

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Интерферон бета-1b

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Интерферон бета-1b

Международное непатентованное наименование: интерферон бета-1b

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав:

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: интерферон бета-1b человеческий рекомбинантный (рЧИФН-бета) – 16 млн МЕ

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 0,408 мг, уксусная кислота ледяная – до pH 4,0, декстран-50–70 тыс. – 15 мг, полисорбат-80 – 0,04 мг, маннитол – 50 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0,0555 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание

Прозрачная, бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; интерфероны.

Код АТХ: L03AB08

Фармакологические свойства Фармакодинамика

Человеческий рекомбинантный интерферон бета-1b нарабатывают в культуре клеток *Escherichia coli* с использованием технологии рекомбинантных плазмидных ДНК, в составе которых клонирован ген интерферона бета-1b и где происходит его экспрессия.

Интерфероны принадлежат к семейству цитокинов, которые являются природными белками. Молекулярная масса интерферонов находится в диапазоне от 15000 до 21000 Дальтон. Были идентифицированы три основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма. Интерфероны альфа, бета и гамма имеют схожий механизм действия, однако различные биологические эффекты. 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.

Интерферон бета-1b обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностями. Механизм действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе до конца не установлен. 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 пациентов, получавших интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b снижает связывающую способность рецептора интерферона гамма и повышает его интернализацию и деградацию. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Не проводилось целенаправленных исследований с целью определения воздействия интерферона бета-1b на функцию сердечно-сосудистой системы, дыхательной и эндокринной систем.

Результаты клинических исследований (приведена информация, полученная в ходе клинических исследований оригинального препарата интерферона бета-1b Бетаферон).

Ремиттирующий рассеянный склероз

В рамках контролируемого клинического исследования пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза, способных к самостоятельной ходьбе (EDSS от 0 до 5,5), получавших интерферон бета-1b, получены данные о том, что препарат снижает частоту обострений на 30%, уменьшает тяжесть обострений и число госпитализаций по причине основного заболевания. Кроме того, наблюдалось увеличение интервала безрецидивной терапии. Информация о влиянии терапии интерфероном бета-1b 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, включивших 1657 пациентов с вторично прогрессирующей формой рассеянного склероза. В исследованиях приняли участие пациенты с исходным значением EDSS от 3 до 6,5 баллов, т.е. пациенты были способны самостоятельно ходить. Пациенты с легкой степенью заболевания, а также пациенты, не способные передвигаться, в исследования включены не были. При оценке главной конечной точки исследования “время до подтвержденной прогрессии”, т.е.

способности замедлять прогрессирование заболевания в исследованиях, были получены противоречивые данные.

Одно из двух исследований показало статистически значимое замедление скорости прогрессирования инвалидизации (отношение рисков = 0,69 при 95% доверительном интервале (0,55, 0,86), $p=0,0010$, снижение рисков составило 31% в группе терапии интерфероном бета-1b) и увеличение времени до момента утраты возможности передвигаться самостоятельно, т.е. использования инвалидного кресла или EDSS 7,0 (отношение рисков = 0,61 при 95% доверительном интервале (0,44, 0,85), $p=0,0036$, снижение рисков составило 39% в группе терапии интерфероном бета-1b) среди пациентов, принимавших интерферон бета-1b. Данный эффект наблюдался на протяжении 33 месяцев у пациентов с любым индексом инвалидизации независимо от частоты рецидивов. Терапевтический эффект препарата сохранялся и в последующем периоде наблюдения вне зависимости от частоты обострений.

Во втором исследовании интерферона бета-1b у пациентов с вторично прогрессирующей формой рассеянного склероза не показано замедления скорости прогрессирования. Однако, пациенты, включенные в это исследование, имели меньшую активность заболевания, нежели пациенты в других исследованиях при вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза.

При проведении ретроспективного мета-анализа данных обоих исследований показан статистически значимый эффект ($p=0,0076$, при сравнении групп пациентов, получавших интерферон бета-1b 8 млн МЕ, и группы плацебо).

Ретроспективный анализ по субгруппам показал, что влияние на скорость прогрессирования более выражено в группе пациентов с высокой активностью заболевания до начала терапии (отношение рисков = 0,72 при 95% доверительном интервале (0,59, 0,88), $p=0,0011$, снижение рисков составило 28% в группе пациентов с обострениями или быстрой прогрессией EDSS, получавших интерферон бета-1b, в сравнении с группой плацебо). По результатам проведенного анализа можно заключить, что анализ частоты рецидивов и быстрой прогрессии EDSS ($EDSS > 1$ балла или $> 0,5$ при базовой $EDSS \geq 6$ баллов за предшествующие терапии два года) может способствовать выявлению пациентов с активным течением заболевания.

