

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

ТЕБЕРИФ, 22 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.
ТЕБЕРИФ, 44 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: интерферон бета-1a.

ТЕБЕРИФ, 22 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.
Каждые 0,5 мл препарата содержат 22 мкг интерферона бета-1a.

ТЕБЕРИФ, 44 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.
Каждые 0,5 мл препарата содержат 44 мкг интерферона бета-1a.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

ТЕБЕРИФ, 22 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения
Прозрачный бесцветный раствор.

ТЕБЕРИФ, 44 мкг/0,5 мл, раствор для подкожного введения
Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат ТЕБЕРИФ показан к применению у взрослых и детей от 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

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

Режим дозирования

Лечение препаратом ТЕБЕРИФ с целью предотвращения 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 ТЕБЕРИФ 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.

При назначении препарата ТЕБЕРИФ 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 ТЕБЕРИФ, перед введением и в течение 24 ч после каждой инъекции рекомендуется назначать жаропонижающее средство (антипиретик).

Первый эпизод демиелинизации

Рекомендуемый режим дозирования препарата ТЕБЕРИФ для пациентов с первым эпизодом демиелинизации составляет 44 мкг 3 раза в неделю подкожно.

Ремиттирующий рассеянный склероз

Рекомендуемый режим дозирования препарата ТЕБЕРИФ для пациентов составляет 44 мкг 3 раза в неделю. Тем пациентам, которые по мнению лечащего врача недостаточно хорошо переносят высокую дозу, рекомендуемый режим дозирования препарата ТЕБЕРИФ составляет 22 мкг 3 раза в неделю.

Длительность применения

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 ТЕБЕРИФ, решение о более длительной терапии должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Пропуск дозы

Если очередная инъекция препарата ТЕБЕРИФ была случайно пропущена, необходимо продолжить инъекции начиная со следующей по графику. Не следует вводить двойную дозу.

Коррекция дозы

При повышении верхней границы нормы содержания АЛТ дозу препарата ТЕБЕРИФ необходимо снизить и постепенно увеличивать после нормализации уровня АЛТ.

Временное снижение дозы препарата может потребоваться также при значительной выраженности гриппоподобного заболевания.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата ТЕБЕРИФ пациентам с выраженной печеночной недостаточностью в анамнезе, с признаками заболевания печени, с признаками злоупотребления алкоголем, уровнем АЛТ в 2,5 раза превышающим верхнюю границу нормы. Терапию следует прекратить при появлении желтухи или других симптомов нарушения функции печени.

Дети

Режим дозирования для детей от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность применения интерферона бета-1а для подкожного применения 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 интерферона бета-1а у подростков от 12 до 16 лет, получающих подкожные инъекции препарата в дозе 22 мкг 3 раза в неделю, аналогичен таковому у взрослых. Безопасность и эффективность интерферона бета-1а у детей до 12 лет не установлена, имеются лишь ограниченные сведения, поэтому препарат ТЕБЕРИФ не следует применять в этой возрастной группе.

Способ применения

Препарат вводят подкожно. Препарат ТЕБЕРИФ выпускается в виде предварительно заполненного шприца. Только для одноразового использования.

Самостоятельное подкожное введение

Поскольку препарат ТЕБЕРИФ выпускается в виде предварительно заполненного шприца для подкожного введения, Вы можете безопасно его применять в домашних условиях, как самостоятельно, так и при помощи родственников и друзей. Если возможно, первая инъекция должна быть сделана под наблюдением квалифицированного медицинского работника.

Перед применением препарата ТЕБЕРИФ, пожалуйста, внимательно прочтите следующую инструкцию:

- 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. В случае невозможности хранения невскрытого шприца в холодильнике допустимо однократное хранение в защищенном от света месте не более 30 суток при температуре не выше 25 °С. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке.
- 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 область тела для инъекции. Препарат ТЕБЕРИФ 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 области для инъекций):
 - Бедра (передняя поверхность бедер кроме паха и колена);
 - Живот (кроме срединной линии и околопупочной области);
 - Наружная поверхность плеч;
 - Ягодицы (верхний наружный квадрант).

