

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инфибета, 9 600 000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: интерферон бета-1b*.

Каждый флакон с препаратом содержит интерферон бета-1b – 300 мкг (9 600 000 МЕ).

Каждый мл восстановленного раствора содержит интерферона бета-1b – 250 мкг (8 000 000 МЕ).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

* рекомбинантный человеческий интерферон бета-1b, полученный в культуре клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Препарат

Аморфная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Инфибета показан для лечения:

- Пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) (единственным клиническим эпизодом демиелинизации, позволяющим предположить рассеянный склероз, при условии исключения альтернативных диагнозов) с достаточной выраженностью воспалительного процесса для назначения внутривенных кортикостероидов и пациентов с высоким риском развития клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС) (см. раздел 5.1).
- Пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние 2 года.
- Пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями, для уменьшения частоты клинических обострений болезни, а также замедления прогрессирования инвалидности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Инфибета следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Режим дозирования

Рекомендуемую дозу препарата Инфибета 250 мкг (8 000 000 МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора, вводят подкожно через день.

В начале лечения рекомендуется провести титрование дозы следующим образом.

Начальная доза составляет 62,5 мкг (2 000 000 МЕ) (0,25 мл) подкожно через день с постепенным увеличением до 250 мкг (8 000 000 МЕ) (1,0 мл) также через день.

Продолжительность периода титрования дозы устанавливается индивидуально в зависимости от переносимости препарата. Для получения эффекта от проводимого лечения должна быть достигнута доза 250 мкг (1,0 мл), вводимая через день.

Таблица для титрования дозы:

День лечения	Доза, мкг	Доза, МЕ	Объем раствора препарата, мл
1, 3, 5	62,5	2 000 000	0,25
7, 9, 11	125	4 000 000	0,5
13, 15, 17	187,5	6 000 000	0,75
≥19 (21, 23 и т.д.)	250	8 000 000	1,0

В случае пропуска инъекции препарата допускается продолжить инъекции в прежнем режиме (через день), как только представится возможным. Не следует вводить двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

В настоящее время остается нерешенным вопрос о продолжительности терапии препаратом Инфибета. Длительность курса лечения определяется врачом. В клинических исследованиях препаратов интерферона бета-1b длительность лечения больных РРС и ВПРС достигала 5 и 3 лет, соответственно.

У пациентов с клинически изолированным синдромом наблюдалось значительное замедление прогрессирования до клинически достоверного рассеянного склероза на протяжении пятилетнего периода лечения.

У пациентов с РРС, у которых за прошедшие 2 года произошло менее двух обострений или у пациентов с ВПРС, у которых в течение прошедших 2 лет болезнь находилась в неактивной фазе, применение препарата не рекомендуется.

Пациентам, у которых не наблюдается улучшения, например, стойкое прогрессирование заболевания по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала инвалидизации) в течение 6 месяцев или требуется проведение не менее трех курсов терапии АКТГ (адренокортикотропный гормон) или глюкокортикостероидами в течение 1 года, лечение препаратом Инфибета рекомендуется прекратить.

Дети

Клинических исследований или исследований фармакокинетики у детей или подростков не проводилось.

Ограниченные опубликованные данные показывают, что профиль безопасности и эффективности у подростков 12–16 лет, получающих подкожные инъекции препаратов интерферона бета-1b в дозе 250 мкг (8 000 000 МЕ) через день, аналогичен таковому у взрослых. Нет информации о применении интерферона бета-1b у детей младше 12 лет, поэтому препарат Инфибета не следует применять в этой возрастной популяции.

Способ применения

Для подкожного введения.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рекомбинантному или природному интерферону бета в анамнезе, человеческому альбумину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Тяжелая депрессия и/или суицидальные мысли (см. разделы 4.4 и 4.8);
- Заболевания печени в стадии декомпенсации (см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование (Инфибета) и номер серии применяемого препарата.

Препарат Инфибета следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

- Заболевания сердца, в частности, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), кардиомиопатия;
- Эпилептические припадки в анамнезе;
- Моноклональная гаммапатия;
- Анемия, тромбоцитопения, лейкопения;
- Тяжелая почечная недостаточность;
- Беременность и период грудного вскармливания.