В данных исследованиях было также показано снижение частоты обострений (30%). Не было показано, что интерферон бета-1b оказывает влияние на продолжительность обострений.

Клинически-изолированный синдром, позволяющий предположить рассеянный склероз

Одно контролируемое клиническое исследование интерферона бета-1b провели у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС). КИС предполагает наличие единственного клинического эпизода демиелинизации и/или, по крайней мере, двух клинически не проявляющих себя очагов на T2-взвешенных изображениях МРТ, позволяющими предположить наличие рассеянного склероза.

В исследование включались пациенты с одним клиническим очагом или двумя и более очагами на МРТ, при условии, что все альтернативные заболевания, которые могли бы служить наиболее вероятной причиной имеющихся симптомов, кроме рассеянного склероза, были исключены.

Это исследование состояло из двух фаз, плацебо-контролируемой фазы и фазы последующего наблюдения. Плацебо-контролируемая фаза имела продолжительность 2 года или до момента перехода пациента в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС). После завершения плацебо-контролируемой фазы пациент переводился в фазу последующего наблюдения на фоне терапии интерфероном бета-1b. С целью оценки раннего и отсроченного эффекта назначения интерферона бета-1b сравнивались группы пациентов, первоначально рандомизированных на интерферон бета-1b (группа немедленного лечения) и плацебо (группа отсроченного лечения). В ходе исследования пациенты и исследователи оставались заслеплены относительно распределения пациентов в группы терапии.

Таблица 1. Эффективность интерферона бета-1b по данным исследования BENEFIT и по данным последующего наблюдения исследования BENEFIT Follow-up.

	Результаты 2-х- летней терапии		Результаты 3-го года терапии		Результаты по итогам 5- го года наблюдения	
	Плацебо- контролируемая фаза		Последующая фаза открытой терапии		Последующая фаза открытой терапии	
	Интерферон бета-1b 8 млн МЕ n=292	Плацебо n=176	Группа немедленн ого лечения интерферо ном бета- 1b 8 млн МЕ n=292	Группа отсроченного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ n=176	Группа немедленного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ n=292	Группа отсроченного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ n=176
Число пациентов завершивших данную фазу	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)

Основные показатели эффективности			(Входящий МЗ №4300712)			
Время до развития клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС)						
По Каплан-Майеру	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Уменьшение риска	47% в сравнении с плацебо		41% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b		37% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b	
отношение рисков при 95% ДИ	HR=0,53 [0,39; 0,73]		HR=0,59 [0,42; 0,83]		HR=0,63 [0,48; 0,83]	
Лог-ранговый тест	p<0,0001 интерферон бета-1b продлил время до наступления КДРС на 363 дня, от 255 дней в группе плацебо (до 618 дней в группе интерферона бета-1b)		P=0,0011		P=0,0027	
Время до трансформации в РС по критериям Мак-Дональда						
По Каплан-Майеру	69%	85%	Не являлся главной конечной точкой		Не являлся главной конечной точкой	
Уменьшение риска	43% в сравнении с группой плацебо					
отношение рисков при 95% ДИ	HR=0,57 [0,46; 0,71]					
Лог-ранговый тест	p<0,0001					
Время до прогрессии EDSS						
По Каплан-Майеру	Не являлся главной конечной точкой		16%	24%	25%	29%

Уменьшение риска		40% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b	24% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b
отношение рисков при 95% ДИ		HR=0,60 [0,39; 0,92]	HR=0,76 [0,52; 1,11]
Лог-ранговый тест		P=0,022	P=0,177

В плацебо-контролируемой фазе исследования интерферон бета-1b статистически достоверно предотвращал переход КИС в КДРС. В группе пациентов, получавших интерферон бета-1b, показана задержка трансформации в достоверный рассеянный склероз по критериям Мак-Дональда (см. таблицу 1).

Анализ подгрупп в зависимости от исходных факторов продемонстрировал эффективность интерферона бета-1b в отношении предотвращения трансформации в КДРС во всех подгруппах. Риск трансформации в КДРС в течение 2 лет был выше в группе пациентов с монофокальным КИС с 9 и более очагами на T2-взвешенных изображениях или с наличием очагов, накапливающих контраст, по данным МРТ в начале исследования. Эффективность интерферона бета-1b в группе пациентов с мультифокальными клиническими проявлениями не зависела от исходных показателей МРТ, что свидетельствует о высоком риске трансформации КИС в КДРС у пациентов данной группы.

