

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
№ \_\_\_\_\_  
**Регистрационное удостоверение**  
№ \_\_\_\_\_

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БЕТФЕР®-1b**

**Состав:**

*действующее вещество:* interferon beta-1b;

1 ампула или флакон 0,3 мг (9 600 000 МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1b человека;  
1 мл приготовленного раствора содержит 0,25 мг (8 000 000 МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1b человека;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), альбумин человека;

*растворитель:* натрия хлорид 0,54 %.

**Лекарственная форма.** Лиофилизат для раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* лиофилизат от белого до бежевого цвета, свободный от чужеродных частиц.

**Фармакотерапевтическая группа.** Иммуностимуляторы. Интерфероны. Интерферон бета-1b. Код АТХ L03A B08.

**Фармакологические свойства.**

Имеет противовирусное и иммуномодулирующее действие. Активность интерферона бета-1b является видоспецифической. Механизмы действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе окончательно не установлены. 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 веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферона бета-1b. Интерферон бета-1b снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону гамма, усиливает их распад. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Применение препарата при рассеянном склерозе позволяет задержать дальнейшее прогрессирование заболевания и наступление инвалидности, в том числе тяжелой, сроком до 12 месяцев. Этот эффект наблюдается у пациентов как с обострениями заболевания, так и без них, а также с любой степенью инвалидизации. В исследовании принимали участие пациенты с оценкой до 5,5 балла по шкале EDSS. Как при ремитирующем, так и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе лечение препаратом снижает частоту и тяжесть обострений болезни, число госпитализаций и потребность в лечении стероидами, также удлиняет продолжительность ремиссии.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Рассеянный склероз с рецидивирующим ремитирующим типом течения, который характеризуется не менее, чем двумя обострениями на протяжении предыдущих 3 лет и отсутствием признаков его непрерывного прогрессирующего течения между рецидивами с новым или неполным восстановлением неврологического дефицита. Вторично-

прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, который характеризуется обострением или значительным ухудшением неврологических функций в течение последних трех лет.

### ***Противопоказания.***

Период беременности или кормления грудью. Реакции гиперчувствительности в анамнезе на природный или рекомбинантный интерферон-бета или человеческий альбумин. Тяжелые депрессивные состояния и/или суицидальные тенденции в анамнезе. Эпилепсия без должного терапевтического сопровождения. Заболевания печени в фазе декомпенсации.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Влияние препарата в дозе 8 000 000 МЕ через день на метаболизм лекарственных веществ у больных рассеянным склерозом не изучено. При лечении обострений болезни у пациентов, получавших препарат, переносимость кортикостероидов или препаратов адренокортикотропного гормона (АКТГ), которые применяли курсами до 28 дней, была хорошей. Применение препарата одновременно с другими иммуномодуляторами, помимо кортикостероидов или АКТГ, не изучалось.

Интерфероны снижают активность печеночных цитохром, Р450-зависимых ферментов у человека и животных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата в комбинации с медицинскими препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р450 (например, противоэпилептические средства). Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении с любыми препаратами, которые влияют на систему кроветворения.

### ***Особенности применения.***

Больных надо информировать о том, что побочными действиями интерферона бета-1b могут быть депрессия и суицидальные мысли, при появлении которых следует немедленно обратиться к врачу. В редких случаях эти состояния могут привести к попыткам самоубийства. При наличии депрессии и суицидальных мыслей следует немедленно прекратить лечение.

Пациентам с депрессией, лицам, в анамнезе которых есть указание на депрессию или судороги, а также больным, получающим противоэпилептические средства, препарат следует применять с осторожностью.

Интерферон бета-1b необходимо применять с осторожностью пациентам с заболеваниями сердца, в частности, больным с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA и больным с кардиомиопатиями. Если наблюдается связь между возникновением кардиомиопатии и применением интерферона бета-1b, препарат следует отменить.

До назначения препарата и на фоне лечения следует регулярно проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, а также определять активность АСТ, АЛТ и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. В случае повышения активности трансаминаз в сыворотке крови следует проводить тщательное наблюдение и обследование больного. Препарат необходимо отменить при значительном повышении активности печеночных ферментов или появлении симптомов гепатита. При отсутствии клинических признаков повреждения печени после нормализации активности печеночных ферментов можно попробовать восстановить терапию под тщательным контролем функции печени. Клинических данных о применении препарата у больных с нарушенной функцией печени или почек нет.

В единичных случаях наблюдался панкреатит, часто обусловленный гипертриглицеридемией.

В клинических исследованиях у 41 % больных с ремитирующим рассеянным склерозом отмечалось появление сывороточных нейтрализующих антител к интерферону бета-1b (два последовательных титры  $\geq 20$ ). В исследовании у больных с повторно прогрессирующим рассеянным склерозом появление нейтрализующих антител выявлено в 28 % случаев.

