

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ребиф, 22 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

Ребиф, 44 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: интерферон бета-1а.

Каждый заполненный шприц (или шприц-ручка) с 0,5 мл препарата содержит 22 (мкг) (6 млн МЕ) интерферона бета-1а.

Каждый заполненный шприц (или шприц-ручка) с 0,5 мл препарата содержит 44 (мкг) (12 млн МЕ) интерферона бета-1а.

Каждый заполненный картридж с 1,5 мл препарата содержит 66 (мкг) (18 млн МЕ) интерферона бета-1а.

Каждый заполненный картридж с 1,5 мл препарата содержит 132 (мкг) (36 млн МЕ) интерферона бета-1а.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт (см. разделы 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ребиф применяется у взрослых и детей старше 12 лет для лечения:

- пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза;
- пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года.

Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения данного заболевания.

Лечение препаратом Ребиф с целью развития тахифилаксии и снижения нежелательных реакций рекомендуется начинать с дозы 8,8 мкг и затем в течение 4 недель дозу увеличивать до рекомендованной дозировки согласно приведенной ниже схеме.

Сроки введения	Рекомендованное титрование (% конечной дозировки)	Титрование дозы препарата Ребиф 44 мкг 3 раза в неделю
Недели 1 и 2	20 %	8,8 мкг 3 р/нед
Недели 3 и 4	50 %	22 мкг 3 р/нед
Неделя 5 и далее	100 %	44 мкг 3 р/нед

Для введения начальной дозы препарата в течение первых 4 недель лечения следует использовать шприцы или картриджи, так как шприц-ручки не предназначены для этой цели. При назначении препарата Ребиф в дозе 44 мкг, начиная с 5-й недели вводится 0,5 мл препарата в данной дозировке.

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

Первый эпизод демиелинизации

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

Ремиттирующий рассеянный склероз

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

Дети

Для подростков старше 16 лет – такая же дозировка как для взрослых.

Безопасность и эффективность применения препарата Ребиф у подростков в возрасте 12-16 лет до сих пор окончательно не установлена.

Данные по безопасности, приведенные в разделе 4.8, не дают возможности дать

рекомендации по режиму дозирования для этой группы пациентов. Тем не менее, опубликованные данные позволяют предположить, что профиль безопасности препарата Ребиф у подростков от 12 до 16 лет, получающих подкожные инъекции препарата в дозе 22 мкг 3 раза в неделю, аналогичен таковому у взрослых. Безопасность и эффективность препарата Ребиф у детей до 12 лет не установлена, имеются лишь ограниченные сведения, поэтому препарат Ребиф не следует применять в этой возрастной группе.

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

Препарат Ребиф можно использовать только в том случае, если раствор препарата прозрачен или слегка опалесцирует и если в нем не содержится посторонних частиц.

В настоящее время нет четких рекомендаций о том, как долго следует проводить лечение. Рекомендуется оценивать состояние пациентов, как минимум, каждые два года в течение первых 4 лет лечения препаратом Ребиф, решение о более длительной терапии должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Информация для пациента при самостоятельном применении

Чтобы применение препарата Ребиф было эффективным и безопасным, следует:

- Внимательно прочитать инструкцию и следовать ее указаниям для предупреждения развития некроза в месте инъекции. При возникновении реакции в месте инъекции необходимо проконсультироваться с врачом;
- Не менять дозу препарата без согласования с врачом;
- Не прерывать лечение без согласования с врачом;
- Предупредить врача, если у Вас имеется непереносимость каких-либо лекарственных препаратов;
- В ходе лечения сообщать врачу о любых нарушениях состояния здоровья.

Препарат Ребиф вводится подкожно. Препарат Ребиф должен представлять собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, без видимых посторонних частиц. Если Вы обнаружили наличие посторонних частиц в растворе или у Вас появились сомнения в качестве препарата, не используйте его, свяжитесь с лечащим врачом или медсестрой.