В настоящее время нет общепринятого определения высокого риска, однако к группе высокого риска развития КДРС можно отнести пациентов с моноочаговым КИС (клиническим проявлением 1 очага в ЦНС) и, по крайней мере, 9 очагами на МРТ в T2-режиме и/или накапливающим контрастное вещество. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ. В любом случае, решение о назначении интерферона бета-1b должно быть принято, исходя из заключения о высоком риске развития КДРС у пациента.

Терапия с интерфероном бета-1b хорошо переносилась пациентами, на что указывает низкий процент выбывших пациентов (93% завершили исследование).

Для улучшения переносимости проводилось титрование дозы интерферона бета-1b, применялись нестероидные противовоспалительные препараты в начале терапии. В последующей фазе открытого наблюдения интерферон бета-1b сохранял высокую эффективность по способности предотвращать развитие КДРС после 3 и 5 лет наблюдения (табл. 3) несмотря на то, что большинство пациентов, получавших плацебо, начали терапию интерфероном бета-1b через два года после начала исследования. Подтвержденная прогрессия EDSS (увеличение EDSS, по крайней мере, на одном визите в сравнении с исходным значением) была ниже в группе немедленного лечения (табл. 3, значительный эффект выявлен на 3-м году терапии, но на 5-м эффект отсутствует). У большинства пациентов в обеих группах не было прогрессирования инвалидности за 5-летний период. Не получено убедительных доказательств в пользу влияния на данный исход немедленного назначения интерферона бета-1b. Не показано влияния немедленного лечения интерфероном бета-1b на качество жизни пациентов, определяемого в соответствии с FAMS (Functional Assessment of MS – функциональная оценка рассеянного склероза: индекс лечение, исход).

Ремиттирующий, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз и клинически-изолированный синдром, позволяющий предположить рассеянный склероз

Эффективность интерферона бета-1b показана во всех клинических исследованиях по способности уменьшать активность заболевания (острое воспаление в ЦНС и стойкое повреждение ткани), оцененную по показателям магнитно-резонансной томографии (МРТ). Соотношение клинической активности рассеянного склероза и активности заболевания по МРТ - показателям в настоящее время до конца не установлено.

Токсикологическая характеристика

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

Долгосрочные исследования токсичности не проводились. Исследования репродуктивной токсичности у макак-резус выявили токсичность для матери и увеличение частоты спонтанных аборт. У живого потомства не наблюдалось каких-либо пороков развития. Исследования влияния на фертильность не проводились. Не наблюдалось какого-либо влияния на эстральный цикл обезьян. Опыт применения других интерферонов свидетельствует о потенциальном снижении фертильности у мужчин и женщин.

В одном отдельном исследовании генотоксичности (тест Эймса), 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 не совсем специфичного биологического анализа.

После подкожного введения 16 млн МЕ интерферона бета-1b максимальные уровни в плазме составляют около 40 МЕ/мл через 1–8 ч после инъекции.

По результатам многочисленных клинических исследований клиренс интерферона бета-1b и период полувыведения препарата из сыворотки составляет в среднем 30 мл/мин/кг и 5 часов соответственно.

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

Абсолютная биодоступность интерферона бета-1b при подкожном введении равняется примерно 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 очагами на T2-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;

- Ремиттирующий рассеянный склероз – для уменьшения частоты и тяжести обострений рассеянного склероза у амбулаторных пациентов (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи), при наличии в анамнезе не менее 2-х

обострений заболевания за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита;

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

Применять строго по назначению врача.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к натуральному (естественному) или рекомбинантному интерферону бета, человеческому альбумину или другим компонентам препарата.
- Заболевания печени в стадии декомпенсации.
- Тяжелая депрессия и (или) суицидальные мысли.
- Детский возраст до 18 лет (информация по эффективности и безопасности применения интерферона бета-1b у детей ограничена).

С осторожностью

Препарат Интерферон бета-1b следует применять с осторожностью у пациентов со следующими заболеваниями:

- депрессия или судороги в анамнезе;
- 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;
- нарушениями функции костного мозга;
- тяжелая почечная недостаточность;
- у пациентов, получающих противосудорожные средства.

Также препарат Интерферон бета-1b следует применять с осторожностью у пациентов при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Большой объем данных (более 1000 исходов беременности) из реестров интерферона бета, и постмаркетингового опыта свидетельствует об отсутствии повышенного риска серьезных врожденных аномалий при воздействии препарата до зачатия или в течение I триместра беременности. Однако продолжительность воздействия в течение I триместра является неопределенной, поскольку данные были собраны, когда применение интерферона бета было противопоказано во время беременности, и лечение, вероятно, было прервано, когда беременность была обнаружена и/или подтверждена. Опыт применения препарата во II и III триместрах беременности очень ограничен.