Иммунные нарушения

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

Желудочно-кишечные нарушения

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

Заболевания нервной системы

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Инфибета пациентам с депрессивными расстройствами в настоящее время или в анамнезе, в особенности, пациентам с суицидальными мыслями в анамнезе. Депрессии и суицидальные мысли чаще, чем в общей популяции встречаются у пациентов с рассеянным склерозом, и в связи 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 Инфибета следует соответствующим образом корректировать. Необходимость продолжения лечения препаратом Инфибета должна быть пересмотрена (см. разделы 4.3 и 4.8).

Препарат Инфибета необходимо применять с осторожностью у больных с судорогами в анамнезе и у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, в особенности, если контролировать эпилепсию этими препаратами не удастся (см. разделы 4.5 и 4.8).

Данный препарат содержит человеческий альбумин, вследствие чего существует потенциальный риск передачи вирусных инфекций. Нельзя исключить риск передачи болезни Крейтцфельдта-Якоба.

Изменение лабораторных показателей

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

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Инфибета, а также регулярно во время проведения лечения, рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов и биохимический анализ, включая функцию печени (например, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ)).

При ведении пациентов с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией (по отдельности или в комбинации) может потребоваться более тщательный мониторинг развернутого анализа крови, включая определение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы.

Пациенты с нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением для контроля повышения температуры или развития инфекции. Имеются сообщения о случаях тромбоцитопении с выраженным снижением числа тромбоцитов.

Нарушения функции печени и желчевыводящих путей

Клинические исследования показали, что терапия 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 препаратов 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 Инфибета 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, особенно если данный признак сопровождается клинической картиной поражения печени, (например, желтуха) следует отменить препарат.

При отсутствии клинических признаков поражения печени или после нормализации активности «печеночных» ферментов возможно возобновление терапии препаратом Инфибета с наблюдением за функцией печени.

Нарушение функции почек и мочевыводящих путей

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением при применении препарата Инфибета. Данной группе пациентов препарат следует назначать с осторожностью.

Нефротический синдром

Имеются сообщения о случаях возникновения нефротического синдрома с различными нефропатиями, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь

минимальных изменений (БМИ), мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (МГПН) 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 отечность, протеинурия и нарушения функции почек, особенно у пациентов, имеющих высокий риск развития заболевания почек. Лечение нефротического синдрома следует назначать на раннем этапе, а необходимость продолжения лечения препаратом интерферона бета-1b должна быть пересмотрена.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Препарат Инфибета необходимо применять с осторожностью у больных с заболеваниями сердца. Пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца, такими как, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или аритмия, должны находиться под контролем врача для своевременного выявления возможного ухудшения состояния, особенно при начале лечения препаратом Инфибета.

Хотя доказательства прямого кардиотоксического действия интерферона бета-1b отсутствуют, гриппоподобные симптомы, обычно возникающие при введении интерферонов бета, могут оказаться провоцирующим фактором у пациентов с тяжелым заболеванием сердца. Имеются редкие сообщения о случаях развития кардиомиопатии.

Если на фоне лечения препаратом Инфибета развивается кардиомиопатия и предполагается, что это связано с применением препарата, то лечение препаратом Инфибета следует прекратить.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) и гемолитическая анемия (ГА)

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 заболевания включают тромбоцитопению, впервые возникшую артериальную гипертензию, повышение температуры тела, нарушения со стороны центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и ухудшение функции почек.

Изменение лабораторных показателей, позволяющее предположить возникновение ТМА, является снижение количества тромбоцитов, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме в связи с активацией гемолиза и обнаружение шизоцитов (фрагменты эритроцита) в мазке крови. При появлении клинических признаков ТМА необходимо продолжать тестирование уровня тромбоцитов, уровня ЛДГ в плазме, мазков крови и функции почек.

