

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Инфибета[®]

Регистрационный номер

ЛП-000869

Торговое наименование препарата

Инфибета[®]

Международное непатентованное наименование

Интерферон бета-1b.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: интерферон бета-1b – 0,3 мг (соответствует 9,6 млн МЕ);

вспомогательные вещества: альбумин человеческий – 15,0 мг, маннитол – 15,0 мг.

1 флакон с растворителем содержит: натрия хлорида раствор 0,54 % для инъекций.

1 мл растворителя содержит: натрия хлорид – 5,4 мг, воду для инъекций – до 1 мл.

Описание

Лиофилизат: аморфная масса от белого до слегка желтоватого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Цитокин.

Код АТХ

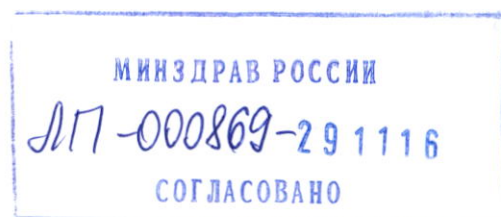
L03AB08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Интерферон бета-1b обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе (РС) окончательно не установлен. Однако известно, что биологический эффект интерферона бета-1b опосредуется его взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека. Связывание интерферона бета-1b с этими рецепторами индуцирует экспрессию ряда веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферона бета-1b. Содержание некоторых из этих веществ определяли в сыворотке и фракциях клеток крови больных, получавших интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b снижает связывающую способность рецептора интерферона γ и по-



вышает 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.

Клинические исследования:

В клинических исследованиях показано, что у пациентов с *рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом* лечение интерфероном бета-1b снижает частоту (на 30 %) и тяжесть клинических обострений болезни, число госпитализаций и потребность в лечении глюкокортикостероидами, а также удлиняет продолжительность ремиссии.

У больных со вторично-прогрессирующим *рассеянным склерозом* лечение интерфероном бета-1b позволяет задержать прогрессирование нетрудоспособности (снижение риска на 31 %) и тяжелой инвалидности, т.е. когда больные вынуждены постоянно пользоваться инвалидным креслом (снижение риска на 39 %). Этот эффект наблюдался на протяжении 33 месяцев у больных с любым индексом инвалидизации независимо от частоты рецидивов. Анализ результатов двух исследований показал, что лечение интерфероном бета-1b с большей вероятностью оказывает влияние на время наступления инвалидности у пациентов, имеющих заболевание в активной форме до начала терапии (снижение риска на 28 %). Частота клинических обострений при лечении интерфероном бета-1b снижалась на 30 %, хотя данных о влиянии терапии на продолжительность рецидивов отмечено не было.

В исследовании у пациентов с *клинически изолированным синдромом и результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ)*, позволяющими предположить наличие *рассеянного склероза* было показано, что лечение интерфероном бета-1b стабильно замедляет прогрессирование заболевания от первого клинического проявления до клинически достоверного *рассеянного склероза (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.

Токсикологическая характеристика

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

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

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

Фармакокинетика

После подкожного введения интерферона бета-1b в рекомендуемой дозе 0,25 мг, содержание препарата в сыворотке было низким или вообще не определялось. В связи с этим сведений о фармакокинетике интерферона бета-1b у больных рассеянным склерозом, получающих препарат в рекомендуемой дозе, отсутствуют.

После подкожного введения 0,5 мг (16,0 млн. 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 %.

Показания для применения

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

Общепринятого определения высокого риска нет. По данным исследования к группе высокого риска развития КДРС относятся пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и ≥ 9 очагов на T2-взвешенных изображениях на МРТ и/или накапливающим контрастное вещество очагами. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ.

- Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты и тяжести обострений у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита.
- Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет – для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

Противопоказания для применения

- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Реакции гиперчувствительности на природный или рекомбинантный интерферон бета в анамнезе и компоненты, входящие в состав препарата.
- Тяжелая депрессия и/или суицидальные мысли.
- Заболевания печени в стадии декомпенсации.
- Возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения интерферона бета-1b у детей ограничена).

