

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное удостоверение
№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БЕТФЕР®-1а

Состав:

действующее вещество: Interferon beta-1a;

1 ампула (флакон) содержит 6 000 000 МЕ (22 мкг) или 12 000 000 МЕ (44 мкг), или 1 шприц содержит 12 000 000 МЕ (44 мкг) рекомбинантного интерферона бета-1а человека;

вспомогательные вещества: манит (Е 421), альбумин человека, натрия ацетат, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная желтоватая слегка опалесцирующая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Иммуностимуляторы. Интерфероны. Интерферон бета-1а. Код АТХ L03A B07.

Фармакологические свойства.

Интерфероны являются группой эндогенных гликопротеинов, которым присущи иммуномодулирующие, противовирусные и антипролиферативные свойства. Рекомбинантный интерферон бета-1а представляет собой аминокислотную последовательность, идентичную природному человеческому интерферону бета, которую получают с использованием клеток млекопитающих (яичники китайского хомяка). Безопасность и эффективность интерферона бета-1а оценивали у больных с рецидивирующим рассеянным склерозом при введении в дозе 12 000 000 МЕ 3 раза в неделю. Интерферон бета-1а в дозе 12 000 000 МЕ снижал частоту (примерно на 30 % в течение 2 лет) и тяжесть рецидивов заболевания. За 4 года снижение средней частоты обострений составило 22 % у больных, получавших лечение по сравнению с пациентами, которые в течение 2 лет получали плацебо, а последующие 2 года по 6 000 000 МЕ или 12 000 000 МЕ интерферона бета-1а.

Механизм действия интерферона бета-1а при рассеянном склерозе изучен еще не в полном объеме. Известно, что интерферон бета-1а способствует ограничению повреждений центральной нервной системы (ЦНС), лежащих в основе заболевания. Концентрации интерферона бета после подкожного и внутримышечного введения равноценны. После однократного введения в дозе 60 мкг максимальная концентрация при определении иммунологическим методом составляет около 6-10 МЕ/мл и достигается в среднем через 3 часа после введения. После 4-кратного подкожного введения в той же дозе с интервалом 48 часов наблюдалась умеренная кумуляция (AUC увеличивалась примерно в 2,5 раза). Фармакодинамика не зависит от пути введения. После однократной инъекции в пределах 24 часов повышаются внутриклеточная и сывороточная активность 2-5А синтетазы и уровни бета-2 микроглобулина и неоптерина в сыворотке крови, которые постепенно снижаются в течение двух дней. Внутримышечное и подкожное введение вызывает одинаковые реакции. После 4-кратного подкожного введения с интервалом 48 часов указанные биологические

эффекты сохраняются, признаки толерантности не развиваются. Интерферон бета-1a метаболизируется в организме и выводится с желчью и мочой.

Клинические характеристики.

Показания.

Рассеянный склероз с рецидивирующим ремитирующим типом течения, который характеризуется не менее чем двумя обострениями в течение предыдущих 3 лет с отсутствием признаков его непрерывного прогрессирующего течения между рецидивами.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета, сывороточному альбумину человека или другим компонентам препарата, период беременности или кормления грудью, тяжелая депрессия, суицидальные тенденции, эпилепсия при отсутствии эффективной адекватной терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении интерферона бета-1a с препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс и клиренс которых значительно зависит от цитохрома P450, например, противоэпилептическими препаратами и антидепрессантами. Применение препарата вместе с кортикостероидами или препаратами адренокортикотропного гормона (АКТГ) не изучали, однако результаты клинических исследований свидетельствуют, что больные рассеянным склерозом могут во время рецидивов заболевания получать препарат в сочетании с ГКС или АКТГ. Несовместим с миелосупрессивными препаратами.

Особенности применения.

Больных надо информировать о том, что побочными действиями интерферона бета-1a могут быть депрессия и суицидальные мысли, при появлении которых следует немедленно обратиться к врачу. В единичных случаях эти состояния могут привести к попыткам самоубийства. Больные с проявлениями депрессии должны находиться под наблюдением, им следует проводить соответствующую терапию. При необходимости терапию следует прекратить.

Пациентам с заболеванием сердца, например ишемическая болезнь сердца или стенокардия, мониторить следует клиническое состояние в начале терапии. Симптомы гриппоподобного синдрома, связанного с интерфероном бета-1a, могут вызвать стресс для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

До назначения препарата и на фоне лечения следует регулярно определять активность АСТ, АЛТ и γ -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 больным с нарушенной функцией печени или почек нет. 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 следует начинать лечение препаратом пациентов с серьезными заболеваниями печени в анамнезе, с клинически подтвержденными острыми печеночными заболеваниями и при подтверждении чрезмерного употребления алкоголя или повышения сывороточных уровней АЛТ (более чем в 2,5 раза по сравнению с ВГН). Лечение препаратом следует прекратить в случае развития желтухи или других клинических симптомов печеночных расстройств.