На основании данных, полученных в исследованиях на животных (см. раздел «Фармакологические свойства»), предполагается возможный повышенный риск самопроизвольного аборта. Риск самопроизвольных абортов у беременных женщин, получавших интерферон бета, не может быть адекватно оценен на основании имеющихся в настоящее время данных, но пока эти данные не свидетельствуют о повышенном риске.

При обоснованной клинической необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении интерферона бета-1b во время беременности.

Грудное вскармливание

Информация об выделении интерферона бета-1b в грудное молоко носит ограниченный характер, вместе с тем, принимая во внимание химические и физиологические характеристики интерферона бета можно предположить, что интерферона бета-1b выделяется в грудное молоко в незначительном количестве. Не ожидается неблагоприятного воздействия на новорожденных детей или младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Препарат Интерферон бета-1b можно применять во время грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом интерферона бета-1b следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Взрослые:

Рекомендуемую дозу интерферона бета-1b 8 млн МЕ вводят подкожно через день.

Дети:

Не проводилось формальных клинических и фармакокинетических исследований в детской и подростковой популяции. Ограниченные опубликованные данные

свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата интерферона бета-1b в дозе 8 млн МЕ подкожно через день в группе пациентов от 12 до 16 лет, в сравнении со взрослой популяцией. Безопасность и эффективность препарата Интерферон бета-1b у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены. Данные для детей до 12 лет отсутствуют.

В начале лечения обычно рекомендуется провести титрование дозы. Лечение следует начинать с введения 2 млн МЕ подкожно через день, постепенно увеличивая дозу до 8 млн МЕ, вводимую также через день. Период титрования дозы может варьировать в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

Таблица 2. Схема титрования дозы*

День лечения	Доза, млн МЕ	Объем препарата, мл
		8 млн МЕ/0,5 мл
1, 3, 5	2	0,125
7, 9, 11	4	0,25
13, 15, 17	6	0,375
≥19	8	0,5

* Период титрования может быть увеличен при развитии нежелательных реакций.

Продолжительность терапии

Длительность лечения в настоящее время не установлена. Имеются результаты клинических исследований, в которых длительность лечения у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 и 3 лет соответственно.

В группе пациентов с рецидивирующим течением рассеянного склероза высокая эффективность показана в течение первых 2 лет. Дальнейшее 3-летнее наблюдение показало сохранение показателей эффективности в течение всего периода лечения. У пациентов с клинически изолированным синдромом наблюдалась значительная задержка трансформации в достоверный рассеянный склероз на протяжении более чем 5 лет.

Терапия интерфероном бета-1b не показана пациентам с рецидивирующе-ремиттирующей формой рассеянного склероза, у которых за прошедшие 2 года произошло менее двух обострений, или пациентам с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, у которых в течение прошедших 2 лет не выявлено прогрессии.

Пациентам, у которых не наблюдается стабилизации течения заболевания (например, стойкое прогрессирование заболевания по шкале EDSS в течение 6 месяцев или необходимость проведения трех и более курсов терапии кортикотропином или

глюкокортикостероидами) в течение 1 года. лечение препаратом интерферона бета-1b рекомендуется прекратить.

Рекомендации по применению для пациентов:

- 1) Выберите удобное для Вас время проведения инъекции. Инъекции желательно делать вечером перед сном.
- 2) Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
- 3) Возьмите одну контурную ячейковую упаковку с заполненным шприцем из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите ее при комнатной температуре в течение нескольких минут для того, чтобы температура препарата сравнялась с температурой окружающего воздуха. В случае появления конденсата на поверхности шприца подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.
- 4) Перед использованием следует осмотреть раствор в шприце. При наличии взвешенных частиц или изменении цвета раствора или повреждении шприца препарат не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда шприц встряхивают или сильно покачивают, подождите, пока осядет пена.
- 5) Выберите на теле место для инъекции. Интерферон бета-1b вводится в подкожную жировую клетчатку (жировой слой между кожей и мышечной тканью), поэтому используйте места с рыхлой клетчаткой вдали от мест растяжения кожи, нервов, суставов и сосудов (на рис. 1 и 2 указаны рекомендованные места для инъекций):
 - Бедра (передняя поверхность бедер кроме паха и колена);
 - Живот (кроме срединной линии и околопупочной области);
 - Наружная поверхность плеч;
 - Ягодицы (верхний наружный квадрант).