Меры предосторожности при применении

Препарат Инфибета® следует применять с осторожностью у пациентов со следующими заболеваниями:

- Заболевания сердца, в частности, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (НУНА), кардиомиопатия.
- Эпилептические припадки в анамнезе.
- Моноклональная гаммапатия.
- Анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
- Тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Информация о способности интерферон бета-1b вызывать повреждения плода при лечении беременных женщин или влиять на репродуктивную функцию человека ограничена. В контролируемых клинических исследованиях препаратов интерферон бета-1b у больных рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта. Применение препарата Инфибета® при беременности противопоказано.

Женщинам репродуктивного возраста при лечении препаратом Инфибета® следует пользоваться надежными методами контрацепции. В случае наступления беременности во время лечения или при планировании беременности, женщина должна быть информирована о потенциальном риске, при этом препарат рекомендуется отменить.

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

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

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

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 рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 лет и 3 лет, соответственно.

Приготовление инъекционного раствора

Для растворения лиофилизата используют прилагаемые растворитель во флаконе (раствор натрия хлорида 0,54 %), шприц и иглу. Во флакон с лиофилизатом, содержащим 0,3 мг (9,6 млн МЕ) действующего вещества (с учетом расчетного излишка заполнения 20 %), вводят 1,2 мл растворителя. 1 мл приготовленного раствора (1 доза) будет содержать 0,25 мг (8 млн. МЕ) интерферона бета-1b. Порошок должен раствориться полностью без встряхивания. Перед применением следует осмотреть приготовленный раствор. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя использовать.

Правила приготовления инъекционного раствора и проведения подкожных инъекций описаны в одноименном разделе.

Способ применения

Для подкожного введения.

Режим дозирования

Рекомендуемую дозу препарата Инфибета® 0,25 мг (8 млн. 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 (0,25 мл) подкожно через день и постепенно увеличивается до 250 мкг (1,0 мл) также через день.

Продолжительность периода титрования дозы устанавливается индивидуально в зависимости от переносимости препарата.

Таблица для титрования дозы:

День	Доза, мкг	Объем раствора препарата, мл
1,3,5	62,5	0,25
7, 9,11	125	0,5
13,15,17	187,5	0,75
>19	250	1,0

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

У пациентов с рецидивирующее-ремиттирующим склерозом, у которых за прошедшие 2 года произошло менее двух обострений или у пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, 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 (расширенная шкала инвалидизации) в течение 6 месяцев или требуется проведение не менее трех курсов терапии АКТГ (адренкортикотропный гормон) или глюкокортикостероидами в течение 1 года, лечение препаратом Инфибета® рекомендуется прекратить.

Побочное действие

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

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

Часто у пациентов после введения интерферона бета-1b в дозе 0,25 мг (8 млн. МЕ) возникают реакции в месте введения (например, покраснение, отек, изменение цвета кожи, воспаление, боль, гиперчувствительность, некроз и неспецифические реакции).

Неблагоприятные реакции (НР) при применении интерферона бета-1b, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований⁷ у пациентов, которые получали интерферон бета-1b в дозе 0,25 мг через день и выявленные в процессе пострегистрационного наблюдения представлены ниже.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Инфекция

Абсцесс

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы^{3,4,5,6}:

Лимфоцитопения < 1500/мм³, нейтропения < 1500/мм³, лейкопения < 3000/мм³; лимфаденопатия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания³:

Снижение уровня глюкозы в крови (< 55 мг/дл)

Нарушения психики:

Депрессия, беспокойство

Нарушения со стороны нервной системы:

Головная боль⁴, головокружение, бессонница, мигрень, парестезия

Нарушение со стороны органа зрения:

Конъюнктивит, нарушение зрения⁴.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Боль в ухе

Нарушения со стороны сердца⁵:

Ощущение сердцебиения

Нарушения со стороны сосудов:

Вазодилатация, повышение артериального давления⁶

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

Инфекция верхних дыхательных путей, синусит, усиление кашля, одышка⁵

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта:

Диарея, запор, тошнота, рвота⁴, боль в животе⁶

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей^{3,4,5,6}:

Повышение активности ферментов в крови: аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 5 раз выше исходного уровня, аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 раз выше исходного уровня.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Болезни кожи, сыпь^{4,6}

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Гипертонус⁶, миастения, миалгия^{5,6}, боль в спине, боли в конечностях

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Задержка мочи, белок в моче, частое мочеиспускание, недержание мочи, императивные позывы к мочеиспусканию

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Дисменорея, нарушение менструального цикла⁵, метроррагия, импотенция.

Общие и местные реакции:

Реакция в месте инъекции^{1,4,5,6}, астения (слабость), комплекс гриппоподобных симптомов^{2,4,5,6}, головная боль, повышение температуры тела^{4,5,6}, озноб^{4,5,6}, периферический отек, боль в груди⁶, боль различной локализации, общее недомогание⁵, некроз в месте инъекции^{5,6}, периферические отеки, астения⁵, потливость⁵.

Примечания:

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

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

³ – отклонение от нормы лабораторных показателей;

⁴ – нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата интерферон бета-1b у пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, $p < 0,05$;

⁵ – нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата интерферон бета-1b у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, $p < 0,05$;

⁶ – нежелательные явления, в значительной мере связанные с применением препарата интерферон бета-1b у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, $p < 0,05$;

⁷ – в ходе клинического исследования BENEFIT не наблюдалось изменений в профиле безопасности препарата интерферон бета-1b.

В таблице 1 представлены неблагоприятные реакции, выявленные в процессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости установлена, определены на основе объединенных данных клинических исследований (N = 1093). Частота встречаемости определена как: «очень часто» ($> 1/10$) и «часто» (от $> 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), «редко» (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$). Для НР, выявленных в про-

цессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости не установлена, указано – частота неизвестна.

Таблица 1

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром ²	
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические реакции	Синдром повышенной проницаемости капилляров на фоне существующей моноклональной гаммапатии ¹
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гипотиреоз		Нарушения функции щитовидной железы, в том числе, гипертиреоз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Увеличение массы тела	Повышение концентрации триглицеридов	Анорексия ¹	
Нарушения психики		Спутанность сознания	Суицидальные попытки, эмоциональная лабильность		
Нарушения со стороны нервной системы			Судороги		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		Кардиомиопатия ¹	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Бронхоспазм ¹	Легочная артериальная гипертензия ³
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				Панкреатит	
Нарушения со стороны печени		Повышение концентрации	Повышение активности	Нарушение функции печени	

и желчевыводящих путей		билирубина	γ-глутамил-трансферазы, гепатит	(включая гепатит), печеночная недостаточность ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Аллопеция, крапивница, зуд	Изменение цвета кожи.		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нефротический синдром, гломерулосклероз ^{1,2}		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Меноррагия (длительные менструальные кровотечения)			

Примечания:

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

² – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон бета;

³ – относится ко всем препаратам, содержащим интерферон.

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.

Пациентам и врачам необходимо информировать представительство компании-производителя о подозрении на нежелательные реакции, связанные с применением препарата Инфибета[®], с целью выявления соотношения пользы и риска.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия препарата Инфибета[®] с другими препаратами не проводилось.

Влияние препарата интерферона бета-1b в дозе 0,25 мг (8 млн. МЕ) через день на метаболизм 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 исследова-

ния на совместимость препарата Инфибета® с противоэпилептическими средствами не проводились.

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

Если в течение длительного периода необходимо принимать дополнительно какие-либо препараты, следует обратиться к врачу.