Подкожное самостоятельное введение

- Выберите участок для инъекции. Ваш врач посоветует Вам возможные места для инъекции (удобные участки расположены в верхней части бедра или в нижней части живота). Рекомендуется чередовать места инъекций, избегая частых введений в одно и то же место.
- Не вводите препарат в те места, где Вы чувствуете припухлость, твердые узелки или боль; сообщите врачу или медсестре о наличии таких участков.

Заполненные шприцы

Первую инъекцию препарата рекомендуется проводить под контролем квалифицированного медицинского работника.

Перед выполнением инъекции препарата Ребиф, пожалуйста, внимательно прочтите нижеследующую инструкцию:

- Тщательно вымойте руки водой с мылом;
- Достаньте шприц с препаратом Ребиф из упаковки;
- Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой. Дайте коже подсохнуть. Если спирт частично останется на коже, Вы можете почувствовать жжение;
- Аккуратно сожмите кожу вокруг выбранного места так, чтобы слегка ее приподнять;
- Прижав запястье к коже вблизи участка, введите иглу под прямым углом в кожу быстрым и твердым движением. Держите шприц как карандаш или дротик;
- Введите препарат медленным постоянным надавливанием (давите на поршень до тех пор, пока шприц не опустеет). Для удобства на шприц нанесены соответствующие деления (градуировка);
- Удалите иглу из кожи. Зажмите место инъекции сухим ватным шариком;
- Слегка помассируйте место инъекции сухим ватным шариком;
- Выбросите использованный шприц. Оставшийся в шприце препарат не подлежит дальнейшему использованию.

Картриджи на 3 дозы

Картриджи с препаратом Ребиф предназначены для многократового применения вместе с автоинжектором.

Первую инъекцию необходимо проводить под контролем врача или другого специалиста с соответствующей квалификацией. После того, как Вы пройдете соответствующий инструктаж, Вы сможете использовать картриджи Ребиф с автоматическим инжектором в домашних условиях.

Как установить картридж препарата Ребиф

- Тщательно вымойте руки водой с мылом;
- Сразу после того, как Вы вынули картридж из холодильника, убедитесь, что раствор в картридже, находящемся в упаковке или в автоинжекторе, случайно не заморозился;
- Выньте картридж Ребиф из блистерной упаковки, сняв с нее пластиковую крышку;
- Для установки картриджа в инжектор следуйте инструкциям в руководстве к автоинжектору.

Как вводить препарат Ребиф в картриджах

- Ваш лечащий врач расскажет Вам о том, как выставить в автоинжекторе предписанную дозу (22 мкг или 44 мкг), что также отражено в инструкции к устройству. Перед проведением инъекции, пожалуйста, убедитесь, что высвеченная на экране устройства доза препарата соответствует той, которую Вам назначил врач;
- Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой. Дайте коже подсохнуть. Если спирт частично останется на коже, Вы можете почувствовать жжение;
- Расположите автоинжектор на коже под прямым углом (90°) к выбранному месту инъекции;
- Нажмите на кнопку запуска инъекции;
- Дождитесь окончания инъекции;
- Уберите автоинжектор с места инъекции;
- Удалите и утилизируйте использованную иглу в соответствии с инструкцией к автоинжектору;
- Слегка помассируйте место инъекции сухим ватным шариком

Подробная инструкция по работе с автоинжектором содержится в прилагающемся к нему руководстве.

Шприц-ручки

Шприц-ручки предназначены только для одноразового применения.

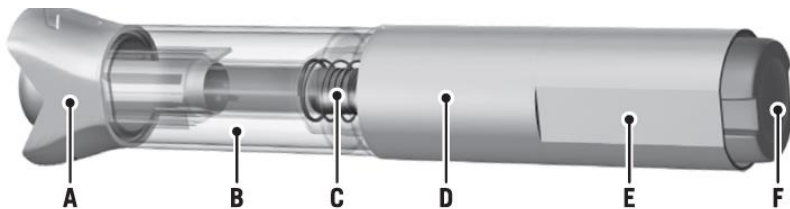
Перед использованием шприц-ручки внимательно ознакомьтесь с приведенной ниже инструкцией.

