

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля
качества и безопасности товаров
и услуг

Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «_____» _____ 20__ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Интербетин

Торговое название

Интербетин

Международное непатентованное название

Интерферон бета-1b

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0.3 мг (9.6 млн. МЕ) в комплекте с растворителем.

Состав

Один флакон содержит

активное вещество: интерферон бета-1b (rIFN- β -1b) – 0.3 мг (соответствует 9.6 млн. МЕ);

вспомогательные вещества: альбумин человеческий – 15.0 мг, маннитол – 15.0 мг.

Один миллилитр растворителя содержит:

натрия хлорид – 5.4 мг; вода для инъекций – до 1.0 мл.

Описание

Лиофилизат: аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

Приготовленный раствор: прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты. Иммуностимуляторы. Интерфероны. Интерферон бета – 1b.

Код АТХ L03AB08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После подкожного введения интерферона бета-1b в рекомендуемой дозе 0,25 мг сывороточные концентрации интерферона бета-1b низкие или вообще не определяются. В связи с этим сведений о фармакокинетике интерферона бета-1b у больных рассеянным склерозом, получающих препарат в рекомендуемой дозе, нет.

После подкожного введения 0,5 мг (16,0 млн. МЕ) препарата максимальная концентрация интерферона бета-1b в плазме достигается через 1–8 ч после инъекции и составляет около 40 МЕ/мл. При внутривенном введении препарата клиренс и период полувыведения интерферона бета-1b из сыворотки 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.

Абсолютная биодоступность интерферона бета-1b при подкожном введении — около 50%.

Фармакодинамика

Интерфероны – белки, принадлежащие к семейству цитокинов и имеющие молекулярную массу от 15 000 до 21 000 дальтон. Существуют три основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма. Интерферон альфа, -бета и -гамма имеют перекрестную, но четко выраженную биологическую активность. Активность интерферона бета-1b видоспецифична, поэтому наиболее значимую фармакологическую информацию можно получить из исследований с культивированием человеческих клеток и в исследованиях *in vivo*.

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.

Выявлено, что у пациентов с *рецидивирующе-ремиттирующим* рассеянным склерозом (PPC), способных передвигаться без посторонней помощи (исходная оценка по шкале EDSS от 0 до 5,5 баллов) лечение интерфероном бета-1b снижает частоту (на 30%) и тяжесть клинических обострений болезни, число госпитализаций вследствие заболевания и потребность в лечении глюкокортикостероидами, а также удлинение продолжительности ремиссии. Информации о влиянии терапии препаратом Бетаферон® на продолжительность обострений или появление симптомов между

обострениями, а также на прогрессирование заболевания при рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным не имеется.

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 пациентов с любым индексом инвалидизации независимо от частоты обострений. 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.

У пациентов с *клинически изолированным синдромом и результатами магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ), позволяющими предположить наличие рассеянного склероза* лечение интерфероном бета-1b стабильно замедляет прогрессирование заболевания от первого клинического проявления до клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС) по критериям Макдонольдса.

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 заболевания. По результатам оценки МРТ взаимосвязь между течением рассеянного склероза и клиническим исходом в настоящее время не выяснена.

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.

- Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (РС) — 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.

Способ применения и дозы

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

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) активного вещества (с учетом расчетного излишка заполнения 20%), вводят 1,2 мл растворителя.

В 1 мл приготовленного раствора (1 доза) содержится 0,25 мг (8 млн. МЕ) интерферона бета-1b.

Лиофилизат должен раствориться полностью без встряхивания. Перед применением следует осмотреть приготовленный раствор. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя применять.

Препарат следует вводить подкожно сразу после приготовления раствора. Если инъекция откладывается, то раствор следует хранить в холодильнике, и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать!

Способ применения

Для подкожных инъекций.

Рекомендуемую дозу препарата Интербетин 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора, вводят подкожно через день.

