

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_г.  
№ \_\_\_\_\_

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### СинноВекс

#### Торговое название

СинноВекс

#### Международное непатентованное название

Интерферон бета

#### Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения,  
30 мкг (6млн. МЕ) в комплекте с растворителем и набором для введения

#### Состав

##### Один флакон содержит

*Активное вещество*

Интерферон бета-1а 30 мкг (6 млн. МЕ)

##### Вспомогательные вещества

Человеческий сывороточный 15

альбумин

Натрия хлорид 5.8

Натрия дигидрофосфат 5.7

Динатрия гидрофосфат 1.2

*Растворитель в шприце*

Вода для инъекций 1 мл

#### Описание

Лиофилизированная масса белого или бледно-желтого цвета; после растворения прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость.

*Растворитель:* прозрачная бесцветная жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммуномодуляторы. Иммуностимуляторы.

Интерфероны. Интерферон бета-1а

Код АТХ L03AB07

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

Фармакинетические параметры интерферона бета-1а изучались на основании определения противовирусной активности интерферона, которая ассоциировалась с повышением в плазме уровня b2-микροглобулина и неоптерина у здоровых волонтеров и пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (РС), получавших СинноВекс. После однократного внутримышечного введения СинноВекса пиковые уровни противовирусной активности достигались в плазме в период от 5 до 15 часов. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>) препарата у здоровых волонтеров равнялось от 9 до 15 ч, а у пациентов с РС в течение 12-16 ч. Период полувыведения составлял около 10 ч. Биодоступность препарата составляла примерно 40%.

### ***Фармакодинамика***

СинноВекс – биосимиляр, рекомбинантного интерферона бета-1а, который получают, применяя технологию рекомбинантной ДНК на клетках яичника китайского хомячка с встроенным геном интерферона бета человека. Активное вещество представляет собой гликозилированный полипептид, содержащий 166 аминокислот с молекулярной массой 22 500 Да. Последовательность аминокислот соответствует естественному человеческому интерферону бета.

Интерфероны представляют собой природные белки, производимые эукариотическими клетками в ответ на вирусную инфекцию и на воздействие иных биологических факторов. Интерфероны - это цитокины с противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действиями. Бета-интерферон в организме синтезируется различными видами клеток, включая фибробласты и макрофаги. Естественный бета-интерферон и препарат СинноВекс (интерферон бета-1а) существуют в гликозилированном виде и имеют в своем составе единственный комплексный углеводородный фрагмент, связанный с атомом N (азота). Гликозилирование белков влияет на их стабильность, активность, биораспределение и период полувыведения.

Биологические свойства СинноВекса определяются его способностью связываться со специфическими рецепторами на поверхности клеток человеческого организма и запускать сложный каскад межклеточных взаимодействий, приводящий к интерферон-обусловленной экспрессии многочисленных генных продуктов и маркеров, таких как основной комплекс гистосовместимости I класса, белок Mx, 2'/5'-олигоденилатсинтазу, b2-микροглобулин и неоптерин. Присутствие некоторых из данных соединений было выявлено в сыворотке и клеточных фракциях крови больных,

получавших СинноВекс. После внутримышечного введения одной дозы препарата содержание указанных соединений в сыворотке оставалось повышенным в течение как минимум 4-7 дней.

Интерферон бета-1а стимулирует активность супрессорных клеток, усиливает продукцию интерлейкина 10 и трансформирующего ростового фактора бета, оказывающих при рассеянном склерозе (РС) противовоспалительное и иммуносупрессорное действие.

Неизвестно, связан ли механизм действия интерферона бета-1а при лечении рассеянного склероза с запуском биологических взаимодействий, описанных выше, т.к. патофизиология рассеянного склероза изучена еще недостаточно.

Препарат СинноВекс достоверно уменьшает частоту обострений и скорость прогрессирования необратимых неврологических нарушений при ремиттирующем типе течения рассеянного склероза, замедляет прирост числа и площади очагового поражения мозга по данным магнитно-резонантной томографии (МРТ), прогрессирование нетрудоспособности и увеличивает интервал между рецидивами более чем на двухлетний период.