Для проведения инъекции Вам понадобятся:

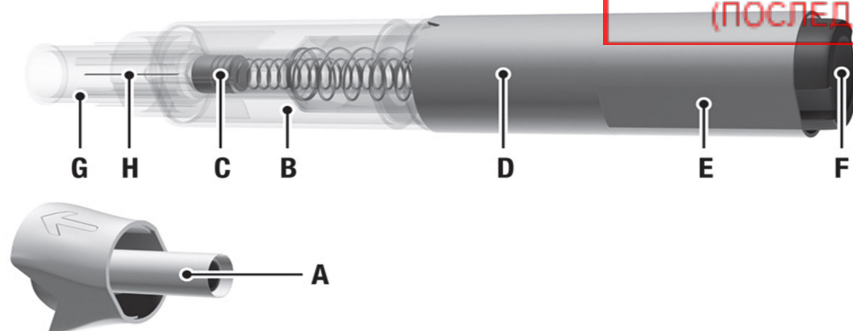
- Шприц-ручка (убедитесь в целостности её упаковки);
- Спиртовые салфетки.

Ниже показано, как выглядит шприц-ручка до и после проведения инъекции.

До инъекции



После инъекции



- A. Крышечка
- B. Прозрачная контрольная зона
- C. Поршень
- D. Маркировка
- E. Корпус шприц-ручки
- F. Кнопка
- G. Ограничитель (для обеспечения безопасности)
- H. Игла

Перед проведением подкожной инъекции шприц-ручкой

- Тщательно вымойте руки водой с мылом;
- Выньте шприц-ручку из контейнера;
- Проверьте внешний вид препарата Ребиф через прозрачную контрольную зону шприц-ручки;
- Проверьте дату окончания срока годности на этикетке шприц-ручки.

Как вводить препарат Ребиф при помощи шприц-ручки

- Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой и дайте коже высохнуть. Если спирт частично останется на коже, Вы можете почувствовать жжение;
- Снимайте крышечку непосредственно перед инъекцией;



- Держа в одной руке шприц-ручку за корпус, другой снимите крышечку;



- Расположите шприц-ручку под прямым углом (90°) к коже в предполагаемом месте инъекции, надавите шприц-ручкой на кожу, пока не почувствуете сопротивление. При этом ограничитель убирается в корпус шприц-ручки и кнопка на шприц-ручке разблокируется;



- Сохраняя достаточное давление шприц-ручки на область инъекции, нажмите кнопку большим пальцем. Вы услышите щелчок, свидетельствующий о начале инъекции и старте движения плунжера. Сохраняйте нажим шприц-ручки на кожу в течение, как минимум, 10 секунд для того, чтобы инъекция полностью завершилась. После начала инъекции кнопку можно отпустить;



- После окончания инъекции поднимите шприц-ручку. При этом автоматически выдвинется и зафиксируется вокруг иглы ограничитель, обеспечивая защиту от возможного повреждения иглой;



- Проверьте прозрачную контрольную зону, чтобы убедиться, что поршень переместился вниз;
- Убедитесь, что в шприц-ручке не осталось препарата. Если в шприц-ручке после инъекции остался раствор, препарат Ребиф был введен не полностью, и Вам следует обратиться за консультацией к лечащему врачу;
- Слегка помассируйте место инъекции сухим ватным шариком.

В случае каких-либо затруднений при применении шприц-ручки, следует обратиться за помощью к Вашему врачу или медсестре.

Что делать с использованными шприц-ручками

- Шприц-ручки предназначены только для одноразового применения дозы 0,5 мл и никогда не должны быть использованы повторно.
- Никогда не надевайте крышечку на использованную шприц-ручку.
- Сразу после проведения инъекции выбросьте использованную шприц-ручку.
- Во избежание травм, никогда не помещайте пальцы в отверстие безопасного ограничителя, закрывающего иглу.