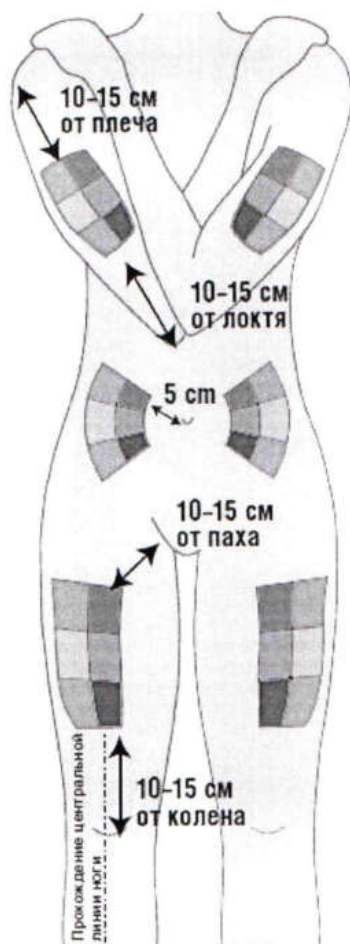


Рис.1 Схема расположения мест для инъекций.

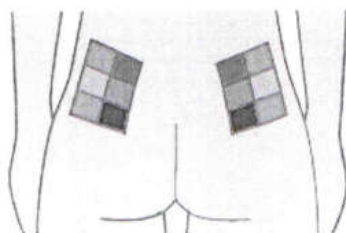


Рис. 2 Схема расположения мест для инъекций в ягодичную область.

Не следует использовать для инъекции болезненные точки, обесцвеченные, покрасневшие участки кожи или области с уплотнениями и узелками.

Каждый раз выбирайте новое место для инъекции, так вы сможете уменьшить неприятные ощущения и боль на участке кожи в месте инъекции. Внутри каждой инъекционной области есть много точек для инъекции. Постоянно меняйте точки инъекций внутри конкретной области.

6) Подготовка к инъекции.

Возьмите подготовленный шприц в руку, которой вы пишете. Снимите защитный колпачок с иглы.

- 7) Количество раствора препарата интерферон бета-1b, которое нужно ввести при проведении инъекции, зависит от рекомендованной Вашим врачом дозы. Не храните остатки препарата, оставшиеся в шприце, для повторного использования. В зависимости от дозы, которую Вам прописал врач, Вам может потребоваться удалить лишний объем раствора препарата из шприца. В случае такой необходимости медленно и аккуратно нажимайте на поршень шприца для удаления лишнего количества раствора. Давите на поршень до тех пор, пока поршень не дойдет до необходимой метки на этикетке шприца.
- 8) Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат интерферон бета-1b. Когда кожа обсохнет, слегка соберите кожу в складку большим и указательным пальцами (рис. 3).
- 9) Располагая шприц перпендикулярно месту инъекции, введите иглу в кожу под углом 90° (рис. 4). Рекомендуемая глубина введения иглы составляет 6 мм от поверхности кожи. Глубина подбирается в зависимости от типа телосложения и толщины подкожной жировой клетчатки. Вводите препарат, равномерно нажимая на поршень шприца вниз до конца (до его полного опустошения).

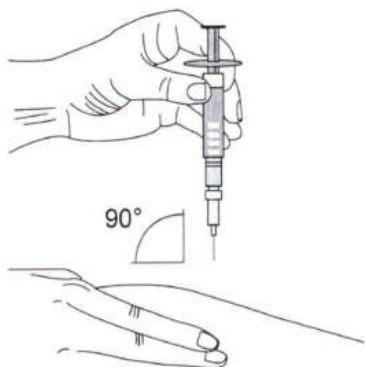


Рис. 3

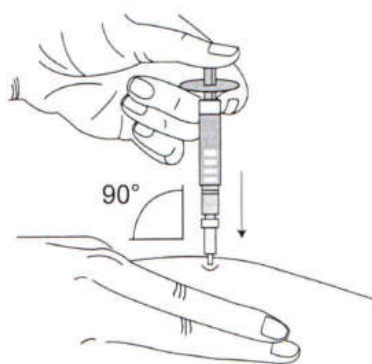


Рис. 4

- 10) Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх.
- 11) Использованные шприцы выбрасывайте только в специально отведенное место, недоступное для детей.
- 12) Если Вы забыли ввести препарат интерферон бета-1b, сделайте инъекцию немедленно, как только вспомнили об этом. Следующую инъекцию производят через 48 ч. Не допускается вводить двойную дозу препарата.
- Не прекращайте применение препарата интерферон бета-1b без консультации с врачом.