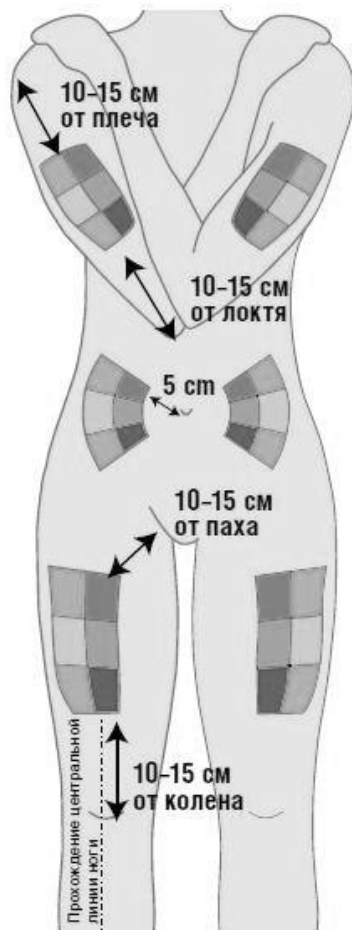


Рис.1 Схема расположения мест инъекций.

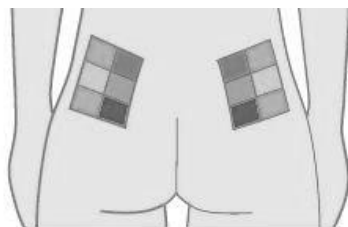


Рис. 2 Схема расположения мест инъекций в ягодичную область.

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

Каждый раз выбирайте новое место для укола, так Вы сможете уменьшить неприятные ощущения и боль на участке кожи в месте инъекции. Внутри каждой инъекционной области есть много точек для укола. 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 ТЕБЕРИФ, 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 прописал Ваш 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 ТЕБЕРИФ. 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).

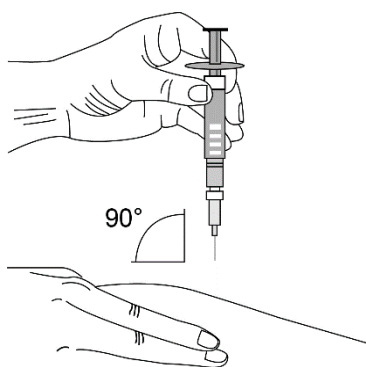


Рис. 3

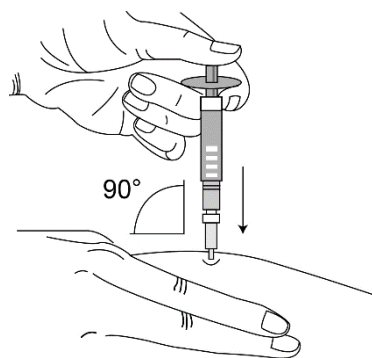


Рис.4

- 10) Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх, сохраняя прежний угол наклона.
- 11) К месту инъекции можно приложить сухой стерильный ватный шарик. При необходимости можно заклеить пластырем. Не рекомендуется растирать или массировать место инъекции после введения препарата.
- 12) Использованные шприцы выбрасывайте только в специально отведенное место.
- 13) Если Вы забыли ввести препарат, сделайте инъекцию немедленно, как только вспомнили об этом. Следующую инъекцию производят через 48 ч. Не допускается вводить двойную дозу препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета-1a, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи (см. разделы 4.4 и 4.8).
- Детский возраст до 12 лет.
- Беременность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Общие рекомендации

Пациентов следует проинформировать относительно наиболее частых нежелательных реакций, связанных с применением интерферона бета, включая гриппоподобное заболевание (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 интерфероном бета-1a. Рекомендуется проводить мониторинг ранних симптомов, таких как тромбоцитопения, вновь возникающие случаи гипертензии, лихорадка, нарушения со стороны центральной нервной системы (например, спутанное сознание, парез) и нарушение 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 интерфероном бета-1a.