Что делать при передозировке препаратом Ребиф

Ни одного случая передозировки до настоящего времени не описано. Однако в случае превышения дозы (увеличения одноразового объема или частоты применения в неделю) немедленно сообщите врачу.

Что делать, если Вы пропустили дозу

Если Вы пропустили дозу, продолжайте инъекции, начиная со следующей по графику. Не вводите двойную дозу.

Что делать, если Вы решаете прекратить применение препарата Ребиф

Эффект препарата Ребиф сразу может быть незаметен. Для достижения желаемого результата надо продолжать применять препарат Ребиф регулярно. Нельзя прекращать лечение, предварительно не проконсультировавшись с врачом.

Способ применения

Препарат вводят подкожно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи;
- возраст до 12 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентов следует проинформировать относительно наиболее частых побочных действий, связанных с применением интерферона бета, включая гриппоподобные симптомы (см. раздел 4.8), которые бывают особенно выраженными в начале лечения и уменьшаются по частоте и выраженности по мере продолжения лечения.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Имеется информация о случаях тромботической микроангиопатии, которые проявлялись в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома, включая случаи с летальным исходом. Такие случаи регистрировались в различные периоды времени, от нескольких недель до нескольких лет после начала лечения препаратом Ребиф. Рекомендуется проводить мониторинг ранних симптомов, таких как тромбоцитопения, вновь возникающие случаи гипертензии, лихорадка, нарушения со стороны центральной нервной системы (например, спутанное сознание, парез) и снижение почечной функции. Лабораторные данные при предположительном диагнозе ТМА включают снижение числа тромбоцитов, увеличение сывороточной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), вызванное гемолизом и шизоцитами (фрагменты эритроцитов) в мазке крови. Если наблюдаются клинические признаки ТМА, рекомендуется провести определение содержания тромбоцитов, сывороточной ЛДГ, взять мазок крови и оценить почечную функцию. Если диагноз ТМА подтверждается, требуется немедленное лечение (может потребоваться переливание плазмы) и прекращение лечения препаратом Ребиф.

Депрессии и суицидальные идеи

Препарат Ребиф должен с осторожностью назначаться пациентам, находящимся или перенесшим депрессивные состояния. Депрессивные и суицидальные состояния с повышенной частотой наблюдаются в группе пациентов, страдающих рассеянным склерозом и принимающих интерферон. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить о любых симптомах депрессии и/или появлении суицидальных идей лечащему врачу. Лечение пациентов, страдающих депрессией, препаратом Ребиф должно проходить в условиях пристального контроля и предоставления им необходимой помощи. В ряде случаев может встать вопрос о прекращении лечения

препаратом Ребиф.

Судорожный синдром

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Ребиф пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе, особенно если течение этого заболевания не полностью контролируется противосудорожными препаратами.

Сердечно-сосудистые заболевания

На первых этапах лечения интерфероном бета-1а необходимо строгое наблюдение за пациентами, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, застойная сердечная недостаточность и нарушения ритма. Это наблюдение должно быть направлено на своевременное выявление возможного ухудшения состояния. При заболеваниях сердца гриппоподобные симптомы, связанные с терапией интерфероном бета-1а, могут оказаться серьезной нагрузкой для пациентов.

Некроз в месте инъекций

Имеются единичные сообщения о некрозе в месте инъекций. Чтобы свести до минимума риск развития некроза необходимо строгое соблюдение правил асептики при выполнении инъекции и смена места введения после каждой инъекции. Необходимо регулярно оценивать технику самостоятельного введения препарата пациентами, особенно при возникновении реакций в месте инъекций. Если отмечается повреждение кожи с отеком и выделением жидкости в месте инъекции, необходимо обратиться к врачу прежде, чем продолжать введение препарата. При множественных повреждениях кожи следует отменить препарат до их заживления. При единичном поражении возможно продолжение терапии препаратом Ребиф, при условии, что поражение выражено умеренно.

