

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Инфибета®

Регистрационный номер

ЛП-000869

Торговое наименование

Инфибета®

Международное непатентованное или группировочное 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 хлорида – 5,4 мг, воду для инъекций – до 1 мл.

Описание

Лиофилизат: аморфная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Цитокин.

Средство для лечения рассеянного склероза

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 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.

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 к применению

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

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

- Реакции гиперчувствительности на природный или рекомбинантный интерферон бета в анамнезе и/или на 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).

С осторожностью

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 (NYHA), кардиомиопатия.

- Эпилептические припадки в анамнезе.
- Моноклональная гаммапатия.
- Анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
- Тяжелая почечная недостаточность.

Также препарат Инфибета® следует применять с осторожностью у пациентов при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Большой объем данных (более 1000 родов), полученных из регистров пациентов, получавших 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, когда 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 абортов у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета-1b, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не подтверждают вероятность этого повышенного риска.

В случае клинической необходимости, лечащий врач принимает решение о возможности применения интерферона бета-1b во время беременности, если в балансе соотношения риск/польза превалирует польза от применения препарата.

Период грудного вскармливания

Доступная информация о выделении интерферона бета-1b в грудное молоко ограничена. Учитывая его химико-физиологические характеристики, 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.

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 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 (21, 23 и т.д.)	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 рецидивирующе-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 (адренокортикотропный 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).

Нежелательные 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, а также 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: аспаратаминотрансферазы (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}, астения⁵, потливость⁵.

Примечания:

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

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

⁶ – нежелательные реакции, в значительной мере связанные с применением препарата интерферона 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 интерферона бета-1b.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, выявленные в процессе пострегистрационных наблюдений, для которых частота встречаемости установлена. Данные получены по результатам объединенных клинических исследований (N = 1093). Частота встречаемости определена как: «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), «нечасто» (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), «редко» (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$). Для НР, выявленных в пострегистрационных наблюдениях, 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 или снижение массы тела	Повышение концентрации триглицеридов	Анорекция 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 и желчевыводящих путей		Повышение концентрации билирубина	Повышение активности γ -глутамил-трансфразы, гепатит	Нарушение функции печени (включая гепатит), печеночная недостаточность ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алоpecia, крапивница, зуд	Изменение цвета кожи.		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия				Лекарственная красная волчанка
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 – нежелательные реакции, выявленные только в пострегистрационных наблюдениях;

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 компанию-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 лекарственными средствами

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 исследования 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® пациентам 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 терапию 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 удастся (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Изменения лабораторных показателей

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

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, 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 гепатотоксических 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), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную нефропатию (МН), при лечении препаратами, содержащими интерферон бета. Возникновение заболевания отмечалось, как в различные периоды во время лечения, так и через несколько лет после терапии интерфероном бета. Рекомендуется регулярно проверять появление ранних симптомов, таких как 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 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.

Данные осложнения отмечались в разное время на протяжении лечения и могут появляться через несколько недель или несколько лет после начала лечения интерфероном бета. 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, приводит 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 автоинжектора снижает распространенность реакций в месте инъекции.

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

Иммуногенность

Как и при лечении любыми препаратами, содержащими белки, применение препарата Инфибета® может вызывать образование 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 положительными 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 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.

В исследовании по оценке иммуногенности препарата Инфибета® у пациентов с рассеянным склерозом, получавших исследуемый препарат на протяжении 18 месяцев, было показано, что нейтрализующие антитела (НАТ) в низких и промежуточных титрах (>20-400) к интерферону бета-1b развивались у 26,5 % (9 из 34 пациентов). Анализ данных по титрам нейтрализующих антител показал, что пациентов с высоким титром НАТ (>400) не выявлено. Доля пациентов отрицательных по НАТ (<20) составляла 73,5 % (25 из 34 пациентов). Не было выявлено связи неэффективности проводимой терапии интерфероном бета-1b с образованием нейтрализующих антител.

Применение у детей

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

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, раствор отбирают 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

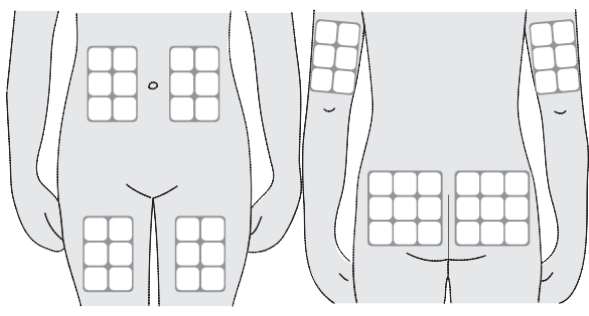
Препарат вводится шприцем с короткой иглой подкожно в мягкие ткани, расположенные вдали от суставов и нервов. Места для инъекций должны располагаться в следующих частях тела:

- 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 (емкостью 2 мл) и снимите с иглы (короткой) 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 емкостью 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.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

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

По 1,2 мл растворителя в стеклянных флаконах, закупоренных 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 вместе с расходными медицинскими материалами: 5 или 15 шприцами емкостью 1 мл без игл, 5 или 15 шприцами емкостью 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 медицинскому применению – в групповой контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

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.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируются самоклеящимися этикетками.

Срок годности

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

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Непосредственно перед применением допускается хранение препарата в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С – не более 7 суток.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, фасовка, упаковка

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

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

По заказу АО «ГЕНЕРИУМ»

Выпускающий контроль качества

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Представитель

АО «ГЕНЕРИУМ»

С. М. Рябцева