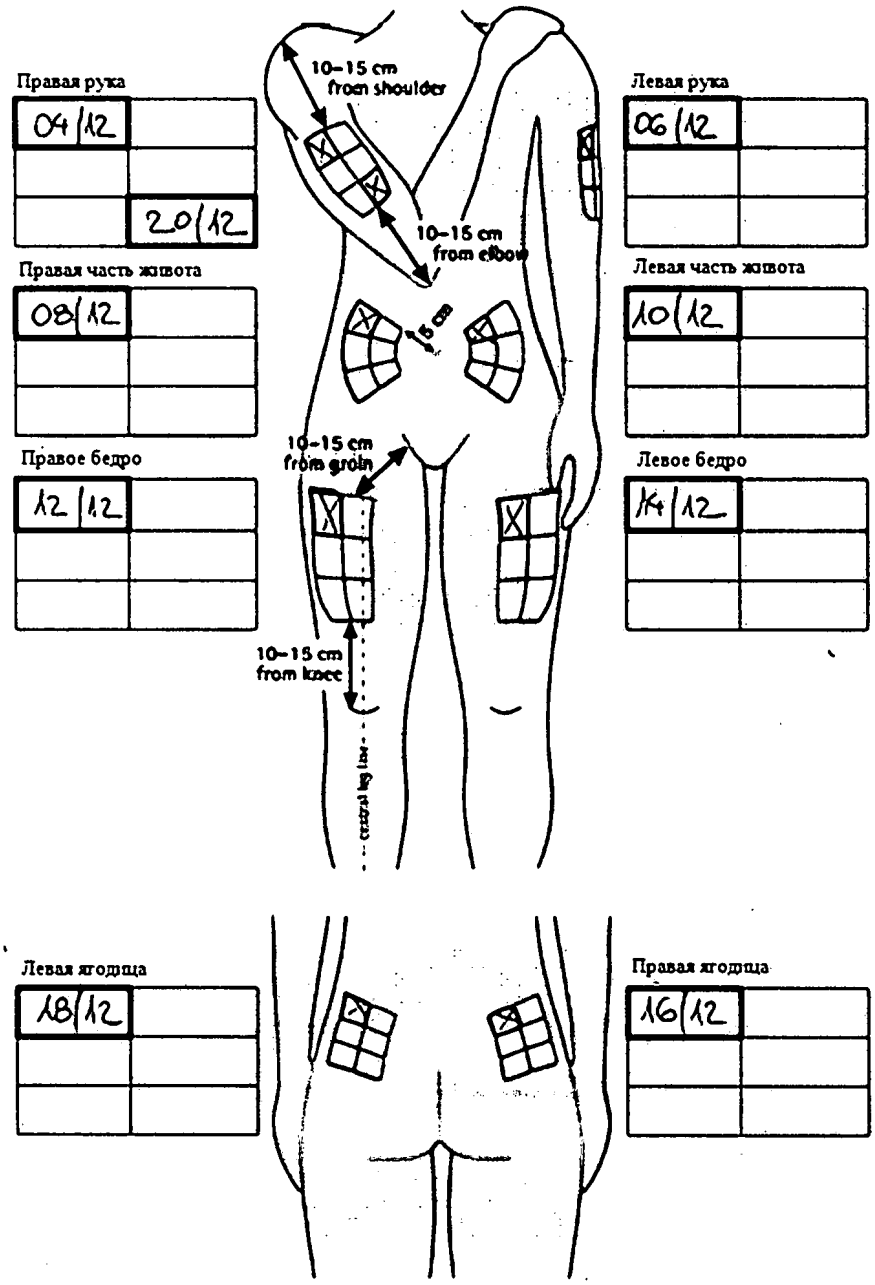
Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Схема чередования выполненных инъекций



Пример регистрации выполненных инъекций



Руководитель по управлению регуляторной политикой АО «Байер» Сычева Е.И.