

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказом Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
от \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_  
**Сертификат государственной**  
**регистрации**

№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по применению медицинского иммунобиологического препарата**  
**БЕТФЕР 1a ПЛЮС**  
**BETFER 1a PLUS**

**Общая характеристика**

*международное непатентованное название:* interferon beta-1a;

*основные свойства:* белый или слегка кремового цвета порошок, не содержит посторонних твердых частиц.

**Качественный и количественный состав:**

*действующее вещество:* 1 флакон содержит 30 мкг (6 000 000 МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1а человека.

*вспомогательные вещества:* альбумин человеческий 20 % - 15 мг, динатрия гидрофосфат гептагидрат – 5,7 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат – 1,2 мг, натрия хлорид – 5,8 мг.

*растворитель:* вода для инъекций стерильная.

**Форма выпуска.** Порошок для раствора для инъекций.

**Код АТС.** L03A B07. Иммуностимуляторы. Интерфероны. Интерферон бета-1а

**Иммунологические и биологические свойства**

*Фармакодинамика.* Интерфероны являются естественными белками, которые продуцируются эукариотическими клетками в ответ на вирусную инфекцию и действие других биологических факторов. Интерфероны – это цитокины, которые являются медиаторами противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей системы организма.

Бета-интерферон синтезируется различными видами клеток, включая фибробласты и макрофаги. Натуральный интерферон и препарат БЕТФЕР 1а ПЛЮС (интерферон бета-1а) существуют в гликозилированном состоянии и имеют в своем составе единственный комплексный углеводородный фрагмент, связанный с атомом N. Гликозилирование белков влияет на их стабильность, активность, распределение и период полувыведения.

Биологические свойства препарата БЕТФЕР 1а ПЛЮС определяются способностью интерферона бета-1а связываться со специфическими рецепторами на поверхности клеток. В результате этого связывания запускается сложный каскад межклеточных взаимодействий, что приводит к интерферон-обусловленной экспрессии многочисленных генных продуктов и маркеров, к которым относятся основной комплекс гистосовместимости I класса, белок Mx, 2 ' / 5'-олигоденилатсинтетаза,  $\beta_2$ -микроглобулин и неоптерин .

Взаимосвязь механизма действия препарата БЕТФЕР 1а ПЛЮС при лечении рассеянного склероза с запуском биологических взаимодействий, описанных выше, неизвестен, поскольку недостаточно изучена патофизиология рассеянного склероза.

**Фармакокинетика.** Фармакокинетические характеристики *интерферона бета-1а* исследовались по результатам измерений антивирусной активности интерферона. После однократного введения *интерферона бета-1а* пиковых уровней антивирусной активности достигает в период от 5 до 15 часов. Период полувыведения составляет около 10 часов. Биодоступность составляет около 40%. Биодоступность при внутримышечном введении *интерферона бета-1а* в три раза выше, чем при подкожном введении.

### **Показания к применению**

- Рецидивирующий множественный (рассеянный) склероз, который характеризуется не менее чем двумя рецидивами на протяжении предыдущих трех лет и отсутствием признаков его непрерывного прогрессирующего течения между рецидивами.
- В случае демиелинизации в результате активного воспалительного процесса, который нуждался во внутривенном введении кортикостероидов, за исключением иного, чем рассеянный склероз, диагноза, а также при наличии высокой степени риска развития клинически выраженного множественного склероза.

### **Способ применения и дозы.**

Начало терапии препаратом проводят под наблюдением врача, имеющего опыт лечения подобных заболеваний.

*Взрослые.* Рекомендуемая доза составляет 30 мкг (1 мл готового раствора) один раз в неделю.

Препарат вводится внутримышечно.

Увеличение терапевтического эффекта при введении препарата в увеличенных дозах (60 мкг) один раз в неделю не подтверждено.

Место внутримышечного введения препарата необходимо менять каждую неделю.

Перед введением препарата и в течение 24 часов после введения пациентам рекомендуется применять анальгетик-антипиретик для снижения проявлений гриппоподобного симптома, обусловленного введением препарата БЕТФЕР 1а ПЛЮС. Данные симптомы обычно наблюдаются в течении первых месяцев терапии.

Продолжительность курса лечения достоверно не установлена и определяется индивидуально.

После 2-х лет лечения пациент должен пройти клиническое обследование и продолжать курс терапии по индивидуальному назначению врача.

Следует прекратить терапию в случае развития хронического прогрессирующего рассеянного склероза.