На фоне применения препаратов интерферона бета сообщалось о случаях ГА, не связанных с ТМА, включая иммунную ГА. Зарегистрированы жизнеугрожающие и летальные исходы. ГА отмечались в разное время на протяжении лечения и могут появляться спустя несколько недель или лет после начала лечения интерфероном бета.

При подтверждении ТМА и/или ГА и подозрении на связь с приемом препарата Инфибета, необходимо незамедлительно провести соответствующее лечение (в том числе проведение плазмафереза при ТМА) и прекратить применение препарата Инфибета.

Реакции гиперчувствительности

Существует вероятность возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности (редкие, но в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница). В данном случае необходимо назначить соответствующее лечение, а терапию препаратом Инфибета прекратить.

Реакции в месте инъекции

У пациентов, получавших препараты интерферона бета, наблюдались реакции в месте введения препарата, включая инфекцию и некроз.

Некроз в месте инъекции может быть обширным и распространяться на мышечные фасции, а также жировую ткань и, как следствие, приводить к образованию рубцов. Иногда требуется удаление омертвевших участков кожи или пересадка ее участков. Процесс заживления при этом может занимать до 6 месяцев.

При появлении признаков повреждения целостности кожи или изменений ее внешнего вида (например, отек, истечение жидкости из места инъекции) пациенту необходимо обратиться к врачу до того, как он продолжит выполнение инъекций препарата Инфибета.

В случае, если у пациента имеются множественные очаги повреждения целостности кожного покрова, лечение препаратом Инфибета следует прекратить до полного заживления поврежденных участков. Пациенты, имеющие единичные повреждения, если некроз не обширный, могут продолжить терапию препаратом Инфибета, поскольку у некоторых заживление омертвевшего участка в месте инъекции проходило на фоне применения препарата Инфибета.

С целью снижения риска возникновения инфекции и некроза в месте инъекции пациентам необходимо рекомендовать следующее:

- соблюдать правила асептики при выполнении инъекции;
- чередовать места инъекции.

Частоту возникновения реакций в месте инъекции возможно снизить при использовании устройства для автоматического введения препарата. Во время проведенного базового исследования данный прибор применялся среди большинства пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз. Реакции в месте инъекции, в частности некроз, наблюдались реже по сравнению с другими исследованиями.

Периодически рекомендуется контролировать правильность выполнения инъекций пациентом, в особенности при появлении реакций в месте введения.

Иммуногенность

При применении препарата Инфибета существует возможность образования антилекарственных антител, как и при лечении любыми белковыми препаратами.

В контролируемых клинических исследованиях в течение 3-х месяцев производился анализ сыворотки крови для выявления антител к интерферону бета-1b. Показано, что нейтрализующие антитела (НАТ) к интерферону бета-1b развились у 23-41 % пациентов с РРРС и ВПРС, что подтвердилось как минимум двумя последовательными положительными лабораторными тестами. У 43-55 % из этих пациентов уже в последующих лабораторных исследованиях было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b, что подтвердилось как минимум двумя последовательными отрицательными результатами лабораторных тестов.

Появление нейтрализующей активности в данных исследованиях связано со снижением клинической эффективности только в отношении частоты возникновения рецидивов. Результаты некоторых анализов позволяют предположить большую выраженность вышеупомянутого эффекта у пациентов с более высоким титром нейтрализующих антител.

В исследовании с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, нейтрализующая активность, которая измерялась каждые 6 месяцев, обнаруживалась, по крайней мере, один раз у 32 % (89)

получавших препарат пациентов. На основании лабораторных исследований, проведенных в конце 5-летнего периода, у 60 % (53) этих пациентов было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b. В ходе данного исследования развитие нейтрализующей активности совпадало со значительным увеличением количества вновь обнаруженных очагов и увеличением объема очагов на Т2-взвешенных изображениях при магнитно-резонансном исследовании. Однако, маловероятно, что развитие нейтрализующей активности приводит к снижению клинической эффективности относительно времени до наступления клинически достоверного рассеянного склероза или прогрессирования по шкале EDSS.