В начале лечения рекомендуется провести титрование дозы. Пациентам необходимо начинать со стартовой дозы 62,5 мкг (0,25 мл) подкожно через день, постепенно увеличивая дозу до 250 мкг (1,0 мл), вводимую также через день. Период титрования дозы может варьировать в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

*Схема титрования дозы**

День лечения	Доза, мкг	Объем препарат, 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

**схему титрования можно корректировать при появлении значительных побочных реакций.*

Оптимальная доза препарата не определена полностью.

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

В настоящее время остается нерешенным вопрос о продолжительности терапии препаратом Интербетин.

По имеющимся данным у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом курс лечения Интербетинот составил до 5 лет, а у

больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом курс составил до 3 лет.

У пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом показана эффективность Интербетина на протяжении первых 2 лет лечения препаратом. Доступные данные о последующих 3 годах лечения соответствуют данным об эффективности лечения Интербетинном за весь период продолжительного лечения.

У пациентов с первыми клиническими проявлениями при подозрении на рассеянный склероз значительно замедлялось развитие достоверного рассеянного склероза на протяжении 5 лет лечения Интербетинном.

Не рекомендуется лечение Интербетинном у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом, у которых в анамнезе имеется менее 2 обострений за последние 2 года или у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, у которых не отмечалось обострения заболевания за последние 2 года.

Следует отменить лечение Интербетинном при отсутствии у пациента ответа на лечение, например при устойчивом прогрессировании симптоматики по шкале EDSS (расширенная шкала инвалидизации) в течение 6 месяцев или в случаях, если была необходимость к назначению минимум 3 курсов терапии аденокортикотропным гормоном (АКТГ) или глюкокортикостероидами в течение одного года.

Правила приготовления инъекционного раствора и проведения подкожных инъекций

Чтобы приготовить раствор для подкожной инъекции, следует смешать содержимое флакона 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 минут до инъекции.*

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

- Тщательно вымойте руки теплой водой с мылом.
- Снимите пластиковые наклейки с каждого флакона.
- Обработайте резиновые пробки салфеткой спиртовой.
- Достаньте шприц вместимостью 2 мл из стерильной 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 из флакона вместе с иглой, осторожно удалите пузырьки воздуха из шприца, смените иглу на вторую длинную.
- Проколите резиновую пробку флакона с лиофилизатом, направляя иглу к боковой стенке флакона, и 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 схеме титрования доз.
- В случае использования инъектора, отберите раствор шприцем вместимостью 1 мл.
- Извлеките шприц из флакона, выпустите воздух и излишки препарата из шприца до метки 1.0 мл, держа шприц вертикально, иглой вверх.
- Замените длинную иглу на короткую для проведения подкожной инъекции.

Проведение 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 можно выбирать с помощью схемы на рисунке 1 (см. ниже). Они должны располагаться в следующих областях:

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

Места для инъекций необходимо чередовать, выбирая каждый раз новое место. Это позволит коже восстанавливаться, предотвратить попадание инфекции и развитие местных реакций. Схема, приведенная на рисунке 1, поможет правильно чередовать инъекции. Например, если первая инъекция была сделана в правую половину живота, то вторую сделайте в левую половину, третью – в правое бедро и т.д. Для удобства записывайте, куда и когда сделаны инъекции. Для этого также можно использовать таблицу на рисунке 1.

Внимание! Не делайте инъекцию в места, где ощущаются бугорки, припухлости, твердые узлы или 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.

Если Вам трудно дотянуться до какого-либо места, попросите помочь человека, который умеет делать инъекции.

Правила проведения подкожной инъекции без автоинъектора:

1. Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой и дождитесь, когда кожа высохнет.
2. Возьмите наполненный шприц на 2 мл с короткой иглой и снимите с иглы защитный колпачок.