Депрессии и суицидальные идеи

Интерферон бета-1a должен с осторожностью назначаться пациентам, находящимся или перенесшим депрессивные состояния (см. раздел 4.3). 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 ТЕБЕРИФ должно проходить в условиях пристального контроля и предоставления им необходимой помощи. В ряде случаев может встать вопрос о прекращении лечения препаратом.

Судорожный синдром

Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1a пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе, получающим лечение противоэпилептическими средствами, особенно если течение этого заболевания не полностью контролируется противоэпилептическими препаратами (см. разделы 4.5 и 4.8).

Сердечно-сосудистые заболевания

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

Некроз в месте инъекций

Имеются единичные сообщения о некрозе в месте инъекций интерферона бета-1a (см. раздел 4.8). Чтобы свести до минимума риск развития некроза необходимо:

- строгое соблюдение правил асептики при выполнении инъекции
- 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 интерфероном бета-1a, при условии, что поражение выражено умеренно.

Нарушения функции печени

В клинических исследованиях продемонстрировано бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз, особенно аланинаминотрансферазы (АЛТ), и 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 интерферона бета-1а, 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 или активностью АЛТ в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы. Терапию интерфероном бета-1а необходимо прекратить при появлении желтухи или других клинических симптомов нарушения функции печени.

Препарат ТЕБЕРИФ, как и другие интерфероны бета, потенциально может вызывать тяжелое поражение печени, в том числе, острую печеночную недостаточность (см. раздел 4.8). В большинстве случаев тяжелые нарушения функции печени 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 интерфероном бета-1а 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 на различных этапах в процессе лечения, так и через несколько лет после его завершения. Рекомендуется проводить периодический мониторинг ранних признаков или симптомов (например, отеки, протеинурия или нарушение функции почек) особенно у пациентов с высоким риском возникновения заболеваний почек. Нефротический синдром требует немедленного лечения и прекращения приема интерферона бета-1а.

Нарушение лабораторных показателей

При применении интерферона бета-1а возможны отклонения лабораторных параметров. 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 ТЕБЕРИФ, 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 интерферон бета-1а, 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 интерфероном бета-1а в дозе 22 мкг примерно у 24% пациентов в сыворотке крови появляются нейтрализующие антитела к интерферону бета-1а. Присутствие антител связывают со снижением фармакодинамического ответа на лечение интерфероном бета-1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Хотя полная клиническая значимость выработки нейтрализующих антител еще недостаточно изучена, выработка нейтрализующих антител связана со снижением эффективности, подтверждаемой клиническими проявлениями и показателями при проведении МРТ исследования.

Если у пациента недостаточно хороший ответ на терапию интерфероном бета-1а и определяются нейтрализующие антитела, 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 интерферона бета-1а у пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом до настоящего времени не изучалось, поэтому препарат не должен применяться при данном заболевании.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу (22 мкг/0,5 мл и 44 мкг/0,5 мл) препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специально спланированные клинические исследования по изучению взаимодействия интерферона бета-1а с другими лекарственными средствами не проводились. Однако известно, что в организме людей и животных интерфероны снижают активность цитохром-Р450-зависимых ферментов печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а одновременно с лекарственными средствами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от цитохромовой Р450 системы печени, например, с противосудорожными средствами и некоторыми антидепрессантами.

Систематическое изучение взаимодействия интерферона бета-1а с кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ) не проводилось. Данные клинических исследований указывают на возможность получения пациентами с рассеянным склерозом интерферона бета-1а и кортикостероидов или АКТГ во время обострений заболевания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объём данных регистров и пострегистрационного опыта применения (более 1 000 исходов беременности) не выявил повышения риска возникновения серьёзных врожденных пороков развития после приема интерферона-бета до зачатия и/или в течение первого триместра беременности. Однако, длительность применения в первом триместре не определена, поскольку данные были собраны, когда применение интерферона бета 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 повышения риска самопроизвольного аборта.