С целью сравнения эффективности и безопасности препаратов СинноВекс и Авонекс проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование с участием 60 пациентов с РС (29 пациентов получали СиноВекс и 31 пациент - Авонекс). В исследовании не выявлено статистически значимых различий по клиническим симптомам и общим параметрам МРТ при внутримышечном введении 30 мкг СинноВекса или Авонекса. Установлено, что общее количество больных, у которых было отмечено прогрессирование потери трудоспособности (определенное по таблице Каплана-Майера) к концу второго года, составляло 34% при назначении препарата Авонекс и 32% при применении препарата СинноВекс. На основании оценки неврологических поражений у пациентов с рассеянным склерозом выявлено снижение показателей EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale - расширенная шкала оценки степени инвалидизации). Прогрессирование потери трудоспособности измеряли как увеличение показателя потери трудоспособности (по шкале EDSS) на 1,0 балл, сохраняющееся в течение как минимум 6 месяцев. Было также установлено, что применение препарата СинноВекс приводило к снижению частоты рецидивов в течение года на 1/3.

Лечение может сопровождаться появлением антител к интерферону бета-1а, которые понижают активность *in vitro* (нейтрализующие антитела) и биологические эффекты (клиническую эффективность) *in vivo*. При продолжительности лечения 2 года препаратом СинноВекс антитела были обнаружены приблизительно у 2% больных.

### **Показания к применению**

- рецидивирующий рассеянный склероз (РС), характеризующийся как минимум двумя рецидивами на протяжении предшествующего трехлетнего периода при отсутствии признаков прогрессирования заболевания между рецидивами

- единичные случаи демиелинизации в результате активного воспалительного процесса, потребовавшего внутривенного введения кортикостероидов, при исключении альтернативных диагнозов и высокой вероятности диагностирования достоверного рассеянного склероза.

### **Способ применения и дозы**

Применение препарата следует начинать под руководством и наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза.

#### *Взрослые*

Рекомендованная доза препарата СинноВекс (интерферона бета-1а) при РРС составляет 30 мкг (6 млн МЕ), т.е. 1 мл растворенного препарата во флаконе, который вводится внутримышечно один раз в неделю. Инъекции препарата следует по возможности производить в одно и то же время и в один и тот же день недели. Место внутримышечной инъекции следует менять каждую неделю. Возможно выполнение инъекций самим пациентом по разрешению лечащего врача и после обучения методу внутримышечных инъекций.

Продолжительность курса терапии определяется индивидуально. После двух лет лечения больной должен пройти клиническое обследование и на индивидуальной основе лечащий врач может рекомендовать продолжить курс терапии. Следует прекратить лечение, если у больного развивается хронический прогрессирующий РС.

В начале лечения возможно введение половинной дозы один раз в неделю постепенно повышая ее до полной дозы 30 мкг.

Для достижения достаточной эффективности после начального периода лечения, необходимо довести дозу до 30 мкг один раз в неделю и в дальнейшем придерживаться этой дозы.

#### *Дети и подростки*

Данные о применении препарата в лечении детей до 18 лет отсутствуют, поэтому препарат СинноВекс не следует применять для данной популяции больных.

#### *Пожилые пациенты*

В клинических исследованиях не участвовало достаточного количества пациентов старше 65 лет, чтобы установить возможное различие реакции на лечение в этой возрастной группе по сравнению с более молодыми пациентами. Однако основываясь на клиренсе активного вещества, нет никаких оснований для коррекции дозы этого препарата для пожилых больных.