3. Осторожно удалите пузырьки воздуха из шприца.
4. Соберите кожу в складку.
5. Резким уверенным движением введите иглу шприца прямо в приподнятый участок кожи под углом 90° на всю длину.
6. Медленно введите весь раствор, содержащийся в шприце (**не более 1,0 мл**), равномерно надавливая на поршень, и удалите иглу из кожи.
7. Прижмите к месту инъекции спиртовую салфетку и слегка помассируйте место инъекции салфеткой спиртовой.
8. Удалите использованные шприцы, иглы, флаконы и салфетки в контейнер для отработанных материалов.

Правила проведения подкожной инъекции с помощью автоинжектора:

1. Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой и дождитесь, когда кожа высохнет.
2. Возьмите наполненный шприц вместимостью 1 мл с короткой иглой и снимите с иглы защитный колпачок.
3. 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.

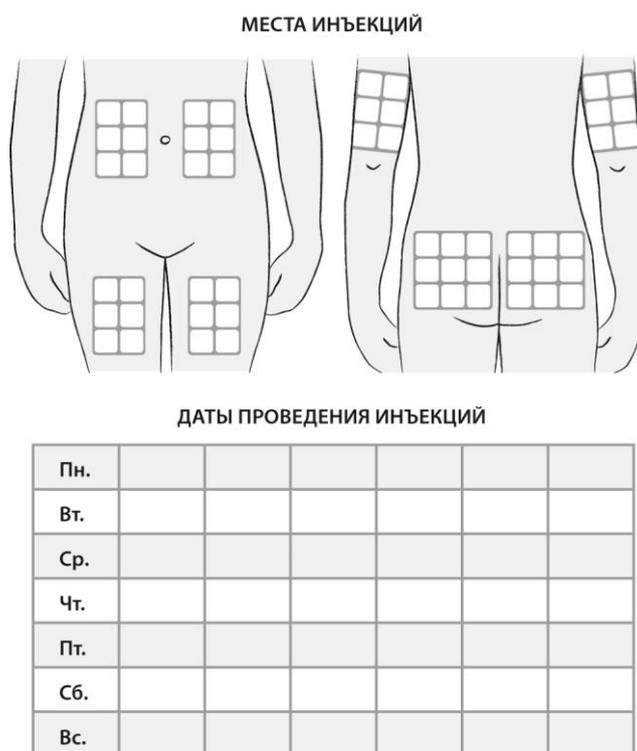


Рисунок 1

Побочные действия

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 Интербетин.

Рекомендуется проводить титрование дозы в начале лечения. Выраженность гриппоподобных симптомов можно ослабить, применяя нестероидные противовоспалительные препараты. Использование автоинжектора позволяет снизить частоту возникновения реакций в месте инъекции.

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 питания*³

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 сердца*⁵:

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^{7 4 5 6}, астения (слабость), комплекс гриппоподобных симптомов^{2 7 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.

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 процессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости не установлена, указано - частота неизвестна.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия.

Нечасто: тромбоцитопения.

Редко: тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром².

Нарушение со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактические реакции.

Частота неизвестна: синдром повышенной проницаемости капилляров на фоне существующей моноклональной гаммапатии¹.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Часто: гипотиреоз.

Редко: нарушения функции щитовидной железы, в том числе, гипертиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: увеличение массы тела, снижение массы тела.

Нечасто: повышение концентрации триглицеридов.

Редко: анорексия.

Нарушения психики:

Часто: спутанность сознания.

Нечасто: суицидальные попытки, эмоциональная лабильность.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: судороги.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: тахикардия.

Редко: кардиомиопатия¹.

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

Редко: бронхоспазм¹.

Частота неизвестна: легочная артериальная гипертензия³.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: повышение концентрации билирубина.

Нечасто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, гепатит.

Редко: нарушение функции печени (включая гепатит), печеночная недостаточность¹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: аллопеция, крапивница, зуд.

Нечасто: изменение цвета кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Очень часто: артралгии.

Частота неизвестна: лекарственная системная красная волчанка.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: нефротический синдром, гломерулосклероз^{1 2}.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: 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 Интербетин, с целью выявления соотношения пользы и риска.