С развитием нейтрализующей активности не связывалось появление новых нежелательных реакций. Решение о продолжении или прекращении терапии препаратом Инфибета должно основываться на показателях всесторонней клинической оценки активности заболевания, а не только на статусе определения нейтрализующих антилекарственных антител.

В ходе клинического исследования по изучению иммуногенности терапии препаратом Инфибета на протяжении 18 месяцев НАТ в низких и промежуточных титрах (20–400) к интерферону бета-1b обнаруживались у 26,5 % (9 из 34 пациентов), НАТ в высоком титре (> 400) не выявлялись. Доля пациентов отрицательных по НАТ (< 20) составляла 73,5 % (25 из 34 пациентов).

Не было выявлено случаев неэффективности проводимой терапии препаратами интерферона бета-1b в связи с образованием нейтрализующих антител.

Дети

Ограниченные опубликованные данные показывают, что профиль безопасности и эффективности у подростков 12–16 лет, получающих подкожные инъекции препаратов интерферона бета-1b в дозе 250 мкг (8 000 000 МЕ) через день, аналогичен таковому у взрослых. Отсутствует информация о применении интерферона бета-1b у детей младше 12 лет.

Вспомогательные вещества

Приготовленный продукт содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 мл, то есть практически не содержит натрий.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние препарата интерферона бета-1b в дозе 250 мкг (8 000 000 МЕ) через день на метаболизм других лекарственных средств у больных рассеянным склерозом неизвестно.

На фоне применения препарата интерферона бета-1b, глюкокортикостероиды и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо. Применение препарата Инфибета одновременно с другими иммуномодуляторами, помимо кортикостероидов или АКТГ, не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

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

Специальные исследования на совместимость препарата Инфибета с

противоэпилептическими средствами не проводились.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объем данных (более 1000 родов) полученных из регистров пациентов, получающих препараты интерферона бета-1b, национальных регистров и опыта постмаркетингового применения интерферона бета-1b, указывает на отсутствие повышенного риска серьезных врожденных аномалий плода при применении препарата до зачатия или воздействия в течение первого триместра беременности. Однако, продолжительность воздействия в течение первого триместра неизвестна, поскольку данные были собраны в период, когда использование интерферона бета было противопоказано во время беременности, и лечение, вероятно, было прервано, после того как беременность была установлена и / или подтверждена. Опыт воздействия интерферона бета-1b на плод во втором и третьем триместре очень ограничен.

На основании данных, полученных в доклинических исследованиях на животных, существует вероятность повышенного риска самопроизвольного аборта. Риск самопроизвольных аборт у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета-1b, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, но эти данные не демонстрируют вероятность этого повышенного риска.

В случае клинической необходимости лечащий врач принимает решение о возможности применения интерферона бета-1b во время беременности, если ожидаемая польза применения препарата превышает возможный риск его применения.

Лактация

Имеются ограниченные данные о выделении интерферона бета-1b с грудным молоком.

Учитывая химико-физиологические характеристики интерферона бета, можно предположить, что количество интерферона бета-1b, выделяемого с грудным молоком, незначительно. Никакого вредного воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не ожидается.

Препарат Инфибета можно применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность отсутствуют. Исследований о влиянии на фертильность не проводилось.

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

Специальных исследований по оценке влияния интерферона бета на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

Возникающие на фоне лечения препаратом Инфибета нежелательные реакции (НР) со стороны центральной нервной системы могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Возникновение НР обычно сопутствует началу терапии. Как правило, частота их возникновения снижается с течением времени. Наиболее часто может возникать комплекс гриппоподобных симптомов (повышение температуры тела, озноб, артралгия, общее недомогание, потливость, головная боль или миалгия), обусловленный фармакологическим действием препарата Инфибета и реакции в месте инъекции. Последние возникают часто после назначения интерферона бета-1b. Реакции в месте инъекции (например, покраснение, отек, изменение цвета кожи, воспаление, боль, гиперчувствительность, инфекция, некроз и неспецифические реакции) были в наибольшей степени связаны с применением интерферона бета-1b в дозе 250 мкг (8 000 000 МЕ). Самыми серьезными зарегистрированными НР являются тромботическая микроангиопатия и гемолитическая анемия.