***Приведенные ниже рекомендации предназначены для тех, кто самостоятельно выполняет инъекцию препарата:***

- в каждую упаковку входят 4 лотка с одноразовыми дозами препарата в каждом лотке и 4 антисептических салфетки, пропитанных спиртом, в отдельных герметично запаянных пакетах. В каждый лоток входит флакон с лиофилизированным порошком СинноВекс, шприц с водой для инъекций 1 мл, игла для приготовления раствора и игла для проведения инъекции;
- препарат извлечь из холодильника и оставить при комнатной температуре

15-30°C примерно на 30 мин. Для нагрева растворителя не использовать внешние источники тепла, такие как горячая вода;

- после мытья рук выложить антисептическую салфетку и лоток с дозой на чистую поверхность. Осторожно вскрыть упаковку лотка и извлечь содержимое. Желательно дополнительно подготовить стерильную вату медицинскую, дезинфицирующий раствор (например, спирт этиловый 70%) и лейкопластырь бактерицидный;

- вскрыть упаковки шприца и иглы. Не удаляя защитного колпачка с иглы, надеть иглу на шприц, повернув ее на половину оборота;

- снять чехол с иглы, неворачая иглу, и вобрать воду для инъекций в шприц. Защитный колпачок оставить для дальнейшего использования. При попадании пузырьков воздуха в шприц осторожно избавиться от них, держа шприц вертикально вверх иглой и аккуратно поджимая поршень. Надеть защитный колпачок на иглу;

- снять крышку с флакона с препаратом. Протереть верхнюю часть флакона с препаратом спиртовой салфеткой;

- снять защитный колпачок с иглы, проткнуть иглой резиновую пробку флакона с препаратом. Направить иглу к боковой стенке флакона и медленно ввести растворитель (все содержимое шприца);

- оставляя на месте иглу и шприц, осторожно вращать содержимое флакона до тех пор, пока весь порошок не растворится. Не следует энергично встряхивать флакон, т.к. это приведет к пенообразованию. Если раствор замутнен или окрасился или в растворе видны твердые частички, флакон использовать не следует. Допустимо светло-желтое окрашивание раствора;

- перед забором раствора поршень полностью погрузить в шприц для удаления воздуха. Далее флакон поставить на рабочую поверхность под небольшим углом. Вся игла должна находиться во флаконе, причем конец иглы должен быть постоянно погружен в раствор. Медленно отобрать раствор в шприц до отметки 1 мл, находящейся на боковой поверхности шприца. Шприц с иглой извлечь из флакона. На иглу надеть защитный колпачок. Вращением отсоединить иглу от шприца. Не следует касаться выпускного отверстия шприца;

- вторая игла предназначена для введения раствора препарата СинноВекс. Она представляет собой стандартную иглу для внутримышечных инъекций. Так же, как описывалось выше, с поворотом надеть иглу на шприц. Снять пластиковый защитный колпачок с иглы и отложить его в сторону. Для удаления воздуха шприц перевернуть иглой вверх и осторожно постучать по нему так, чтобы пузырьки собрались вверху. Осторожно нажать на поршень так, чтобы удалить воздух, давая вылиться лишь небольшой капле раствора. Защитный чехол поставить на место и отложить шприц на время подготовки места инъекции;

- выбранное место для инъекции протереть спиртовой салфеткой. Снять пластиковый защитный чехол с иглы и ввести иглу через кожу в мышечную ткань. Инъекцию выполнять медленно, после чего иглу с шприцем извлечь. Место укола протереть спиртовой салфеткой и при необходимости заклеить

место инъекции пластырем;

- последующую инъекцию необходимо делать в другое место;  
- при возникновении обстоятельств, не позволяющих произвести инъекцию, когда раствор уже подготовлен, можно поместить его не более чем на 5.5-6 ч в холодильник при температуре 2-8°C, после чего, предварительно доведя температуру раствора до комнатной, сделать инъекцию по вышеописанной схеме.

Приготовленный раствор, сохраняющийся более 6 ч в холодильнике или оставленный при комнатной температуре более 30 мин, непригоден для дальнейшего применения.

### **Побочные действия**

Нижеприведенные побочные реакции распределены по частоте возникновения: очень часто (>1/10); часто (от 1/100 до 1/10); нечасто (1/1000 до 1/100); редко (от 1/10 000 до 1/1 000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценка невозможна).