По возможности инъекции рекомендуется проводить в одно и то же время и день недели.

Не допускается использование другого растворителя.

После приготовления проводят проверку внешнего вида восстановленного раствора. Препарат не подлежит использованию в случае возникновения нерастворимого осадка или изменения цвета (допускается слабо-желтая окраска).

После приготовления восстановленный раствор сразу вводят внутримышечно шприцем (1 мл).

Если пациенту введена не полная доза - остатки препарата необходимо уничтожить.

**Побочное действие.** Наиболее частым проявлением побочной реакции интерферонов является гриппоподобный синдром. *Симптомы:* миалгия, лихорадка, озноб, повышенная потливость, астения, головная боль и тошнота. Эти симптомы обычно более выражены в начале лечения, их частота уменьшается при продлении терапии препаратом.

Для облегчения указанных симптомов рекомендуется назначить анальгетик-антипиретик, который следует принимать до введения препарата и дополнительно через 24 часа после каждой инъекции.

В период лечения возможно возникновение неврологических симптомов, напоминающих обострение множественного склероза: эпизоды мышечных спазмов и/или мышечной слабости, ограничивающих возможность произвольных движений. Эти эпизоды временно связаны с инъекциями и могут повторяться при последующих введениях. В некоторых случаях они могут сопровождаться гриппоподобными симптомами.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $1/10\ 000$ ), неизвестно (частота не определена по данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Неизвестно: панцитопения, тромбоцитопения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Часто: ощущение жара.

Неизвестно: вазодилатация, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, пальпитация, аритмия, тахикардия.

*Со стороны нервной системы.*

Очень часто: головная боль<sup>2</sup>, депрессия, инсомния.

Часто: мышечные спазмы, эмоциональная лабильность.

Неизвестно: невротические симптомы, синкопе<sup>3</sup>, артериальная гипертензия, головокружение, парестезии, конвульсии, мигрень, суицидальные тенденции, психоз, беспокойство, эмоциональная лабильность.

*Со стороны дыхательной системы.*

Часто: ринорея.

Редко: диспноэ.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Часто: рвота, диарея, тошнота<sup>2</sup>.

*Со стороны кожи.*

Часто: сыпь, потливость, реакции в месте введения.

Нечасто: алопеция.

Неизвестно: ангионевротический отек, зуд, пузырьчатая сыпь, крапивница, обострение псориаза, абсцесс в месте введения<sup>1</sup>.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата.*

Часто: мышечные судороги, боль в шее и спине, миалгия<sup>2</sup>, артралгия, болевые ощущения в конечностях, ригидность мышц.

Неизвестно: системная красная волчанка, боль в мышцах, артриты.

*Со стороны эндокринной системы.*

Неизвестно: гипотиреоз, гипертиреоз.

*Нарушение метаболизма.*

Неизвестно: анорексия.

*Со стороны иммунной системы.*

Неизвестно: анафилактические реакции, анафилактический шок, реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, затрудненное дыхание, крапивница, сыпь, зуд).

*Со стороны печени.*

Неизвестно: печеночная недостаточность, гепатит, аутоиммунный гепатит.

*Со стороны репродуктивной системы.*

Редко маточные кровотечения, меноррагия.

*Общие расстройства.*

Очень часто: гриппоподобные симптомы, повышение температуры<sup>2</sup>, озноб<sup>2</sup>, повышенное потоотделение<sup>2</sup>.

Часто: боль/эритема/кровоподтек в месте введения инъекции, слабость<sup>2</sup>, утомляемость<sup>2</sup>, недомогание, повышенная ночная потливость.

Нечасто: ощущение жжения в месте введения.

Неизвестно: реакции воспаления/некроза/кровоточивости в месте введения инъекции, боль в шее.

*Изменения лабораторных показателей:*

Часто: снижение гематокрита, количества лимфоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов в крови, повышение уровня калия, азота мочевины в крови.

Нечасто: снижение количества тромбоцитов крови.

Неизвестно: увеличение или уменьшение массы тела, колебания показателей печеночных ферментов.

*Примечание.*

<sup>1</sup>Реакции в месте введения препарата, в т.ч. болевые ощущения, воспаление, очень редко - абсцессы или панникулит, требующие хирургического вмешательства.

<sup>2</sup>Частота проявлений в начале лечения более высока.

<sup>3</sup>После введения препарата возможен обморок, обычно однократно в начале лечения и не повторяется при последующих введениях препарата.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, сывороточному альбумину человека или другим компонентам препарата, период беременности, пациенты с тяжелой депрессией и/или суицидальными тенденциями.