Нарушения функции печени

В клинических испытаниях продемонстрировано бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз, особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), а у 1-3 % пациентов содержание печеночных трансаминаз превышало верхние пределы нормы (ВПН) более чем в 5 раз. При отсутствии клинической симптоматики необходимо контролировать активность АЛТ в плазме до начала применения препарата Ребиф, в 1-й, 3-й и 6-й месяцы от его начала, а также периодически в ходе дальнейшего лечения. Необходимо снизить дозу препарата, если активность АЛТ превысит в 5 раз верхнюю границу нормы, и постепенно увеличивать дозу после ее нормализации. Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а пациентам с выраженной печеночной недостаточностью в анамнезе, с признаками заболевания печени, с признаками злоупотребления алкоголем, активностью АЛТ в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы. Терапию препаратом Ребиф необходимо прекратить при появлении желтухи или других клинических симптомов

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

Нарушение функции почек и мочевыводящей системы

Нефротический синдром

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

Нарушение лабораторных показателей

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

Заболевания щитовидной железы

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

Выраженные нарушения функции почек и печени и выраженная миелосупрессия

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

Нейтрализующие антитела

У пациентов, получающих интерфероны бета, возможно образование нейтрализующих антител. Клинические данные позволяют предположить, что после 24-48 месяцев лечения препаратом Ребиф 44 мкг примерно у 13-14 % (24 % для 22 мкг) пациентов в сыворотке крови появляются нейтрализующие антитела на интерферон бета-1a. Присутствие антител связывают со снижением эффективности лечения, что подтверждается данными МРТ исследования и клиническими показателями. Полная клиническая значимость выработки нейтрализующих антител еще недостаточно изучена. Образование нейтрализующих антител связывают с реакцией на наличие различных форм интерферона бета. Если у пациента недостаточно хороший ответ на терапию препаратом Ребиф, и это связано с устойчивым наличием нейтрализующих антител, врач должен оценить целесообразность продолжения терапии интерфероном.

Использование различных методов для обнаружения антител в сыворотке и определения их характеристик ограничивает возможность сравнения иммуногенности различных препаратов.

Другие формы рассеянного склероза

По неамбулаторным пациентам, страдающим рассеянным склерозом, доступны лишь отдельные данные по безопасности и эффективности препарата. Использование препарата Ребиф у пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом до настоящего времени не изучалось, поэтому препарат не должен применяться при данном заболевании.

Вспомогательные вещества

0,5 мл препарата (шприц или шприц-ручка) содержит 2,5 мг бензилового спирта и 1,5 мл препарата (заполненный картридж) содержит 7,5 мг бензилового спирта.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных клинических исследований по оценке взаимодействия препарата Ребиф с другими лекарственными средствами не проводилось. Известно, что в организме людей и животных интерфероны снижают активность цитохром Р-450-зависимых ферментов печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ребиф одновременно с лекарственными средствами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р-450 в печени, например, противоэпилептическими средствами, некоторыми антидепрессантами.

Систематическое изучение взаимодействия препарата Ребиф с кортикостероидами или АКТГ не проводилось. Данные клинических исследований указывают на возможность получения пациентами с рассеянным склерозом препарата Ребиф и кортикостероидов или

АКТГ во время обострений заболевания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объем данных пострегистрационного опыта применения не выявил повышения риска возникновения серьезных врожденных пороков развития после приема интерферона бета до зачатия и/или в течение первого триместра беременности.

Однако, длительность приема в первом триместре не определена, поскольку данные были собраны, когда применение бета-интерферона было противопоказано во время беременности, и лечение, вероятно, было прервано при диагностике и/или подтверждении беременности. Опыт применения препарата во втором и третьем триместрах очень ограничен. На основании данных, полученных у животных, существует вероятность повышенного риска самопроизвольного аборта.

Риск самопроизвольных абортов у беременных женщин, получавших интерферона бета-1а, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных.