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

Особые указания

Иммунные нарушения

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

Желудочно-кишечные нарушения

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

Заболевания нервной системы

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

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения депрессии и суицидальных мыслей они должны сообщать об этом лечащему врачу немедленно. Пациенты с проявлениями депрессии должны находиться под тщательным наблюдением, а терапия препаратом Инфибета® следует соответствующим образом корректировать. Необходимость продолжения лечения препаратом Инфибета® должна быть пересмотрена. 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 удается (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

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

Изменения лабораторных показателей

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

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Инфибета®, а также регулярно во время проведения лечения, рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов и биохимический анализ, а также проверять 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 препарата Инфибета® 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, алкоголизм).

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 или появлении признаков поражения печени (например, желтухи) следует отменить препарат.

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

Нарушение функции почек и мочевыводящих путей

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

Нефротический синдром

Имеются сообщения о случаях возникновения нефротического синдрома с различными нефропатиями, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), мембранопрлиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную нефропатию (МН), при лечении препаратами, содержащими интерферон бета. Возникновение заболевания отмечалось, как в различные периоды во время лечения, так и через несколько лет после начала терапии интерфероном бета. Рекомендуется регулярно проверять появление ранних симптомов, таких как отечность, протеинурия и нарушение функции почек, особенно у пациентов, имеющих высокий риск развития заболевания почек. Лечение нефротического синдрома следует назначать на раннем этапе, а необходимость продолжения лечения препаратом 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, в частности, с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью с отчетливой симптоматикой застоя жидкости, ишемической болезнью сердца или аритмией, должны находиться под контролем врача для своевременного выявления возможного ухудшения состояния, особенно в начале лечения.

Хотя доказательства прямого кардиотоксического действия интерферона бета-1b отсутствуют, гриппоподобные симптомы, обычно возникающие при введении интерферонов бета, могут быть 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 (ТМАП)

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

Данные осложнения отмечались в разное время на протяжении лечения и могут появляться через несколько недель или нескольких лет после начала лечения бета-интерфероном. Ранние клинические симптомы заболевания включают тромбоцитопению, внезапное начало артериальной гипертензии, лихорадку, признаки нарушений со стороны центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и нарушения почечной функции.

Лабораторные показатели, такие, как снижение количества тромбоцитов, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме позволяют предположить возникновение тромботической микроангиопатии (ТМАП) в связи с активацией гемолиза и обнаружение шизоцитов (фрагменты эритроцита) в мазке крови. При появлении клинических признаков ТМАП, необходимо продолжать тестирование уровня тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме, мазков крови и функции почек. При подтверждении ТМАП, необходимо провести незамедлительное лечение (в том числе проведение плазмафереза), а лечение препаратом Инфибета® прекратить.

Общие нарушения и нарушения в месте инъекции

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

У пациентов, получавших препарат Инфибета®, наблюдались случаи некроза в месте инъекции (см. раздел «Побочное действие»).

Некроз может быть обширным и распространяться на мышечные фасции, а также жировую ткань и, как следствие, приводить к образованию рубцов. В некоторых случаях необходимо удаление омертвевших участков или, реже, пересадка кожи. Процесс заживления при этом может занимать до 6 месяцев.

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

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

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

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

Применение автоинъектора снижает распространенность реакций в месте инъекции.

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

Иммуногенность

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

В этих исследованиях было показано, что нейтрализующие антитела к интерферону бета-1b развивались у 23-41 % пациентов, что подтверждалось, как минимум, двумя последующими позитивными результатами лабораторных тестов. У 43-55 % из этих пациентов в последующих лабораторных исследованиях было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b.

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

В исследовании с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, нейтрализующая активность, которая измерялась каждые 6 месяцев, обнаруживалась, по крайней мере, один раз у 32 % (89) получавших препарат пациентов. На основании лабораторных исследований, у 60 % (53) этих пациентов было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b. В ходе данного исследования развитие нейтрализующей активности связывалось со значительным увеличением количества вновь обнаруженных очагов и увеличением объема очагов на T2-взвешенных изображениях при магнитно-резонансном исследовании. Маловероятно, что развитие нейтрализующей активности связано со снижением клинической эффективности относительно времени до наступления клинически достоверного рассеянного склероза или прогрессирования по шкале EDSS.