Противопоказания

- Беременность.

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 12 лет (информация об эффективности и безопасности применения интерферона бета-1b у детей ограничена).

Лекарственные взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия препарата Интербетин 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 Интербетин одновременно с другими иммуномодуляторами, помимо кортикостероидов или АКТГ, не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Интерфероны снижают активность печеночных цитохром Р450-зависимых ферментов. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Интербетин 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 Интербетин 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 Интербетин наблюдалось развитие панкреатита, в большинстве случаев связанное с наличием гипертриглицеридемии.

Поражение нервной системы

Интербетин следует назначать с осторожностью у пациентов, имеющих депрессивные нарушения в анамнезе или в настоящее время, в частности предшествующие суицидальные мысли. Как известно, депрессия и суицидальные мысли с большей частотой встречаются в популяции больных рассеянным склерозом, в том числе на фоне лечения интерферонами. Пациентов, которым показано лечение Интербетином, следует информировать о том, что при лечении препаратом может быть появление депрессивных нарушений и суицидальных мыслей, о чем незамедлительно следует сообщить лечащему врачу. Пациенты с проявлениями депрессии должны находиться под тщательным наблюдением врача во время лечения Интербетином, и получать соответствующее лечение. При необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии у таких пациентов.

Следует с осторожностью назначать Бетаферон® пациентам с судорожными приступами в анамнезе и пациентам, получающим противоэпилептическое лечение, особенно когда эпилептические приступы недостаточно контролируются противоэпилептическими средствами.

Препарат содержит человеческий альбумин, и по этой причине существует потенциальный риск передачи вирусных заболеваний. 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 – в соответствии с клиническими показаниями.

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Интербетин, а также регулярно во время проведения лечения рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов и биохимического анализа крови, 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 на предмет 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 Интербетин 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 Интербетин необходимо осуществлять мониторинг функции 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 Интербетин с наблюдением за функцией печени.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

При назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность.

Нефротический синдром

Во время лечения препаратами бета-интерферона сообщалось о случаях развития нефротического синдрома в виде основных нефропатий, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз, липоидный нефроз, мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранозную гломерулопатию. Данные заболевания отмечались в разное время на протяжении лечения и могут появляться через несколько лет применения препаратов бета-интерферона.

Рекомендовано проводить регулярный мониторинг на выявление ранних признаков или симптомов, таких как отеки, протеинурия или нарушение функции почек, особенно у пациентов с высоким риском заболевания почек. Необходимо провести незамедлительное лечение нефротического синдрома, а также рассмотреть возможность прекращения лечения Интербетин.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Интербетин следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим заболевания сердца. У пациентов с серьезными заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или аритмии следует проводить мониторинг для выявления ухудшения состояния сердца, особенно в начале лечения Интербетин. Интербетин не обладает известным прямым кардиотоксическим действием, однако гриппоподобные симптомы,

обычно связанные с применением бета-интерферонов, могут вызвать стресс у пациентов, имеющих серьезные заболевания сердца.

В редких случаях сообщалось о развитии кардиомиопатии. Если предполагается, что развитие кардиомиопатии связано с применением препарата, то лечение препаратом Интербетин 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 Интербетин 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).

У пациентов, получавших препарат Интербетин, наблюдались случаи некроза в месте инъекции (см. раздел «Побочные действия»).

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 Интербетин.

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

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.

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 Интербетин существует возможность образования антител. В ряде контролируемых клинических исследованиях отбор образцов сыворотки осуществлялся каждые 3 месяца с целью мониторинга развития антител к интерферону бета-1b.

В различных контролируемых клинических исследованиях при ремиттирующем рассеянном склерозе и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе, у 23-41% пациентов отмечалось развитие нейтрализующей активности к интерферону бета-1b, что подтверждалось, по крайней мере, двумя последовательными положительными титрами.