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

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

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

Лактация

Имеющиеся ограниченные данные об экскреции интерферона бета-1а 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 ТЕБЕРИФ может применяться в период грудного вскармливания.

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

Препарат ТЕБЕРИФ может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, так как на фоне применения интерферона бета могут наблюдаться нарушения со стороны центральной нервной системы (например, головокружение) (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самые частые нежелательные реакции, наблюдающиеся при лечении интерфероном бета-1а, связаны с возникновением гриппоподобного заболевания. Гриппоподобное заболевание бывает особенно выраженным в начале лечения и ослабевает по частоте по мере продолжения лечения. Примерно у 70 % пациентов, принимающих интерферон бета-1а, можно ожидать появления типичного гриппоподобного заболевания в первые шесть месяцев после начала лечения. Примерно у 30 % пациентов возникают реакции в месте инъекции, преимущественно легкое воспаление или эритема.

Асимптоматическое повышение лабораторных показателей печеночной функции и снижение количества лейкоцитов также являются частыми.

Большинство нежелательных реакций, наблюдаемых при применении интерферона бета-1а, как правило легкие по степени тяжести и носят обратимый характер, при снижении дозы отмечается купирование проявлений нежелательных реакций. При персистировании нежелательных реакций в течение длительного времени или в случае развития тяжелых нежелательных реакций по усмотрению врача допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационный период (помечены *) у пациентов с рассеянным склерозом. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с их частотой и системно-органным классом. Для обозначения частоты нежелательных реакций используется общепринятая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$, но

<1/10), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но < 1/100), редко ($> 1/10\ 000$, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 - тромбоз эмболия*.

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

Нечасто - одышка*.

Частота неизвестна - артериальная легочная гипертензия (классовый эффект, см. ниже «Артериальная легочная гипертензия»)

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*, аутоиммунный гепатит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто - зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, алоpecia*.

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:

Редко - нефротический синдром*, гломерулосклероз* (см. раздел 4.4).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто - воспаление в месте инъекции, реакции в месте инъекции, гриппоподобное заболевание.

Часто - боль в месте инъекции, утомляемость, озноб, лихорадка.

Нечасто - некроз в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции, инфицирование места инъекции*, усиление потоотделения*.

Редко - флегмона в месте инъекции*.

Частота неизвестна - панникулит (развившийся в месте инъекции).

Дети

Отдельные клинические или фармакокинетические исследования для детей и подростков не проводились. Однако опубликованные данные по применению интерферона бета-1a у подростков в возрасте от 12 до 16 лет, получавших интерферон бета-1a в дозе 22 мкг или 44 мкг 3 раза в неделю подкожно, позволяют предположить, что профиль безопасности интерферона бета-1a в этой группе аналогичен таковому у взрослых пациентов.

Классовые эффекты

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

В ходе лечения интерфероном бета может происходить усиленное образование антител.

Артериальная легочная гипертензия

На фоне применения препаратов интерферона бета регистрировались случаи артериальной легочной гипертензии. Данные случаи регистрировались на разных этапах лечения, в том числе через несколько лет после начала терапии интерфероном бета.

Необходимо информировать врача о любых перечисленных выше

нежелательных реакциях, а также о тех, которые не указаны в данной инструкции.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, info@ampra.am

Сайт: [https:// pharm.am/](https://pharm.am/)

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

Фармакодинамические эффекты

Интерфероны относятся к группе эндогенных гликопротеинов, обладающих иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Белковая структура интерферона бета-1а рекомбинантного человеческого 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 интерфероном бета-1а. После однократной дозы внутриклеточная и сывороточная активность 2',5'-олигоденилат-синтетазы (2',5'OAS) и сывороточная концентрация бета-2-микрोगлобулина 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 ТЕБЕРИФ 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-микрोगлобулина в плазме). Время достижения максимальной концентрации после однократного подкожного введения препарата ТЕБЕРИФ составляет от 24 до 48 часов для неоптерина, бета-2-микрोगлобулина 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 ТЕБЕРИФ в организме пациентов с рассеянным склерозом до конца не изучен. Показано, что препарат способствует ограничению повреждений центральной нервной системы (демиелинизация), лежащих в основе заболевания.