Однако, имеющиеся данные применения препарата интерферона бета-1а у беременных женщин до настоящего времени не указывают на повышенный риск самопроизвольных абортов.

Применение препарата Ребиф во время беременности может быть рассмотрено после оценки лечащим врачом соотношения клинической необходимости и потенциального риска применения.

Лактация

Имеющиеся ограниченные данные об экскреции препарата Ребиф в грудное молоко вместе с физико-химическими свойствами интерферона бета-1а позволяют предположить, что количество препарата, выделяемое в грудное молоко, незначительно.

Не ожидается неблагоприятного воздействия на детей в период грудного вскармливания.

Препарат Ребиф может применяться в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Побочные реакции со стороны центральной нервной системы на проводимую терапию интерферонами (см. раздел 4.8) могут повлиять на способность к управлению автомобилем и техникой.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Самые частые нежелательные реакции, наблюдающиеся при лечении препаратом Ребиф, связаны с возникновением гриппоподобного синдрома. Гриппоподобные симптомы бывают особенно выраженными в начале лечения и ослабевают по частоте по мере продолжения лечения. Примерно у 70 % пациентов, применяющих препарат Ребиф, можно ожидать появления типичного гриппоподобного синдрома в первые шесть месяцев после начала лечения. Примерно у 30 % пациентов возникают реакции в месте инъекции, преимущественно умеренное раздражение или эритема. Асимптоматическое повышение лабораторных показателей печеночной функции и снижение количества лейкоцитов также являются частыми.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационный период (помечены *) у пациентов с рассеянным склерозом. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с их частотой и системно-органным классом.

Для обозначения частоты нежелательных реакций используется общепринятая классификация: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия;

Редко: тромботическая микроангиопатия, включающая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитико-уремический синдром* (является класс-эффектом интерферонов; см. раздел 4.4), панцитопения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции*.

Эндокринные нарушения

Нечасто: нарушение функции щитовидной железы, наиболее часто проявляющееся в виде гипо- или гипертиреоза (см. раздел 4.4).

Психические нарушения

Часто: депрессия, бессонница;

Редко: суицидальные попытки* (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

Нечасто: судороги* (см. раздел 4.4);

Частота неизвестна: преходящие неврологические симптомы (гипестезия, мышечные спазмы, парестезия, затруднения при ходьбе, ригидность мышц), которые могут имитировать обострение рассеянного склероза*.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: поражение сосудов сетчатки (т. е. ретинопатия, «ватные пятна» на сетчатке, обструкция артерии или вены сетчатки)*.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: тромбоэмболия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка*.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: бессимптомное повышение активности трансаминаз в крови;

Часто: значительное повышение активности трансаминаз в крови;

Нечасто: гепатит (с желтухой или без нее)*;

Редко: печеночная недостаточность* (см. раздел 4.4), аутоиммунный гепатит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Нечасто: крапивница*;

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия, артралгия;

Редко: лекарственная красная волчанка*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нефротический синдром*, гломерулосклероз* (см. раздел 4.4).

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

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

Нечасто: некроз в месте инъекции (см. раздел 4.4), абсцесс в месте инъекции, инфицирование места инъекции*, усиление потоотделения*;

Редко: флегмона в месте инъекции*.

Дети

Отдельные клинические или фармакокинетические исследования для детей и подростков не проводились. Однако опубликованные данные по применению препарата Ребиф у подростков от 12 до 16 лет, получавших препарат в дозе 22 мкг или 44 мкг 3 раза в неделю подкожно, позволяют предположить, что профиль безопасности препарата Ребиф в этой группе аналогичен таковому у взрослых пациентов.

Класс-эффекты

Применение интерферонов связано с потерей аппетита, головокружениями, беспокойством, аритмией, расширением кровеносных сосудов и ощущением сердцебиения, меноррагией и метроррагией.

В ходе лечения интерфероном бета может происходить усиленное образование аутоантител.