**Передозировка.** Случаи передозировки неизвестны. В случае передозировки необходимо обратиться к врачу для наблюдения и своевременного проведения симптоматической терапии.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** В связи с ограниченными данными и потенциальным риском развития побочных реакций, включая повышенный риск выкидыша, противопоказано начинать терапию препаратом.

При высокой частоте рецидивов до начала терапии риск тяжелого обострения в случае беременности увеличивается. В данных случаях необходимо оценить риск обострения болезни и вероятного выкидыша.

Данных о проникновении препарата в грудное молоко нет. В связи с развитием побочных реакций у новорожденного необходимо прекратить кормление грудью или применения препарата.

**Дети.** Официальные клинические данные о применении препарата у детей отсутствуют. Есть отдельные данные относительно применения препарата у детей в возрасте от 12 до 16 лет в дозе 30 мкг в неделю. Данных о применении БЕТФЕР-1а ПЛЮС детям до 12 лет отсутствуют, поэтому им не следует назначать этот препарат.

**Особенности применения.** БЕТФЕР 1а ПЛЮС необходимо с осторожностью применять пациентам с депрессией или депрессивными расстройствами в анамнезе. Известно, что при применении интерферонов возможно возникновение депрессивного состояния и появление суицидальных мыслей, у пациентов с рассеянным склерозом частота этих явлений возрастает. Пациентов необходимо об этом предупредить и при возникновении любых проявлений депрессии и/или суицидальных мыслей немедленно обратиться к врачу. За такими больными необходимо установить тщательное наблюдение в ходе лечения и при необходимости применять соответствующие лечебные мероприятия. В ряде случаев может возникнуть необходимость прекратить прием препарата БЕТФЕР 1а ПЛЮС.

Следует с осторожностью применять препарат больным, у которых ранее наблюдались судорожные припадки и больным, принимающим противосудорожные препараты, особенно в случаях, когда их прием не обеспечивает должного контроля заболевания.

Пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, а также в случаях выраженного угнетения кроветворения в костном мозге необходимо с осторожностью и под наблюдением врача применять препарат.

При применении интерферона бета у некоторых пациентов отмечено нарушение функции печени в виде повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, гепатита, аутоиммунного гепатита, печеночной недостаточности. Необходимо тщательно контролировать состояние больных относительно возникновения признаков нарушения функции печени, особенно при совместном применении с гепатотоксическими препаратами. Возможность усиления действия при совместном приеме с другими лекарственными средствами и продуктами с гепатотоксическим действием (например, алкоголь) не исследовалась.

Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или аритмия, необходимо тщательно контролировать клинические лабораторные показатели и следить за течением заболевания во время терапии БЕТФЕР 1а ПЛЮС. Проявления гриппоподобного симптома, обусловленного применением препарата, может привести к стрессовому состоянию у таких больных.

При применении интерферонов возникают отклонения лабораторных показателей, поэтому кроме лабораторных анализов, которые проводят больным с рассеянным склерозом, в ходе лечения рекомендуется контролировать состояние периферической крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу, а также биохимический анализ функции печени, включая печеночные ферменты. Больные с признаками угнетения костного мозга могут потребовать более тщательного исследования крови.

При длительном (более 12 месяцев) применении препарата БЕТФЕР 1а ПЛЮС в 5-8% пациентов в сыворотке крови могут появляться антитела, которые снижают активность интерферона бета-1а, а значит - уменьшают клиническую эффективность препарата.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** Влияние БЕТФЕР 1а ПЛЮС на скорость при управлении автотранспортом и работе с механизмами не исследовалось. Некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

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

Известно, что интерфероны обладают свойством снижать активность ферментов системы цитохрома P450. В связи с этим, необходимо с осторожностью применять БЕТФЕР 1а ПЛЮС с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома P450, например противосудорожные средства и антидепрессанты.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

**Упаковка.** По 30 мкг (6 000 000 МЕ) препарата во флаконе в комплекте с растворителем: вода для инъекций по 1 мл в ампулах. По одному или по четыре комплекта в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Биофарма», Украина.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9.

Украина, 09100, Киевская область, г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37

В случае побочного действия (осложнения) после применения МИБП необходимо направить срочное сообщение в:

Управление лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины (01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7, тел: (044) 253-61-94);

Государственное предприятие "Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины" (03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, тел. (044) 393-75-86) и по адресу предприятия-производителя.