#### *Очень часто*

- головная боль, гриппоподобный синдром: лихорадка, озноб, повышенная потливость, мышечная боль, слабость

#### *Часто*

- лимфоцитопения, лейкопения, нейтропения, снижение гематокрита, повышение содержания калия в крови, повышение содержания азота мочевины в крови

- мышечные спазмы, боль в шее, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, мышечная скованность, скелетно-мышечная ригидность

- гипестезия, депрессия, бессонница

- рвота, диарея, тошнота, анорексия

- сыпь, ушибы

- боль в месте инъекции, эритема в месте инъекции, гематома в месте инъекции, приливы к лицу

- астения, боль, усталость, недомогание, ночная потливость

#### *Нечасто*

- тромбоцитопения

- алопеция

- жжение в месте инъекции

- метроррагия, меноррагия

#### *Редко*

- одышка, ангионевротический отек, зуд, везикулярная сыпь, крапивница, анафилактическая реакция, анафилактический шок, реакция повышенной чувствительности (ангионевротический отек, одышка, крапивница, сыпь, зудящая сыпь), диспноэ

#### *Частота неизвестна*

- кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, пульсация, аритмия, тахикардия, обморок, гипертония, боль в груди, расширение сосудов,

- панцитопения, тромбоцитопения
- неврологические симптомы, головокружение, парестезия, судороги, мигрень
- обострение псориаза, системная красная волчанка
- мышечная слабость, артрит
- гипотиреоз
- местные реакции: в виде абсцесса, некроза тканей, кровотечение
- печеночная недостаточность, гепатит, аутоиммунный гепатит, отклонение параметров функциональной пробы печени от нормы
- суицидальные идеи, психоз, тревожность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность

### **Противопоказания**

- известная повышенная чувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону-бета, сывороточному альбумину человека или любому другому компоненту препарата
- тяжелая депрессия и/или появление суицидальных мыслей
- эпилепсия, плохо поддающаяся контролю традиционным лечением
- беременность и период лактации
- детский и подростковый период до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

Специальных исследований взаимодействия СинноВекса (интерферона бета-1а) с другими лекарственными средствами, в т.ч. с кортикостероидами или АКТГ (адрено-кортикотропный гормон), у людей не проводилось. Вместе с тем, опыт клинических испытаний показывает, что больные рассеянным склерозом могут во время обострения заболевания принимать СинноВекс совместно с кортикостероидами или АКТГ.

Известно, что интерфероны обладают способностью снижать активность ферментов, связанных с цитохромом P450 печени. В связи с этим следует проявлять осторожность при назначении СинноВекса одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома P450, например, с противосудорожными препаратами и антидепрессантами.

### **Особые указания**

Перед началом лечения следует информировать больных о возможных побочных эффектах, связанных с применением препарата.

#### *Депрессивные расстройства*

СинноВекс, как и другие интерфероны, не следует применять при лечении больных, страдающих депрессией или депрессивными расстройствами. Известно, что при применении интерферонов возможно возникновение депрессии и суицидальных мыслей, причем в группе лиц, страдающих рассеянным склерозом, частота таких явлений возрастает. Возникновение депрессивных состояний возможно в любое время лечения препаратом

СинноВекс. При возникновении любых признаков депрессии или суицидальных мыслей, больным, необходимо безотлагательно обращаться к лечащему врачу. За такими больными необходимо установить тщательное наблюдение в ходе лечения и при необходимости срочно применять соответствующие лечебные меры. В ряде случаев может возникнуть необходимость прекращения применения препарата.

#### *Судороги/эпилепсия*

Необходима осторожность при назначении СинноВекса больным, ранее страдавшим судорожными припадками. Если у больных, ранее не страдавших эпилепсией, в процессе лечения препаратом возникают эпилептоподобные припадки, следует установить этиологию припадков и назначить соответствующую противосудорожную терапию. Применение СинноВекса во время противосудорожной терапии следует отменить.

#### *Гриппоподобный синдром*

Перед приемом любого препарата одновременно с лечением препаратом СинноВекс необходимо проконсультироваться с врачом, особенно для устранения побочного действия препарата. Если врач рекомендует прием антипиретика-анальгетика при развитии гриппоподобного синдрома, необходимо тщательно выполнять рекомендацию; не следует повышать дозу антипиретика-анальгетика сверх рекомендованной.

При применении препарата СинноВекс следует тщательно контролировать состояние больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью, аритмией. Проявления гриппоподобного синдрома, обусловленного применением препарата, может оказать стрессовое воздействие на таких больных.