Необходимо информировать врача о любых перечисленных выше нежелательных реакциях, а также о тех, которые не указаны в данной инструкции. При сохранении нежелательных реакций в течение длительного времени или в случае развития тяжелых нежелательных реакций по усмотрению врача допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения.

Не следует прекращать лечение или изменять дозу без указания лечащего врача.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

E-mail: rceth@rceth.by

Республика Казахстан

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

КМ и ФК МЗ РК

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

4.9. Передозировка

При введении пациентом большей чем предписана дозы следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу. При необходимости в случае передозировки пациента следует госпитализировать для дальнейшего наблюдения и проведения поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; интерфероны.

Код АТХ: L03AB07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Интерфероны относятся к группе эндогенных гликопротеинов, обладающих иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Белковая структура препарата Ребиф (интерферон бета-1а рекомбинантный человеческий) представляет собой природную аминокислотную последовательность интерферона бета человека, полученную методом генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка и, следовательно, является гликозилированным, как и природный, белком.

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

инъекций, повторяющихся каждые 48 часов, биологический ответ остается повышенным без признаков привыкания. Подкожное введение интерферона бета-1а здоровым добровольцам и пациентам с рассеянным склерозом повышает уровень маркеров биологического ответа (активность 2',5'-олигоденилат-синтетазы, концентрация неоптерина и бета-2-микроглобулина в плазме). Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) после однократного подкожного введения препарата Ребиф составляет от 24 до 48 часов для неоптерина, бета-2-микроглобулина и 2',5' OAS, 12 часов для MXI и 24 часа для олигоденилат-синтетазы 1 (OAS1) и олигоденилат-синтетазы 2 (OAS2). Подобные пики концентраций для большинства этих маркеров наблюдаются после первого и шестого введений. Механизм действия препарата Ребиф в организме пациентов с рассеянным склерозом до конца не изучен. Показано, что препарат способствует ограничению повреждений центральной нервной системы (демиелинизация), лежащих в основе заболевания.

Первый эпизод демиелинизации

В двухлетнем контролируемом клиническом исследовании препарата Ребиф продемонстрирована его эффективность при лечении пациентов с первым эпизодом демиелинизации, предположительно в результате рассеянного склероза. У пациентов, включенных в исследование, отмечалось как минимум 2 асимптомных очага на T2 взвешенных МРТ изображениях размером не менее 3 мм, причем хотя бы один из очагов был овальной формы, перивентрикулярным или инфратенториальным. Другие заболевания, которые могли лучше объяснить симптоматику пациента, чем диагноз рассеянного склероза, были исключены. Было установлено, что препарат Ребиф 44 мкг при применении 3 раза в неделю задерживал прогрессирование заболевания рассеянным склерозом у пациентов с первым эпизодом демиелинизации. Снижение риска прогрессирования заболевания составило 52 % по сравнению с плацебо. Данные эффективности препарата Ребиф при применении 44 мкг 3 раза в неделю приведены ниже:

Параметры	Терапия		Сравнение терапии Ребиф 44 и плацебо		
	Плацебо (n = 171)	Ребиф 44, 3 р/нед (n = 171)	Снижение риска	Пропор. относит. риск Кокса (95 % CI)	P-значение
Переход в рассеянный склероз по критерию МакДональда (2005)					
Кол-во случаев	144	106	51 %	0,49 (0,38; 0,64)	< 0,001
Оценка КМ	85,8 %	62,5 %			

Переход в клинический достоверный рассеянный склероз					
Кол-во случаев	60	33	52 %	0,48 (0,31; 0,73)	< 0,001
Оценка КМ	37,5 %	20,6 %			
Среднее по CUA (комбинированные уникальные активные очаги) на 1 пациента во время обследования в ходе двойного слепого периода					
Минимальная погрешность	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 (0,14; 0,26)	< 0,001