Препарат может вызвать серьезные повреждения печени, включая острую печеночную недостаточность.

Во время лечения препаратами интерферона бета 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 возникли через разные промежутки времени во время лечения, даже через несколько лет после начала терапии.

Во время лечения препаратом рекомендуется проведение регулярного мониторинга ранних признаков и симптомов, таких как отек, протеинурия и нарушения функций 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. С осторожностью применять пациентам с почечной недостаточностью, а также с тяжелой миелосупрессией.

Пациентам с заболеванием щитовидной железы в анамнезе рекомендуется регулярно проверять функцию щитовидной железы, в других случаях – по клиническим показаниям.

Существуют лишь единичные данные о безопасности и эффективности применения препарата неамбулаторным пациентам с рассеянным склерозом. Применение препарата не изучалось у пациентов с первично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, поэтому его не следует применять для лечения таких пациентов.

Могут наблюдаться серьезные реакции гиперчувствительности (единичные, однако в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница).

Есть сообщения о случаях развития тромботической микроангиопатии, что проявлялась в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолико-уремического синдрома (ГУС), причем некоторые из этих случаев имели летальный исход. Поэтому во время лечения рекомендуется внимательно следить за появлением ранних симптомов этих патологий, а именно – за развитием гипертензии и тромбоцитопении, а также за поражением функции почек. В случае развития ТТП или ГУС нужно немедленно начать их лечение и прекратить применение препарата.

Следует проявлять осторожность при лечении больных, у которых ранее наблюдались судорожные приступы. Если эпилептические приступы впервые появились во время лечения препаратом, нужно выяснить их этиологию и назначить противосудорожную терапию, прежде чем возобновить лечение интерфероном бета-1а.

Во время применения препарата в месте инъекций может возникнуть некроз. Для снижения риска его развития следует каждый раз менять место инъекции и тщательно соблюдать правила асептики. Процедуру введения препарата самими больными необходимо периодически контролировать, особенно, если развиваются местные реакции. При множественных кожных повреждениях применение препарата следует прекратить до их заживления. Пациенты, имеющие единичные повреждения, могут продолжать лечение при условии, что размер некроза незначительный.

Больных следует предупредить о способности интерферона бета вызывать аборт. Во время лечения необходима тщательная контрацепция.

Во время лечения рекомендуется определять количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, лейкоцитарную формулу, биохимические показатели, в частности функциональные печеночные тесты на 1-ом, 3-ем и 6-ом месяце лечения. В начале лечения препаратом в дозе 12 млн МЕ эти исследования нужно проводить чаще.

У пациентов, которые применяют бета интерфероны, возможно образование нейтрализующих антител. Клиническое значение их не установлено. Если наблюдается недостаточно хороший терапевтический ответ на введение Бетферу®-1а и у пациента определяются антитела, врач должен пересмотреть целесообразность продолжения терапии.

Препарат практически не содержит натрия.

Опыт применения Бетферу®-1а детям до 16 лет с рассеянным склерозом отсутствует, поэтому Бетферу®-1а не стоит применять для лечения больных этой возрастной категории.

Применение в период беременности или кормления грудью. Противопоказано.

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

Некоторые неблагоприятные эффекты со стороны ЦНС, обусловленные применением интерферона бета-1а, могут влиять на способность пациентов к управлению транспортными средствами и работы с потенциально опасными механизмами.

Способ применения и дозы.

12 000 000 МЕ (44 мкг) – подкожно 3 раза в неделю. Больным, которые плохо переносят препарат в этой дозе, следует назначать Бетфер®-1а 6 000 000 (22 мкг) МЕ подкожно 3 раза в неделю. Лечение начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза. Препарат вводить в одно и то же время, желателно вечером в определенные дни недели.

В начале лечения препаратом для снижения неблагоприятных побочных эффектов рекомендуется назначать 2 400 000 МЕ (8,8 мкг) в течение первых 2 недель лечения, в течение 3-4-й недели по 6 000 000 МЕ (22 мкг), а начиная с 5-й недели и далее – по 12 000 000 МЕ (44 мкг). Не установлено, как долго следует применять препарат. Рекомендуется оценивать состояние больного не менее одного раза в 2 года в течение 4 лет от начала лечения. Решение о продолжении лечения должен принимать врач в каждом конкретном случае.