Следует проявлять осторожность при назначении Синновекса, а также вести тщательное наблюдение за больными, страдающим выраженной почечной и печеночной недостаточностью, а также при угнетении костномозгового кроветворения.

#### *Влияние на печень*

При применении интерферона-бета отмечено возникновение признаков нарушения функции печени, таких как повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови, развитие гепатитов, в т.ч. аутоиммунного, печеночной недостаточности. Однако неизвестно, является ли это следствием приема интерферона бета-1a или из-за приема других лекарств, которые обычно назначаются таким пациентам. Следует тщательно контролировать состояние больных на возможность развития признаков нарушения функции печени, особенно, если интерферон применяется совместно с другими гепатотоксичными препаратами.

#### *Влияние на лабораторные показатели крови*

При применении интерферонов возникают отклонения в лабораторных показателях, поэтому кроме обычных лабораторных анализов, проводимых больным РС, в ходе лечения рекомендовано выполнять подсчет форменных элементов крови (включая тромбоциты), определение лейкоцитарной



формулы и биохимический анализ крови (включая ферменты печени). Тем больным, у которых имеются признаки угнетения костного мозга, может потребоваться более тщательное исследование крови с определением клеточных элементов по фракциям и тромбоцитов.

#### *Иммуногенность*

При применении СинноВекса в сыворотке крови могут появиться интерферон-нейтрализующие антитела, которые могут снизить активность интерферона бета-1а, а следовательно, клиническую эффективность препарата. Согласно данным сравнительного клинического исследования и постмаркетингового наблюдения за пациентами, получавшими СинноВекс, антитела к интерферону бета-1а определялись в сыворотке крови у 1% пациентов спустя 12 и 18 месяцев лечения и примерно у 2% пациентов через 24 месяца терапии СинноВексом.

#### *Беременность и период лактации*

В связи с потенциальным риском развития побочных реакций, применение СинноВекса при беременности противопоказано. Имеются данные, свидетельствующие о возможности спонтанного аборта.

Женщины с сохраненной репродуктивной способностью должны использовать эффективные методы контрацепции. В случае возникновения беременности или планирования беременности в период лечения СинноВексом пациентку следует информировать о потенциальной опасности для плода и рассмотреть целесообразность отмены лечения. При этом у пациенток с высокой частотой рецидивов рассеянного склероза до начала лечения следует оценить соотношение риска развития тяжелых рецидивов из-за отмены СинноВекса в случае беременности и возможного повышения риска возникновения спонтанного аборта из-за его приема при беременности. В связи с потенциальным риском развития побочных реакций у грудного ребенка СинноВекс противопоказан к применению в период лактации.

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

Специальные исследования о влиянии на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не проводились. Развитие нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В период применения СинноВекса следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания.

#### **Передозировка**

При соблюдении рекомендаций врача при применении препарата в удобной однократной лекарственной форме передозировка маловероятна.

*Симптомы:* усиление побочных эффектов.

*Лечение:* госпитализация для врачебного наблюдения, проведение соответствующей симптоматической терапии.

**Форма выпуска и упаковка**

По 30.5 мг лиофилизата помещают в флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми. По 1 мл растворителя помещают в шприц. По 1 флакону, 1 шприцу с растворителем, и 2 иглы, в отдельных герметично запаянных пакетах упаковывают в контурную ячейковую упаковку. По 4 контурных ячейковых упаковок и 4 салфетки, пропитанных спиртом вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках, помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

Препарат - 2 года

Растворитель - 3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

СиннаЖен Ко.

Промышленный район Симин Дашт, 3-я площадь, 72, Карадж, И.Р. Иран

**Владелец регистрационного удостоверения**

СиннаЖен Ко., И.Р. Иран

***Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции, товара на территории Республики Казахстан***

ТОО «L- Фарма»

Республика Казахстан, Алматинская обл., Илийский р-он, п.Боралдай,

Промышленная зона, 71 разъезд, сооружение 60

Тел: +7(727)374-88-75

e-mail: lfarma@rambler.ru