Влияние образования антител на клиническую эффективность интерферона бета-1b в настоящее время изучается. Имеющиеся результаты противоречивы и не позволяют сделать однозначный вывод. Признаков отрицательного влияния нейтрализующих антител на течение болезни при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе не обнаружено.

*In vitro* установлено, что нейтрализующие антитела против рекомбинантного интерферона бета-1b взаимодействуют также с природным бета интерфероном, хотя и меньше.

*In vivo* этот эффект не изучался, поэтому клиническое его значение неизвестно.

Сведения о больных, завершивших терапию интерфероном бета-1b, несмотря на появление нейтрализующих антител, немногочисленны и неубедительны.

У больных, получавших интерферон бета-1b, описаны случаи некроза в месте инъекции. С появлением множественных или больших очагов некроза лечение следует прекратить до их полного заживления. При наличии одного очага и отсутствии большого некроза лечение может быть продолжено.

Чтобы уменьшить риск развития некроза в месте инъекции, следует строго соблюдать правила асептики при выполнении инъекций, а также постоянно менять места инъекции.

Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с миелосупрессией, анемией или тромбоцитопенией.

Применение цитокинов больным с моноклональной гамопатией иногда сопровождалось системным повышением проницаемости капилляров с шокоподобными симптомами и летальным исходом.

Неизвестно, способен ли интерферон бета-1b вызывать повреждения плода при лечении женщин в период беременности и/или влиять на репродуктивную функцию человека. В контролируемых клинических исследованиях у больных рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта. При исследованиях у макаков репродуктивный эффект интерферона бета-1b оказывал эмбриотоксическое действие, а в более высоких дозах вызывал увеличение частоты аборт. Следовательно, интерферон бета-1b противопоказан в период беременности. Женщинам репродуктивного возраста при лечении этим препаратом следует использовать надежные методы контрацепции. В случае наступления беременности во время лечения или планирования беременности женщину следует информировать о потенциальном риске и рекомендовать прекращение лечения. Неизвестно, проникает ли интерферон бета-1b в грудное молоко. Учитывая потенциальную возможность развития серьезных нежелательных реакций на интерферон бета-1b у детей грудного возраста, необходимо прекратить кормление грудью или отменить препарат. Эффективность и безопасность применения интерферона бета-1b детям и подросткам до 18 лет не изучали, в связи с этим препарат не следует назначать пациентам данной возрастной группы.

Лекарственное средство содержит человеческий альбумин и может иметь потенциальный риск для передачи вирусных заболеваний, включая передачу болезни Крейтцфельда-Якоба. Пациентам с заболеванием щитовидной железы в анамнезе рекомендуется регулярно проверять функцию щитовидной железы, в других случаях – по клиническим показаниям. При лечении пациентов с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией (отдельно или в сочетании с другими расстройствами) может потребоваться более тщательный мониторинг развернутого анализа крови, включая дифференциальный анализ и определение количества тромбоцитов. У пациентов с нейтропенией возможно развитие лихорадки и инфекций.

С осторожностью применять пациентам с болезнями печени в анамнезе, клиническими признаками активного заболевания печени, злоупотреблении алкоголем. Лечение препаратом прекратить, если появляются желтуха или другие клинические симптомы дисфункции печени. При применении бета-интерферонов иногда сообщалось о поражении печени тяжелой степени, включая острую печеночную недостаточность.

Наиболее серьезные случаи часто наблюдались при одновременном применении других препаратов или веществ, ассоциируются с развитием гепатотоксичности или при наличии у пациента сопутствующих состояний или заболеваний (например, злокачественных опухолей с метастазами, тяжелых инфекционных заболеваний или сепсиса, алкогольной зависимости). С осторожностью применять пациентам с почечной недостаточностью, сердечной аритмией, ишемической болезнью сердца. Пациентам с заболеванием сердца следует мониторить их клиническое состояние в начале терапии. Симптомы гриппоподобного синдрома, связанного

с интерфероном, могут вызвать стресс для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Во время лечения препаратами бета интерферона сообщалось о случаях нефротического синдрома, которые были следствием различных нефропатий, включая коллапсирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз, нефропатию с минимальными изменениями, мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранозную нефропатию. Эти случаи возникали через разные промежутки времени во время лечения, даже через несколько лет после начала терапии. Во время лечения препаратом рекомендуется проведение регуляторного мониторинга ранних признаков и симптомов, таких как отек, протеинурия и нарушения функции почек, особенно у пациентов с высоким риском развития болезни почек. В случае развития нефротического синдрома необходимо немедленно начать соответствующее лечение с рассмотрением целесообразности прекращения лечения препаратом. Могут наблюдаться серьезные реакции гиперчувствительности (единичные, однако в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница). Препарат практически не содержит натрия.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Противопоказано.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.**

Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС), обусловленные применением интерферона бета-1b, у чувствительных лиц могут повлиять на способность к управлению транспортом и работе с потенциально опасными механизмами.