Перед введением препарата и в течение следующих 24 часов после его введения пациентам рекомендуется применять анальгетик-антипиретик для снижения активности гриппоподобного симптома, обусловленного введением препарата. Данные симптомы обычно наблюдаются в течение первых месяцев терапии.

Пациенты пожилого возраста по результатам показателей выведения препарата не требуют корректировки доз. Однако во время клинических испытаний в достаточном количестве пациентов старше 65 лет определение отличий реакций сравнительно с молодыми пациентами не проводилось.

Дети. Эффективность и безопасность применения детям не изучали, в связи с этим препарат не следует назначать пациентам данной возрастной группы.

Передозировка.

Случаи передозировки не описаны.

Побочные реакции.

Гриппоподобные симптомы: головная боль, тошнота, мышечные боли, боли в суставах, боль в спине, конечностях, артралгии, миастения, повышенная потливость, лихорадка, озноб, общая слабость.

Со стороны пищеварительной системы: запор, диарея, рвота, потеря аппетита, боль в животе, анорексия, увеличение/уменьшение массы тела, гепатит с или без желтухи, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит, интерферони-бета потенциально могут вызывать серьезные поражения печени. Механизм развития этой редкой дисфункции, сопровождающейся клиническими проявлениями, пока еще не изучена. Большинство случаев тяжелого поражения печени наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения. Специфические факторы риска развития этого состояния не установлены. В случае развития желтухи или других клинических проявлений расстройств функций печени лечение препаратом следует прекратить.

Со стороны ЦНС: временные неврологические симптомы (такие как гипестезия, мышечный спазм, парестезии, трудности с передвижением, мышечно-скелетная скованность), которые могут быть похожи на обострение рассеянного склероза, головокружение, беспокойство, бессонница, мигрень, нарушение координации, головокружение, чувство тревоги, в отдельных случаях – депрессия, суицидальные тенденции, деперсонализация, судорожные приступы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: вазодилатация, аритмии, гипертензия, синдром повышенной проницаемости капилляров при моноклональной гаммопатии в анамнезе, сильное сердцебиение.

Со стороны крови (лабораторных показателей): возможны нейтропения, анемия, тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую, тромбоцитопеническую пурпуру, панцитопения, тромбозомболические осложнения. Повышенное образование аутоантител.

Увеличение уровня билирубина крови, гипогликемия. Возможны реакции гиперчувствительности, изменения показателей лабораторных исследований (лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение АсАТ, АлАТ, γ -глутамилтрансферазы и ЩФ). Эти изменения обычно выражены незначительно, имеют обратный и бессимптомный характер.

Со стороны органов зрения: ретинальные сосудистые нарушения (например, ретинопатия, «ватные» пятна на сетчатке и обструкция ретинальной артерии или вены), нарушение зрения, конъюнктивит.

Местные и кожные реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема и кожные реакции, похожие на полиморфную экссудативную эритему, синдром Стивенса Джонсона, воспаление в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции, воспаление подкожно-жировой ткани в месте инъекции, нарушение пигментации кожи, атрофия кожи в месте инъекции, эритематозная или макулопапулезная сыпь, гиперемия кожи.

Реакции в месте инъекции: покраснение, припухлость, затвердение, бледность кожи, болезненность, очень редко – некроз в месте инъекций, который, как правило, не требует отмены препарата и дополнительного лечения.

Системные проявления: анафилактические реакции, медикаментозная красная волчанка, инфекции, синдром Стивенса Джонсона.

Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, кашель, диспноэ, боль в груди.

Со стороны мочеполовой системы: гемолитический уремический синдром, нефротический склероз, гломерулосклероз, меноррагии, метроррагии, задержка/недержание мочи, протеинурия, императивные позывы к мочеиспусканию, дисменорея, импотенция, периферические отеки.

Со стороны органов слуха: боль в ушах, синусит.

Эндокринные нарушения: могут наблюдаться нарушения функций щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз).

Другие нарушения: редко наблюдается алопеция.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 6 000 000 МЕ или 12 000 000 МЕ в ампуле. По 5 или 10 ампул в пачке с гофрированной вкладкой или с полимерным вкладышем из пленки поливинилхлоридной для размещения и фиксации ампул.

По 6 000 000 МЕ или 12 000 000 МЕ во флаконе. По 5 или 10 флаконов в пачке с полимерным вкладышем из пленки поливинилхлоридной для размещения и фиксации флаконов.

По 12 000 000 МЕ в шприце. По 5 шприцов в блистере с пленки ПВХ, который покрывается пленкой ПЕТ. По 2 блистера со шприцами в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «БИОФАРМА».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра.