

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Интерферон бета-1b

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Интерферон бета-1b

Международное непатентованное или группировочное название: интерферон бета-1b

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав:

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: интерферон бета-1b человеческий рекомбинантный (рЧИФН-бета) – 16 млн МЕ*вспомогательные вещества:* натрия ацетата тригидрат – 0,408 мг, уксусная кислота ледяная – до pH 4,0, декстран-50-70 тыс. – 15 мг, полисорбат-80 – 0,04 мг, маннитол – 50 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0,0555 мг, вода для инъекций – до 1 мл.**Описание**

Прозрачная, бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: цитокин.

Средство для лечения рассеянного склероза.

Код АТХ: L03AB08**Фармакологические свойства**

Рекомбинантный интерферон бета-1b выделяют из клеток *Escherichia coli*, в геном которых внедрен ген человеческого интерферона бета, кодирующий аминокислоту серин в 17-й позиции. Интерферон бета-1b представляет собой негликозилированный белок молекулярной массы 18500 дальтон, состоящий из 165 аминокислот.

Фармакодинамика

Интерфероны по своей структуре являются белками и принадлежат к семейству цитокинов. Молекулярная масса интерферонов находится в диапазоне от 15000 до 21000 Дальтон. Выделяют три основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма.

Интерфероны альфа, бета и гамма имеют схожий механизм действия, однако различные биологические эффекты. Активность интерферонов видоспецифична, и, следовательно, изучить их эффекты возможно только на культурах клеток человека или *in vivo* на человеке.

Интерферон бета-1b обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностями. Механизм действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе до конца 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 гамма и повышает его интернализацию и деградацию. Кроме того, интерферон бета-1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Не проводилось целенаправленных исследований с целью определения воздействия интерферона бета-1b на функцию сердечно-сосудистой системы, дыхательной и эндокринной систем.

Результаты клинических исследований

Ремиттирующий рассеянный склероз:

В рамках контролируемого клинического исследования пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза, способных к самостоятельной ходьбе (EDSS от 0 до 5,5), получавших препарат интерферона бета-1b, получены данные, о том, что препарат снижает частоту обострений на 30%, уменьшает тяжесть обострений и число госпитализаций по причине основного заболевания. В дальнейшем были показаны увеличение интервала между обострениями и тенденция к замедлению прогрессирования ремиттирующего рассеянного склероза.

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз:

Было проведено два контролируемых клинических исследования, включивших 1657 пациентов с вторично прогрессирующей формой рассеянного склероза. В исследованиях приняли участие пациенты с исходным значением EDSS от 3 до 6,5 баллов, т.е. пациенты были способны самостоятельно ходить. При оценке главной конечной точки исследования "время до подтвержденной прогрессии", т.е. способности замедлять прогрессирование заболевания в исследованиях, были получены противоречивые данные.

Одно из двух исследований показало статистически значимое замедление скорости прогрессирования инвалидизации (отношение рисков = 0,69 при 95% доверительном интервале (0,55, 0,86), $p=0,0010$, снижение рисков составило 31% в группе терапии интерфероном бета-1b) и увеличение времени до момента утраты возможности передвигаться самостоятельно, т.е. использования инвалидного кресла или EDSS 7,0 (отношение рисков = 0,61 при 95% доверительном интервале (0,44, 0,85), $p=0,0036$, снижение рисков составило 39% в группе терапии интерфероном бета-1b) среди пациентов, принимавших интерферон бета-1b. Терапевтический эффект препарата сохранялся и в последующем периоде наблюдения вне зависимости от частоты обострений.

Во втором исследовании препарата интерферона бета-1b у пациентов с вторично прогрессирующей формой рассеянного склероза не показано замедления скорости прогрессирования. Однако, пациенты, включенные в это исследование, имели меньшую активность заболевания, нежели пациенты в других исследованиях при вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза. При проведении ретроспективного мета-анализа данных обоих исследований показан статистически значимый эффект ($p=0,0076$, при сравнении групп пациентов, получавших интерферон бета-1b 8 млн МЕ, и группы плацебо).