Ремиттирующий рассеянный склероз

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

В трехгодичном исследовании у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (3-6,5 баллов по шкале EDSS) с достоверным прогрессированием инвалидизации в течение предшествующих 2 лет и отсутствием обострений в течение предшествующих 8 недель, Ребиф не оказывал существенного влияния на инвалидизацию, однако частота обострений снизилась на 30 %. При выделении двух групп пациентов (имевших или не имевших обострения заболевания за последние 2 года) в группе «без обострений» не было обнаружено влияния препарата на прогрессирование инвалидизации, тогда как в группе «с обострениями» доля пациентов с прогрессированием в конце исследования снизилась с 70 % (плацебо) до 57 % (Ребиф 22 мкг и Ребиф 44 мкг).

Первично прогрессирующий рассеянный склероз

Действие препарата при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе не изучалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного введения здоровым добровольцам концентрация интерферона бета-1а подвергается резкому экспоненциальному уменьшению, причем уровни препарата в сыворотке крови оказываются пропорциональными дозе. При подкожном или внутримышечном введении препарат Ребиф ведет себя аналогично бета-интерферону.

Распределение

После повторных подкожных инъекций препарата Ребиф в дозе 22 мкг и 44 мкг $C_{\max}$ интерферона бета-1а наблюдаются через 8 часов, но значения сильно варьируются.

Биотрансформация

Интерферон бета-1а подвергается метаболизму и выводится печенью и почками.

Элиминация

После повторных подкожных инъекций препарата Ребиф здоровым добровольцам основные фармакокинетические параметры (площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и $C_{\max}$) возрастают пропорционально увеличению дозы от 22 мкг до 44 мкг. Период полувыведения составляет от 50 до 60 часов, что коррелирует с процессом кумуляции, наблюдаемым после многократного введения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Маннитол

Метионин

Полоксамер

0,01 М натрия ацетатный буферный раствор*

*Состав:

Натрия ацетат

Уксусная кислота

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и транспортировать при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл (доза) препарата в шприцы из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр.Ф./Ф.США) номинальной вместимостью 1 мл, снабженные инъекционной иглой из нержавеющей стали с двухслойным защитным колпачком.

По 1 шприцу помещают в пластиковый контейнер и запечатывают пленкой. По 3 или 12 пластиковых контейнеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

По 0,5 мл (доза) препарата в шприцы из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр.Ф./Ф. США) номинальной вместимостью 1 мл, снабженные инъекционной иглой из нержавеющей стали с двухслойным защитным колпачком и помещенные в пластиковое устройство, представляющее собой неразборную одноразовую шприц-ручку.

По 1 шприц-ручке помещают в пластиковый контейнер и запечатывают прозрачной пленкой. По 3 или 12 пластиковых контейнеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

По 1,5 мл (3 дозы) препарата в картриджи из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр.Ф./Ф. США) номинальной вместимостью 3 мл, укупоренные силиконизированным резиновым шток-поршнем с одной стороны и алюминиевым колпачком с резиновой прокладкой с другой.

По 1 картриджу помещают в пластиковый контейнер и запечатывают прозрачной пленкой.

По 4 пластиковых контейнера вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Или в случае производства и/или упаковки препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Российская Федерация: По 0,5 мл (доза) препарата в шприцы из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла гидролитического типа I номинальной вместимостью 1 мл, снабженные инъекционной иглой из нержавеющей стали с двухслойным защитным колпачком.

По 1 шприцу помещают в пластиковый контейнер и запечатывают пленкой с бумажным покрытием. По 3 пластиковых контейнера со шприцами вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

E-mail: safety@merck.ru или drugsafety.russia@merckgroup.com

Или в случае производства и/или упаковки препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

Российская Федерация

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

Тел./факс (347) 272 92 85

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, город Минск, улица Притыцкого, 79-8, офис №10

тел. +375 (17) 336 77 89

Email: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы, Проспект Сейфуллина, 502, офис №709

тел. +7 (727) 250 71 74

Email: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2024 № 12861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ребиф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.