Побочное действие

Нежелательные реакции часто возникают на начальных этапах лечения, однако, в ходе последующего лечения их частота и интенсивность уменьшаются.

Очень часто встречающимися нежелательными реакциями были гриппоподобное заболевание (лихорадка, озноб, боль в суставах, недомогание, потливость, головная боль или боль в мышцах) и реакции в месте введения, которые во многом обусловлены фармакологическими свойствами интерферона бета-1b. Реакции в месте введения часто встречаются после применения интерферона бета-1b: покраснение, отек, деколорация, воспаление, боль, гиперчувствительность, некроз, неспецифические реакции.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и гемолитическая анемия.

Для улучшения переносимости рекомендуется начинать терапию интерфероном бета-1b с титрования (см. схему титрования дозы в разделе «Способ применения и дозы»). Гриппоподобное заболевание так же может быть скорректировано назначением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены перечни нежелательных явлений, выявленных в рамках клинических исследований и по данным пострегистрационного применения интерферона бета-1b.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (по имеющимся данным оценить невозможно).

Для классификации и описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с ней состояний используется наиболее подходящий термин из справочника MedDRA.

Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследованиях и постмаркетингового наблюдения (частоты - там, где они известны - рассчитаны на основе объединенных данных клинических исследований).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Не часто	Редко	Частота не известна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение количества лимфоцитов ($< 1500/\text{мм}^3$) ^e ; Снижение количества лейкоцитов ($< 3000/\text{мм}^3$) ^e ; Снижение абсолютного	Лимфаденопатия, Анемия	Тромбоцитопения	Тромботическая микроангиопатия ^d , включая тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром ^b	Гемолитическая анемия ^{a,d}

	количества нейтрофилов ($< 1500/\text{мм}^3$) ^e				
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические реакции	Синдром повышенной проницаемости капилляров при наличии моноклональной гаммапатии ^a
Эндокринные нарушения		Гипотиреоз		Гипертиреоз, патология щитовидной железы	
Нарушения метаболизма и питания		Увеличение веса, Снижение веса	Повышение уровня триглицеридов крови	Анорексия ^a	
Психические нарушения		Спутанное сознание	Эмоциональная лабильность, Суицидальные попытки		Депрессия, Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, Бессонница,		Судороги		Головокружение
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		Кардиомиопатия ^a	Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия			Вазодилатация
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		Одышка		Бронхоспазм ^a	Легочная артериальная гипертензия ^c
Желудочно- кишечные нарушения	Боль в животе			Панкреатит	Тошнота, Рвота, Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминот рансферазы (АЛТ > 5 раз от исходного уровня) ^e	Повышение уровня аспартатамин отрансферазы (АСТ > 5 раз от исходного уровня) ^e , Повышение уровня билирубина крови	Повышение уровня гамма- глутамилтранспепти дазы, Гепатит	Поражение печени, Печеночная недостаточность ^a	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, Кожное заболевание	Крапивница, Зуд, Алоpecia	Изменение цвета кожи		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия, Гипертонус, Артралгия				Лекарственно-индуцированная красная волчанка
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Императивный позыв к мочеиспусканию		Нефротический синдром, гломерулосклероз ^{a,b}		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Меноррагия, Импотенция, Маточное кровотечение			Нарушение менструального цикла
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакция в месте введения препарата (различного характера ^f), Гриппоподобное заболевание ^g , Боль, Лихорадка, Озноб, Периферический отёк, Астения	Некроз в месте инъекции, Боль в грудной клетке, Чувство общего недомогания			Потливость

^a – нежелательные реакции, полученные только во время постмаркетингового применения.

^b – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон бета (см. раздел «Особые указания»).

^c – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон, см. ниже «Легочная артериальная гипертензия».

^d – сообщалось о случаях, угрожающих жизни и/или с летальным исходом.

^e – отклонения лабораторных показателей от нормы

^f – «Реакция в месте инъекции (различного характера)» включает все нежелательные реакции,

возникающие в месте инъекции (за исключением некроза в месте инъекции), т.е. следующие термины: атрофия в месте инъекции, отек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции, гиперчувствительность в месте инъекции, инфекция в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, образование в месте инъекции, боль в месте инъекции и реакция в месте инъекции.

§ - «Гриппоподобное заболевание» обозначает гриппозный синдром и/или комбинацию по меньшей мере двух нежелательных реакций, таких как лихорадка, озноб, миалгия, недомогание, потливость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Легочная артериальная гипертензия

Случаи легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) были выявлены при применении препаратов интерферона бета. Сообщалось о развитии случаев ЛАГ на разных этапах лечения вплоть до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета.