Как правило, рекомендуется проводить титрование дозы в начале лечения для улучшения переносимости интерферона бета-1b. Выраженность гриппоподобных симптомов можно ослабить, применяя нестероидные противовоспалительные препараты. Частота возникновения реакций в месте введения может быть снижена при использовании устройства для автоматического введения препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены НР, выявленные в процессе клинических исследований и пострегистрационных наблюдений. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов / частота встречаемости				
Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
Лимфоцитопения ($< 1500/\text{mm}^3$) ⁵ , лейкопения ($< 3000/\text{mm}^3$) ⁵ , нейтропения ($< 1500/\text{mm}^3$) ⁵	Лимфаденопатия, анемия	Тромбоцитопения	Тромботическая микроангиопатия ⁴ , включая тромботическую пурпуру/гемолитический уремический синдром ²	Гемолитическая анемия ^{1, 4}
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
			Анафилактические реакции	Синдром повышенной проницаемости капилляров на фоне существующей моноклональной гаммапатии ¹
<i>Эндокринные нарушения</i>				
	Гипотиреоз		Нарушения функции щитовидной	

			железы, гипертиреоз	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Повышение концентрации триглицеридов	Анорексия ¹	
<i>Психические нарушения</i>				
	Спутанность сознания	Суицидальные попытки, эмоциональная лабильность		Депрессия, беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головная боль, бессонница		Судороги		Головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Тахикардия		Кардиомиопатия ¹	Сердцебиение
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	Гипертензия			Вазодилатация
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	Диспноэ		Бронхоспазм ¹	Легочная артериальная гипертензия ³
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Боль в животе			Панкреатит	Тошнота, рвота, диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ в 5 раз больше исходного значения) ⁵	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ в 5 раз больше исходного значения) ⁵ , повышение концентрации билирубина	Повышение активности γ-глутамилтрансферазы, гепатит	Нарушение функции печени (включая гепатит), печеночная недостаточность ¹	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Сыпь, кожные заболевания	Алопеция, крапивница, зуд	Изменение цвета кожи		
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>				
Миалгия, гипертонус, артралгия				Лекарственная красная волчанка
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
Императивный позыв к мочеиспусканию		Нефротический синдром, гломерулосклероз ^{1,2}		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				

	Меноррагия (длительные менструальные кровотечения), импотенция, метроррагия (маточное кровотечение вне менструации)			Нарушение менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
Реакции в месте инъекции (различные типы ⁶), гриппоподобные симптомы (комплекс ⁷), боль, повышение температуры тела, озноб, периферический отек, астения	Некроз в месте инъекции, боль в груди, недомогание			Потливость

1 – нежелательные реакции, выявленные только в пострегистрационных наблюдениях;

2 – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон бета;

3 – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон, см. ниже Легочная артериальная гипертензия;

4 – были сообщения о жизнеугрожающих и/или летальных исходах;

5 – отклонения лабораторных показателей;

6 – относится ко всем нежелательным реакциям в месте инъекции (за исключением некроза в месте инъекции): атрофия, отек, кровотечение, гиперчувствительность, инфекция, воспаление, уплотнение, боль и реакция в месте введения;

7 – комплекс гриппоподобных симптомов обозначает гриппоподобный синдром и/или комбинацию как минимум двух нежелательных реакций, таких как повышение температуры тела, озноб, миалгия, общее недомогание, потливость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Легочная артериальная гипертензия

Имеются сообщения о случаях возникновения легочной артериальной гипертензии при применении препаратов, содержащих интерферон бета. Возникновение заболевания отмечалось в разные периоды лечения, в том числе через несколько лет после начала терапии интерфероном бета.

Дети

Специальных исследований безопасности препаратов интерферона бета-1b у детей до 18 лет не проводилось. Ограниченные опубликованные данные о применении препаратов интерферона бета-1b у детей в возрасте от 12 до 16 лет в дозе, аналогичной для взрослых, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности, сопоставимым со взрослыми пациентами.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон/факс: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://dlsmi.kg/ru/registration/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При введении интерферона бета-1b внутривенно в дозе до 5,5 мг (176 000 000 МЕ) три раза в неделю взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями не было выявлено серьезных нежелательных явлений.