С развитием нейтрализующей активности не связывалось появление каких-либо побочных реакций. Решение о продолжении или прекращении терапии должно основываться на показателях клинической активности заболевания, а не на статусе нейтрализующей активности.

Применение у детей

Систематического изучения эффективности и безопасности препарата Инфибета® у детей и подростков до 18 лет не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны ЦНС могут влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Правила приготовления инъекционного раствора и проведения подкожных инъекций

Чтобы приготовить раствор для подкожной инъекции, следует смешать содержимое флаконов с лиофилизатом и растворителем. Для этого необходимо подготовить:

- 1 флакон с лиофилизатом
- 1 флакон с растворителем*
- 1 шприц вместимостью 2 мл
- 1 шприц вместимостью 1 мл**
- 2 длинных иглы
- 1 короткую иглу
- 2 салфетки спиртовые.

Не следует использовать флакон с дефектами стекла или укупорочной системы.

Внимание:

*Флакон с растворителем следует достать из холодильника за 10-15 мин до инъекции.

**Если вы планируете использовать автоинжектор, для отбора раствора для инъекции возьмите шприц вместимостью 1 мл.

- Вымойте руки теплой водой с мылом.
- Снимите пластиковые наклейки с флаконов.
- Обработайте резиновые пробки салфеткой спиртовой.
- Достаньте шприц вместимостью 2 мл из блистерной упаковки.
- Наденьте длинную иглу на шприц и снимите с нее защитный колпачок.
- Проколите длинной иглой резиновую пробку флакона с растворителем и отберите 1,2 мл раствора из флакона.

- Извлеките заполненный шприц вместе с иглой из флакона, удалите пузырьки воздуха из шприца, смените иглу на вторую длинную.
- Проколите резиновую пробку флакона с лиофилизатом, направляя иглу к боковой стенке флакона. Медленно введите растворитель (1,2 мл) по стенке флакона, избегая пенообразования.
- Осторожно покачивая флакон, растворите его содержимое, не вынимая шприц из флакона. **Не встряхивать!** Готовый раствор должен быть прозрачным, не содержащим видимых частиц.
- Переверните флакон и наберите приготовленный раствор в шприц, следите, чтобы конец иглы был погружен в раствор. *В начале лечения в шприц набирают объем раствора, указанный в таблице титрования доз.*
- В случае использования автоинжектора, отберите раствор шприцем вместимостью 1 мл.
- Извлеките шприц из флакона, выпустите воздух и излишки препарата из шприца до отметки **1,0 мл**, держа шприц вертикально, иглой вверх.
- Замените длинную иглу на короткую для проведения подкожной инъекции.

Рекомендации по выбору места подкожных инъекций

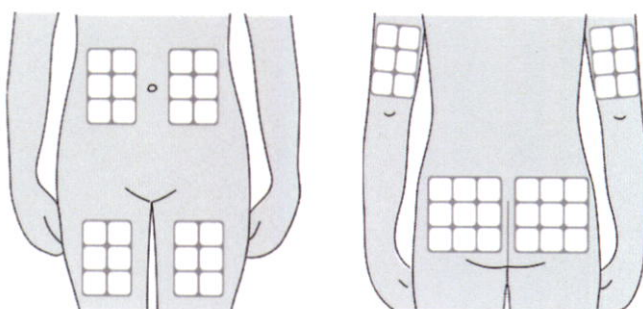
Препарат вводится шприцем с короткой иглой подкожно в мягкие ткани, расположенные вдали от суставов и нервов. Места для инъекций должны располагаться в следующих частях тела:

- Руки (задняя поверхность плеча).
- Живот (исключая область пупка и талии).
- Ягодицы.
- Бедра (передняя и наружная боковая поверхность, исключая область паха и колена).