Передозировка

Интерферон бета-1b в дозах до 176 млн МЕ внутривенно три раза в неделю у взрослых пациентов со злокачественными опухолями не вызывал серьезных нежелательных явлений.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования взаимодействия интерферона бета-1b с другими препаратами не проводились.

Эффект применения интерферона бета-1b в дозе 8 млн МЕ через день на метаболизм лекарственных препаратов у пациентов с рассеянным склерозом неизвестен.

На фоне применения интерферона бета-1b глюкокортикостероиды и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо. Применение интерферона бета-1b одновременно с другими иммуномодуляторами (кроме глюкокортикостероидов или АКТГ) не рекомендуется в связи с отсутствием клинического опыта.

Интерфероны снижают активность микросомальных печеночных ферментов системы цитохрома P450 у человека и животных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1b в комбинации с препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от активности этих ферментов, например противоэпилептическими препаратами.

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

Не проводилось исследований на совместимость с противоэпилептическими препаратами.

Особые указания

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации пациента.

Патология иммунной системы

Применение цитокинов у пациентов с моноклональной гаммапатией иногда сопровождалось развитием синдрома системного повышения проницаемости капилляров с шокоподобными симптомами и летальным исходом.

Патология желудочно-кишечного тракта

В редких случаях на фоне применения препарата Интерферон бета-1b наблюдалось развитие панкреатита, в большинстве случаев связанного с наличием гипертриглицеридемии.

Патологии нервной системы

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Интерферон бета-1b пациентам с депрессивными расстройствами в настоящее время или в анамнезе, в особенности, пациентам с суицидальными мыслями в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»). 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 с проявлениями депрессии должны находиться под тщательным наблюдением, а терапию препаратом Интерферон бета-1b следует соответствующим образом корректировать. Необходимость продолжения лечения препаратом Интерферон бета-1b должна быть пересмотрена (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Препарат Интерферон бета-1b необходимо применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе и у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, в особенности, если контролировать эпилепсию этими препаратами не удастся (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Данный препарат содержит человеческий альбумин, вследствие чего существует весьма потенциальный риск передачи вирусных инфекций. Нельзя исключить риск передачи болезни Крейтцфельда-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 рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, и числа тромбоцитов и биохимический анализ крови, а также проверять функцию печени (например, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и g-глутамилтрансферазы (g-ГТ)) перед началом терапии препаратом Интерферон бета-1b, а также регулярно в период лечения, а затем периодически после окончания терапии при отсутствии клинических симптомов.

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 для контроля повышения температуры или развития инфекции. Имеются сообщения о случаях тромбоцитопении с выраженным снижением числа тромбоцитов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Клинические исследования показали, что терапия интерфероном бета-1b часто может приводить к бессимптомному повышению активности «печеночных» трансаминаз, которое, в большинстве случаев, выражено незначительно и носит преходящий характер.

Как и при лечении другими интерферонами бета тяжелые поражения печени (включая печеночную недостаточность) при применении препарата интерферона бета-1b наблюдаются редко. 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 Интерферон бета-1b необходимо контролировать функцию печени (включая оценку клинической картины).

Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови требует тщательного наблюдения и обследования. При значительном повышении активности трансаминаз в сыворотке 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 интерферона бета-1b с наблюдением за функцией печени.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

Препарат интерферона бета-1b необходимо применять с осторожностью у пациентов 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 терапии интерфероном бета. Рекомендуется регулярно проверять появление ранних симптомов, таких как отёчность, протеинурия и нарушение функции почек, особенно у пациентов, имеющих высокий риск развития заболевания почек. Лечение нефротического синдрома необходимо начать на раннем этапе и рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом Интерферон бета-1b

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Препарат Интерферон бета-1b необходимо применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца. Пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца, в частности, с клинически выраженной хронической застойной сердечной недостаточностью, 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 интерферона бета-1b отсутствуют, гриппоподобные симптомы, обычно возникающие при введении интерферонов бета, могут быть провоцирующими факторами у пациентов с тяжелым заболеванием сердца.

В постмаркетинговом периоде были получены очень редкие сообщения об ухудшении кардиостатуса у пациентов с существовавшими ранее серьезными заболеваниями сердца, временно связанными с началом терапии препаратом Интерферон бета-1b.

Имеются редкие сообщения о случаях развития кардиомиопатии.

Если на фоне лечения препаратом интерферона бета-1b развивается кардиомиопатия и предполагается, что это связано с применением препарата, то лечение препаратом Интерферон бета-1b следует прекратить.