Лечение

Специфического антидота при передозировке интерфероном бета-1b не существует. В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуностимуляторы; интерфероны.

Код АТХ: L03AB08.

Механизм действия

Интерфероны принадлежат к семейству цитокинов, которые являются природными протеинами с молекулярной массой 15–21 кДа. Существует три класса интерферонов: альфа, бета и гамма, которые имеют схожую, но тем не менее определенную биологическую активность. Интерферон бета-1b имеется только у человека, поэтому данные по его фармакологической активности получены только из исследований с культурой клеток человека или из клинических исследований с участием человека.

Интерферон бета-1b обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе окончательно не установлен.

Фармакодинамические эффекты

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 γ и повышает его интернализацию и деградацию. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Отдельные исследования по изучению влияния интерферона бета-1b на сердечно-сосудистую, дыхательную и эндокринную систему не проводились.

Клиническая эффективность и безопасность

РРС

В контролируемом клиническом исследовании показано, что у пациентов с РРС и способных ходить без посторонней помощи (исходная оценка по шкале EDSS 0–5,5 баллов), лечение интерфероном бета-1b снижает частоту (на 30 %) и тяжесть клинических обострений болезни и число госпитализаций, а также удлиняет продолжительность ремиссии. Нет данных о влиянии интерферона бета-1b на продолжительность обострений и на наличие симптомов между обострениями, не было выявлено значительного влияния на прогрессию РРС.

ВППС

Были проведены два контролируемых клинических исследования препарата Бетаферон с участием в общей сложности 1657 пациентов с ВППС (исходный показатель EDSS от 3 до 6,5, т.е. пациенты были способны к самостоятельной ходьбе). Пациенты с легкой формой заболевания и те, кто не мог ходить, не изучались. Исследования показали противоречивые результаты по первичной конечной точке — времени до подтвержденного прогрессирования, что означает отсрочку наступления инвалидизации:

Одно из двух исследований продемонстрировало статистически значимое замедление времени до прогрессирования инвалидности (Отношение рисков (HR, Hazard Ratio) = 0,69, 95% доверительный интервал (0,55, 0,86), $p=0,0010$, что соответствует снижению риска на 31%

благодаря препарату Бетаферон) и времени до прикованности к инвалидной коляске (HR = 0,61, 95% доверительный интервал (0,44, 0,85), $p=0,0036$, что соответствует снижению риска на 39% благодаря препарату Бетаферон) у пациентов, получавших препарат Бетаферон. Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, составившего до 33 месяцев. Лечебный эффект наблюдался у пациентов на всех исследованных уровнях инвалидизации и не зависел от активности рецидивов.

Во втором исследовании при ВПРС замедления времени до прогрессирования инвалидности отмечено не было. Имеются свидетельства того, что пациенты, включенные в это исследование, в целом имели менее активное заболевание по сравнению с другим исследованием при ВПРС.

В ретроспективных мета-анализах, включающих данные обоих исследований, был обнаружен общий лечебный эффект, который был статистически значимым ($p=0,0076$; 8 000 000 МЕ препарата Бетаферон против всех пациентов, получавших плацебо). Ретроспективный анализ в подгруппах показал, что эффект лечения на прогрессирование инвалидности наиболее вероятен у пациентов с активным заболеванием до начала терапии (HR 0,72, 95% доверительный интервал (0,59, 0,88), $p=0,0011$, что соответствует снижению риска на 28% благодаря препарату Бетаферон у пациентов с рецидивами или выраженным прогрессированием по шкале EDSS, 8 000 000 МЕ препарата Бетаферон против всех пациентов, получавших плацебо).

Из этих ретроспективных анализов подгрупп следует, что рецидивы, а также выраженное прогрессирование по шкале EDSS (увеличение EDSS >1 балла или $> 0,5$ балла при исходном EDSS ≥ 6 за предыдущие два года) могут помочь идентифицировать пациентов с активным заболеванием.