Ретроспективный анализ по подгруппам показал, что влияние на скорость прогрессирования более выражено в группе пациентов с высокой активностью заболевания до начала терапии (отношение рисков = 0,72 при 95% доверительном интервале (0,59, 0,88), $p=0,0011$, снижение рисков составило 28% в группе пациентов с обострениями или быстрой прогрессией EDSS, получавших интерферон бета-1b, в сравнении с группой плацебо). По результатам проведенного анализа можно заключить, что анализ частоты рецидивов и быстрой прогрессии EDSS (EDSS > 1 балла или > 0,5 при базовой EDSS ≥ 6 баллов за предшествующие терапии два года) может способствовать выявлению пациентов с активным течением заболевания. В данных исследованиях было также показано снижение частоты обострений (30%). Не было показано, что интерферон бета-1b оказывает влияние на продолжительность обострений.

Клинически-изолированный синдром:

Одно контролируемое клиническое исследование интерферона бета-1b провели у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС). КИС предполагает наличие единственного клинического эпизода демиелинизации и (или), по крайней мере, двух клинически не проявляющих себя очагов на T2-взвешенных изображениях МРТ, которых

недостаточно для постановки диагноза клинически достоверного РС. Установлено, что КИС с большой вероятностью в дальнейшем приводит к развитию рассеянного склероза. В исследование включались пациенты с одним клиническим очагом или двумя и более очагами на МРТ, при условии, что все альтернативные заболевания, которые могли бы служить наиболее вероятной причиной имеющихся симптомов, кроме рассеянного склероза, были исключены.

Это исследование состояло из двух фаз, плацебо-контролируемой фазы и фазы последующего наблюдения. Плацебо-контролируемая фаза имела продолжительность 2 года или до момента перехода пациента в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС). После завершения плацебо-контролируемой фазы пациент переводился в фазу последующего наблюдения на фоне терапии интерфероном бета-1b. С целью оценки раннего и отсроченного эффекта назначения интерферона бета-1b сравнивались группы пациентов, первоначально рандомизированных на интерферон бета-1b (группа немедленного лечения) и плацебо (группа отсроченного лечения). В ходе исследования пациенты и исследователи оставались заслеплены относительно распределения пациентов в группы терапии.

Таблица 1. Эффективность интерферона бета-1b в рамках клинических исследований BENEFIT и продленного наблюдения пациентов исследования BENEFIT.

	Результаты 2-летней терапии		Результаты 3-го года терапии		Результаты по итогам 5-го года наблюдения	
	Плацебо-контролируемая фаза		Последующая фаза открытой терапии		Последующая фаза открытой терапии	
	Интерферон бета-1b 8 млн МЕ	Плацебо	Группа немедленного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ	Группа отсроченного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ	Группа немедленного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ	Группа отсроченного лечения интерфероном бета-1b 8 млн МЕ
	n=292	n=176	n=292	n=176	n=292	n=176
Число пациентов завершивших данную фазу	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Основные показатели эффективности						
Время до развития клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС)						
По Каплан-	28%	45%	37%	51%	46%	57%

Майеру					
Уменьшение риска	47% в сравнении с плацебо	41% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b	37% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном бета-1b		
отношение рисков при 95% ДИ	HR=0,53[0,39,0,73]	HR=0,59[0,42,0,83]	HR=0,63[0,48,0,83]		
Лог-ранговый тест	p<0,0001 интерферон бета-1b продлил время до наступления КДРС на 363 дня, от 255 дней в группе плацебо (до 618 дней в группе интерферона бета-1b)	P=0,0011	P=0,0027		
Время до трансформации в РС по критериям Мак-Дональда					
По Каплан-Майеру	69%	85%	Не являлся главной конечной точкой	Не являлся главной конечной точкой	
Уменьшение риска	43% в сравнении с группой плацебо				
отношение рисков при 95% ДИ	HR=0,57[0,46,0,71]				
Лог-ранговый тест	p<0,0001				
Время до прогрессии EDSS					
По Каплан-Майеру	Не являлся главной конечной точкой	16%	24%	25%	29%
Уменьшение риска		40% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном	24% в сравнении с группой отсроченного лечения интерфероном		