У 43 - 55% данных пациентов отмечался переход в стабильный отрицательный статус (основано на двух последовательных отрицательных титрах) в течение последующего наблюдательного периода соответствующего исследования.

Развитие нейтрализующей активности в этих исследованиях связано со снижением клинической эффективности только в отношении обострений.

Полагают, что указанный эффект может отмечаться в большей степени у пациентов с более высокими уровнями титра нейтрализующей активности.

В исследовании пациентов с первыми клиническими проявлениями при подозрении на рассеянный склероз, нейтрализующая активность, измеренная каждые 6 месяцев, наблюдалась, по крайней мере, у 32% (89) пациентов, с самого начала получавших лечение интерфероном бета-1b. Из них у 60% (53) наблюдалось возвращение к отрицательному статусу, по данным последней оценки за 5-летний период. В пределах этого периода развитие нейтрализующей активности было связано со значимым увеличением новых активных очагов и объема T2 очага при проведении магнитно-резонансной томографии. Однако, это не было связано со снижением клинической эффективности (в отношении времени до перехода в достоверный рассеянный склероз, времени до подтвержденного прогрессирования симптоматики по шкале EDSS и частоты рецидивов).

С развитием нейтрализующей активности не связывалось появление каких-либо побочных реакций.

Решение о продолжении терапии Интербетинотом основывается с учетом всех аспектов статуса заболевания пациента, а не на статусе нейтрализующей активности отдельно.

Применение у детей

Официальных клинических испытаний или фармакокинетических исследований у детей и подростков не проводилось. Тем не менее, ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о том, что профиль безопасности у подростков от 12 до 16 лет при применении интерферона бета-1b 8.0 млн. МЕ подкожно через день сходен с профилем безопасности у взрослых. Нет информации об использовании интерферона бета-1b у детей в

возрасте до 12 лет. Интерферона бета-1b не должен использоваться в данной возрастной группе.

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 Интербетин при беременности противопоказано.

Женщинам репродуктивного возраста при лечении препаратом Интербетин 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.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны нервной системы 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.

Передозировка

Не выявлена.

Интерферон бета-1b вводился взрослым онкологическим пациентам в высоких дозах порядка 5500 мкг (176 млн. МЕ) внутривенно три раза в неделю без развития серьезных побочных эффектов, влияющих на жизненные функции.

Форма выпуска и упаковка

По 0.3 мг (9.6 млн. МЕ) препарата во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми лиофильными с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 1.2 мл растворителя во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми лиофильными с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон с препаратом и растворителем наклеивают этикетки самоклеящиеся.

По 5 флаконов с препаратом и растворителем помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной ячейковой упаковке с лиофилизатом и с растворителем в комплекте с расходными медицинскими материалами: 5 шприцами вместимостью 1 мл, 5 шприцами вместимостью 2 мл, 10 иглами длинными (для приготовления раствора), 5 иглами короткими (для подкожного введения), 10 салфетками спиртовыми и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Расходные медицинские материалы помещены в стерильную одноразовую упаковку из пленки поливинилхлоридной и бумаги ламинированной. Салфетка спиртовая упакована в многослойный материал, состоящий из фольги алюминиевой и пленки полиэтиленовой.

На стыки крышки и дна пачки с передней и задней гранями наклеивают немаркированные самоклеящиеся этикетки для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

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

Непосредственно перед применением препарата допускается его хранение в оригинальной упаковке при температуре не выше 15 °C – не более 15 суток, при температуре не выше 25 °C – не более 7 суток.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Препарата - 2 года, растворителя - 3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ТОО «Карагандинский Фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, 16

Тел./факс: (7212) 908051, e-mail: kphk@kphk.kz, сайт: www.kphk.kz.

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел./факс: (7212) 908051, e-mail: kphk@kphk.kz.

Сайт: www.kphk.kz

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел (7212)90-80-43, факс (7212)90-80-51, e-mail medinfo@kphk.kz

Сайт: www.kphk.kz