Данные клинических исследований

Первый эпизод демиелинизации

В двухлетнем контролируемом клиническом исследовании интерферон бета-1а в рекомендуемой дозировке продемонстрировал эффективность при лечении пациентов с первым эпизодом демиелинизации, предположительно в результате рассеянного склероза. У пациентов, включенных в исследование, отмечалось как минимум 2 асимптомных очага Т2 взвешенных МРТ изображениях размером не менее 3 мм, причем хотя бы один из очагов был овальной формы, перивентрикулярным или инфратенториальным. Другие заболевания, которые могли лучше объяснить симптоматику пациента, чем диагноз рассеянного склероза, были исключены. Было установлено, что интерферон бета-1а 44 мкг при приеме 3 раза в неделю задерживал прогрессирование заболевания у пациентов с первым эпизодом демиелинизации. Снижение риска прогрессирования заболевания составило 52% по сравнению с плацебо. Данные эффективности интерферона бета-1а при приеме 44 мкг 3 раза в неделю приведены ниже:

Параметры	Терапия		Сравнение терапии интерферон бета-1а 44 мкг и плацебо		
	Плацебо (n=171)	Интерферон бета-1а 44 мкг, 3р/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 интерферона бета-1а были оценены у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при дозах в диапазоне 11-44 мкг (3-12 млн. МЕ), вводимых подкожно три раза в неделю. Было показано, что в дозировке 44 мкг интерферон бета-1а снижает частоту (30% в течение 2 лет) и тяжесть обострений у пациентов с двумя и

более обострениями в течение последних 2 лет и с оценкой от 0 до 5 по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) перед началом лечения. Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации уменьшилась с 39% (плацебо) до 30% и 27% (интерферон бета-1а 22 мкг и интерферон бета-1а 44 мкг соответственно). Через 4 года среднее снижение числа обострений составляло 22% и 29% у пациентов, получавших 22 мкг интерферона бета-1а и 44 мкг интерферона бета-1а соответственно, по сравнению с группой пациентов, получавших в течение 2 лет плацебо, а затем - интерферон бета-1а 22 мкг и интерферон бета-1а 44 мкг.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

В трехгодичном исследовании у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (3-6,5 баллов по шкале EDSS) с достоверным прогрессированием инвалидизации в течение предшествующих 2 лет и отсутствием обострений в течение предшествующих 8 нед., интерферон бета-1а не оказывал существенного влияния на инвалидизацию, однако частота обострений снизилась на 30 %. При выделении двух групп пациентов (имевших или не имевших обострения заболевания за последние 2 года) в группе «без обострений» не было обнаружено влияния препарата на прогрессирование инвалидизации, тогда как в группе «с обострениями» доля пациентов с прогрессированием в конце исследования снизилась с 70% (плацебо) до 57% (интерферон бета-1а 22 мкг и интерферон бета-1а 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.

Распределение

После повторных подкожных инъекций препарата интерферона бета-1а в дозе 22 мкг и 44 мкг максимальные концентрации интерферона бета-1а наблюдаются через 8 часов, но значения сильно варьируют.

Биотрансформация

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

Элиминация

После повторных подкожных инъекций препарата интерферона бета-1а здоровым добровольцам основные фармакокинетические параметры (площадь под

фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) возрастают пропорционально увеличению дозы от 22 мкг до 44 мкг. Период полувыведения составляет от 50 до 60 часов, что коррелирует с процессом кумуляции, наблюдаемым после многократного введения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лизина гидрохлорид

полисорбат-20

натрия ацетата тригидрат

уксусная кислота ледяная (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8 °C) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл в шприцы из бесцветного стекла I гидролитического класса. На каждый шприц наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку. По 3 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона. Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 3 или 12 шт.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург,
ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33.

Факс: +7 (812) 380 49 34.

Электронная почта: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38,
стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Электронная почта: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006268)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18 июля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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