Места для инъекций необходимо чередовать, выбирая каждый раз новое, согласно схеме на рисунке 1. Для удобства записывайте, куда и когда сделаны инъекции или делайте соответствующие отметки в таблице на рисунке 1.

Внимание! Не делайте инъекцию в места, где ощущаются бугорки, припухлости, твердые узлы или чувствуется боль. Не следует делать инъекции в участки кожи измененного цвета, а также при наличии корочек, углублений или повреждений. При обнаружении у себя подобных изменений обратитесь к врачу.

МЕСТА ИНЪЕКЦИЙ



ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНЪЕКЦИЙ

Пн.						
Вт.						
Ср.						
Чт.						
Пт.						
Сб.						
Вс.						

Рисунок 1

Правила проведения подкожной инъекции без автоинжектора:

- Протрите кожу в месте инъекции салфеткой спиртовой и дождитесь, когда кожа высохнет.
- Возьмите наполненный шприц на 2 мл с короткой иглой и снимите с иглы защитный колпачок.
- Соберите кожу в складку.
- Уверенным движением введите иглу в приподнятый участок кожи под углом 90° на всю длину.
- Медленно введите весь раствор, содержащийся в шприце (**не более 1,0 мл**), равномерно надавливая на поршень, и удалите иглу из кожи.
- Прижмите к месту инъекции спиртовую салфетку и слегка помассируйте кожу.
- Удалите использованные шприцы, иглы, флаконы и салфетки в контейнер для отработанных материалов.

Правила проведения подкожной инъекции с помощью автоинжектора:

- Протрите кожу в месте инъекции салфеткой спиртовой и дождитесь, когда кожа высохнет.
 - Возьмите наполненный шприц вместимостью 1 мл с короткой иглой и снимите с иглы защитный колпачок.
 - Заправьте наполненный шприц в автоинжектор и сделайте себе подкожную инъекцию, руководствуясь правилами, описанными в инструкции к автоинжектору.
- Раствор для подкожных инъекций готовится непосредственно перед использованием.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, по 0,3 мг (9,6 млн МЕ) действующего вещества, в стеклянных флаконах, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 1,2 мл растворителя в стеклянных флаконах, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 5 флаконов с лиофилизатом и с растворителем – в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки с лиофилизатом и с растворителем в комплекте с расходными медицинскими материалами: 5 или 15 шприцами вместимостью 1 мл без игл, 5 или 15 шприцами вместимостью 2 мл без игл, 10 или 30 иглами длинными (для приготовления раствора), 5 или 15 иглами короткими (для подкожного введения), 10 или 30 салфетками спиртовыми и инструкцией по применению – в групповой контурной ячейковой упаковке.

1 групповая контурная ячейковая упаковка – в пачке из картона.

Каждый компонент расходных медицинских материалов – в стерильной одноразовой упаковке из пленки поливинилхлоридной и бумаги ламинированной. Салфетка спиртовая упакована в многослойный материал, состоящий из фольги алюминиевой и пленки полиэтиленовой.

Боковые клапаны пачки зафиксированы самоклеящимися этикетками для контроля первого вскрытия.

Срок годности

Лиофилизата – 2 года, растворителя – 3 года. Срок годности комплекта соответствует наименьшему сроку годности компонента, входящего в комплект. Не использовать после окончания срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Непосредственно перед применением допускается хранение комплекта при температуре не выше 15 °С – не более 15 суток, при температуре не выше 25 °С – не более 7 суток.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ГЕНЕРИУМ»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, корпус 17, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Производитель

АО «ГЕНЕРИУМ»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, корпус 17, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Претензии потребителей направлять в адрес

АО «ГЕНЕРИУМ»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, корпус 17, т/ф + 7(49243) 72-5-20, 72-5-14.

Исполнительный директор
АО «ГЕНЕРИУМ»



И. В. Мягих