Тромботическая микроангиопатия и гемолитическая анемия

На фоне лечения препаратами интерферона бета, сообщалось о случаях развития тромботической микроангиопатии, проявляющейся в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС), в том числе с летальным исходом.

Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, впервые возникшую артериальную гипертензию, лихорадку, признаки нарушений со стороны центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и нарушение почечной функции.

Лабораторные показатели, такие как снижение количества тромбоцитов, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме позволяют предположить возникновение тромботической микроангиопатии (ТМА в связи с активацией гемолиза и обнаружение шизоцитов (фрагменты эритроцита) в мазке крови. При появлении клинических признаков ТМА необходимо продолжать мониторинг уровней тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме, мазков крови и функции почек.

Кроме того, сообщалось о случаях гемолитической анемии, не связанной с ТМА, включая иммунную гемолитическую анемию на фоне применения препарата Интерферон бета-1b. Сообщалось о жизнеугрожающих случаях и летальных исходах.

Случаи ТМА и/или гемолитической анемии были зарегистрированы в различные моменты времени во время лечения и могут возникать от нескольких недель до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета.

При подтверждении ТМА и/или гемолитической анемии и подозрении на связь с препаратом Интерферон бета-1b, необходимо провести незамедлительное лечение (в том числе проведение плазмафереза), а лечение препаратом Интерферон бета-1b следует немедленно прекратить.

Реакции гиперчувствительности

Могут наблюдаться серьезные реакции гиперчувствительности (редкие, но проявляющиеся в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница). В случае возникновения тяжелой реакции препарат интерферона бета-1b следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Реакции в месте инъекции

У пациентов, получавших препарат Интерферон бета-1b, наблюдались случаи инфекции и некроза в месте инъекции (см. раздел «Побочное действие»). Некроз в месте инъекции 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, ассоциированных с отеком или выделением жидкости из места инъекции, пациенту следует обратиться к врачу прежде, чем он продолжит выполнение инъекций препарата Интерферон бета-1b.

При появлении множественных очагов некроза лечение препаратом Интерферон бета-1b следует прекратить до полного заживления поврежденных участков. При наличии одного очага, если некроз не слишком обширен, применение препарата Интерферон бета-1b может быть продолжено, поскольку у некоторых пациентов заживление омертвевшего участка в месте инъекции происходило на фоне применения препарата интерферон бета-1b.

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

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

Периодически следует контролировать правильность выполнения самостоятельных инъекций, особенно при появлении местных реакций.

Иммуногенность

Как и при лечении любыми другими препаратами, содержащими белки, при применении препарата Интерферон бета-1b существует возможность образования антител. В ряде контролируемых клинических исследований производился анализ сыворотки крови каждые 3 месяца для выявления образования антител к интерферону бета-1b.

В этих исследованиях было показано, что нейтрализующие антитела к интерферону бета-1b развивались у 23–41 % пациентов с рецидивирующим-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 (основанное на двух последовательных отрицательных титрах).

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 12 % (89) получавших препарат пациентов. На основании лабораторных исследований, у 60 % (53) этих пациентов было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b на основании последней доступной оценки в течение 5-летнего периода. В ходе данного исследования развитие нейтрализующей активности связывалось со значительным увеличением количества вновь обнаруженных очагов и увеличением объема очагов на T2-взвешенных изображениях при магнитно-резонансном исследовании. Маловероятно, что развитие нейтрализующей активности связано со снижением клинической эффективности в отношении времени до наступления клинически достоверного рассеянного склероза, прогрессирования по шкале EDSS и частоты рецидивов.

С развитием нейтрализующей активности не связывалось появление каких-либо нежелательных явлений.

В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что интерферона бета-1b перекрестно реагирует с природным интерфероном бета. Однако это не исследовалось *in vivo*, и его клиническое значение неясно.

Имеются небольшой и неубедительный объем данных о пациентах, у которых развилась нейтрализующая активность и которые завершили терапию интерфероном бета-1b.

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл препарата, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны 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 повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных побочных действий следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 8 млн МЕ/0,5 мл.

По 0,5 мл препарата помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутилкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1, 5 или 15 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1, 5 или 15 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., г.о. Красногорск, с. Петрово-Дальнее, ул. Промышленная, д. 5, к.1.

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1

Организация, принимающая претензии

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок

Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Тел.: +7 (812) 380 49 33,

Факс: +7 (812) 380 49 34,

e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Руководитель направления регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ
АО «БИОКАД»



Н.В. Чуракова

« ____ » ____ 20 ____ г.