**Способ применения и дозы.**

8 000 000 МЕ интерферона бета-1b (1 мл приготовленного раствора) вводить подкожно, через день. Для получения раствора препарата в ампулу или флакон с Бетфером<sup>®</sup>-1b вводить 1,2 мл растворителя (0,54 % раствор натрия хлорида). Лиофилизат должен раствориться полностью без встряхивания; перед использованием следует осмотреть готовый раствор. При наличии частиц или изменения цвета раствор применять нельзя.

В настоящее время остается нерешенным вопрос продолжительности терапии интерфероном бета-1b. В контролируемом клиническом исследовании эффект лечения сохранялся в течение всех 3 лет наблюдений.

Срок лечения определяет врач в зависимости от течения болезни и индивидуальной реакции пациента.

**Дети.** Эффективность и безопасность применения интерферона бета-1b детям и подросткам до 18 лет не изучали, в связи с этим препарат не следует назначать пациентам данной возрастной группы.

**Передозировка.** Не установлено.

**Побочные реакции.**

*Гриппоподобные симптомы:* лихорадка, озноб, миалгия, общее недомогание, потливость, астения, головная боль, боль в суставах, боль в спине, конечностях, артралгия, миастения. *Со стороны пищеварительной системы:* запор, диарея, боль в животе, анорексия, увеличение/уменьшение массы тела, печеночная недостаточность. Возможны тошнота и рвота. В единичных случаях у больных с гипертриглицеридемией может возникнуть опасность развития панкреатита. При использовании препарата в рекомендованной дозе может наблюдаться повышение активности АСТ, АЛТ и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы; описаны случаи гепатита, вероятно, лекарственной этиологии.

*Со стороны ЦНС:* парестезии, головокружение, бессонница, мигрень, потеря координации. При лечении препаратом в некоторых случаях наблюдались депрессия, ощущение тревоги, эмоциональная лабильность, деперсонализация, судороги, суицидальные тенденции и спутанность сознания.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* вазодилатация, гипертензия, синдром повышенной проницаемости капилляров при моноклональной гаммопатии в анамнезе, развитие кардиомиопатии; боль за грудиной, тахикардия или пальпитация.

*Со стороны крови (лабораторных показателей):* возможны лейкопения, лимфопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения (в единичных случаях – выраженная). Увеличение уровня билирубина крови, гипогликемия.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения, конъюнктивит.

*Местные и кожные реакции:* зуд, сыпь, абсцесс в месте инъекции, крапивница, кожные расстройства, нарушения пигментации кожи, атрофия кожи в месте инъекции. Местные реакции в виде гиперемии, отеков, изменения цвета кожи, воспаления, боли, гиперчувствительности, некроза, лимфаденопатии.

*Системные проявления:* анафилактические реакции, инфекции. Могут возникнуть тяжелые реакции гиперчувствительности (редко наблюдаются такие реакции, как бронхоспазм, анафилаксия).

*Со стороны дыхательной системы:* инфекции верхних дыхательных путей, кашель, диспноэ, боль в груди. Описаны отдельные случаи одышки после инъекций препарата.

*Со стороны мочеполовой системы:* задержка/недержание мочи, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, дисменорея, метроррагия, меноррагия, импотенция, периферические отеки. У женщин, не достигших менопаузы, могут возникнуть нарушения менструального цикла.

*Со стороны органов слуха:* боль в ушах, синусит.

*Эндокринные нарушения:* редко на фоне лечения препаратом отмечались нарушения функции щитовидной железы (гипертиреоз, а также гипотиреоз).

*Другие нарушения:* при лечении препаратом в некоторых случаях наблюдались гипокальциемия и гиперурикемия, иногда – гипертриглицеридемия. Известны случаи повышения мышечного тонуса. Редко наблюдается алопеция. Обычно при продолжении лечения частота реакций в месте введения препарата снижается.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения приготовленного раствора – до 3 часов при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** Лиофилизат по 0,3 мг (9 600 000 МЕ) в ампулах или флаконах. По 2 мл растворителя (натрия хлорид 0,54 % раствор) в ампулах або флаконах.

По 10 ампул или флаконов препарата и 10 ампул или флаконов растворителя в пачке с гофрированной вкладкой или полимерным вкладышем из пленки поливинилхлоридной.

По 5 флаконов препарата и 5 ампул растворителя в блистере. По 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «БИОФАРМА».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**  
Украина, 03680, м. Киев, ул. Н. Амосова, 9.

**Дата последнего пересмотра.**