В обоих исследованиях у пациентов с вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза, получавших препарат Бетаферон, наблюдалось снижение частоты клинических рецидивов на 30%. Нет данных о том, что препарат Бетаферон влияет на продолжительность рецидивов.

Клинически изолированный синдром

В исследовании у пациентов с клинически изолированным синдромом и результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, позволяющими предположить наличие рассеянного склероза было показано, что лечение интерфероном бета-1b стабильно замедляет прогрессирование заболевания от первого клинического проявления до КДРС по критериям Макдональда. Влияние терапии сохранялось через 3 и 5 лет лечения, причем в группе с ранним началом терапии прогрессирование было ниже. Высокий риск КДРС вследствие прогрессирования был выше у пациентов с многоочаговой формой заболевания вне зависимости от исходных показателей МРТ. Лечение препаратами интерферона бета-1b рекомендуется назначать только пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания.

Результаты МРТ головного мозга пациентов при всех вариантах течения рассеянного склероза продемонстрировали эффективность лечения интерфероном бета-1b и замедление течения болезни. По результатам оценки МРТ взаимосвязь между течением рассеянного склероза и клиническим исходом в настоящее время не выяснена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Концентрацию интерферона бета-1b в плазме у пациентов и добровольцев определяли с помощью не полностью специфичного биоанализа. После подкожного введения 500 мкг (16 000 000 МЕ) интерферона бета-1b максимальная концентрация в плазме достигается через 1–8 ч после инъекции и составляет около 40 МЕ/мл. По данным различных исследований при

внутривенном введении интерферона бета-1b клиренс и период его полувыведения из плазмы составляют в среднем 30 мл/мин/кг и 5 ч, соответственно.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Препарат:

Альбумин человеческий

Маннитол

Растворитель:

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

Препарат – 2 года, растворитель – 3 года.

Непосредственно перед применением допускается хранение препарата в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С – не более 7 суток.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 300 мкг (9 600 000 МЕ) действующего вещества во флаконах из стекла 1 гидролитического класса. Флаконы укупорены пробками резиновыми лиофильными с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 1,2 мл растворителя во флаконах из стекла 1 гидролитического класса. Флаконы укупорены пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 5 флаконов с препаратом и растворителем помещены в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной.

По 3 контурные ячейковые упаковки с препаратом и растворителем вместе с расходными медицинскими материалами: 15 шприцами вместимостью 1 мл без игл, 15 шприцами вместимостью 2 мл без игл, 30 иглами длинными (для приготовления раствора), 15 иглами короткими (для подкожного введения), 30 салфетками спиртовыми и листком-вкладышем – в групповой контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной.

1 групповая контурная ячейковая упаковка вложена в пачку из картона.

Каждый компонент расходных медицинских материалов помещен в стерильную одноразовую упаковку из пленки поливинилхлоридной и бумаги ламинированной. Салфетка спиртовая упакована в многослойный материал, состоящий из фольги алюминиевой и пленки полиэтиленовой.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

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

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

Инструкция по подготовке лекарственного препарата перед применением

Для растворения препарата используют прилагаемые растворитель во флаконе, шприц и иглу. Во флакон с препаратом, содержащим 300 мкг (9 600 000 МЕ) действующего вещества (с учетом расчетного излишка заполнения 20 %), вводят 1,2 мл растворителя. 1 мл приготовленного раствора (1 доза) будет содержать 250 мкг (8 000 000 МЕ) интерферона бета-1b. Препарат должен раствориться полностью без встряхивания. Перед применением следует осмотреть приготовленный раствор. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя использовать.

Приготовленный раствор

Прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

в Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. 8-820-007-33338

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

в Республике Армения

Республика Армения

ООО «Арго-Фарм»

г. Ереван, ул. Сундукяна 13/9

Тел. +374 (10) 744080, +374 (77) 489875

Адрес электронной почты: info@argopharm.am

в Кыргызской Республике

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +80033322274

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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