	бета-1b	бета-1b
отношение рисков при 95% ДИ	HR=0,60[0,39,0,92]	HR=0,76[0,52,1,11]
Лог-ранговый тест	P=0,022	P=0,177

В плацебо-контролируемой фазе исследования интерферон бета-1b статистически достоверно предотвращал переход КИС в КДРС. В группе пациентов, получавших интерферон бета-1b, показана задержка трансформации в достоверный рассеянный склероз по критериям Мак-Дональда (см. таблицу 1).

Анализ подгрупп в зависимости от исходных факторов продемонстрировал эффективность интерферона бета-1b в отношении предотвращения трансформации в КДРС во всех подгруппах. Риск трансформации в КДРС в течение 2 лет был выше в группе пациентов с монофокальным КИС с 9 и более очагами на T2-взвешенных изображениях или с наличием очагов, накапливающих контраст, по данным МРТ в начале исследования. Эффективность интерферона бета-1b в группе пациентов с мультифокальными клиническими проявлениями не зависела от исходных показателей МРТ, что свидетельствует о высоком риске трансформации КИС в КДРС у пациентов данной группы.

В настоящее время нет общепринятого определения высокого риска, однако к группе высокого риска развития КДРС можно отнести пациентов с моноочаговым КИС (клиническим проявлением 1 очага в ЦНС) и по крайней мере 9 очагами на МРТ в T2-режиме и (или) накапливающим контрастное вещество. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ. В любом случае, решение о назначении интерферона бета-1b должно быть принято, исходя из заключения о высоком риске развития КДРС у пациента.

Терапия с интерфероном бета-1b хорошо переносилась пациентами, на что указывает низкий процент выбывших пациентов (93% завершили исследование).

Для улучшения переносимости проводилось титрование дозы интерферона бета-1b, применялись нестероидные противовоспалительные препараты в начале терапии. Кроме того, применялся автоинжектор у большинства пациентов на протяжении всего исследования.

В дальнейшем интерферон бета-1b сохранял высокую эффективность по способности предотвращать развитие КДРС после 3 и 5 лет наблюдения (табл. 1), несмотря на то, что большинство пациентов, получавших плацебо, начали терапию интерфероном бета-1b через два года после начала исследования. Подтвержденная прогрессия EDSS (увеличение EDSS, по крайней мере, на одном визите в сравнении с исходным значением) была ниже в группе немедленного лечения (табл. 1, значительный эффект выявлен на 3-м году терапии, но на 5-м эффект отсутствует). У большинства пациентов в обеих группах не было прогрессирования инвалидности за 5-летний период. Не получено убедительных доказательств в пользу влияния на данный исход немедленного назначения интерферона бета-1b. Не показано влияния немедленного лечения интерфероном бета-1b на качество жизни пациентов.

Ремиттирующий, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз и клинически-изолированный синдром:

Эффективность интерферона бета-1b показана во всех клинических исследованиях по способности уменьшать активность заболевания (острое воспаление в ЦНС и стойкое повреждение ткани), оцененную по показателям магнитно-резонансной томографии (МРТ). Соотношение клинической активности рассеянного склероза и активности заболевания по МРТ - показателям в настоящее время до конца не установлено.

Фармакокинетика

После подкожного введения интерферона бета-1b в рекомендуемой дозе 8 млн МЕ его сывороточные концентрации низкие или вообще не определяются. В связи с этим, сведений о фармакокинетике препарата у больных рассеянным склерозом, получающих интерферон бета-1b в рекомендуемой дозе, нет. После подкожного введения 16 млн МЕ интерферона бета-1b максимальные уровни в плазме составляют около 40 МЕ/мл через 1-8 ч после инъекции.

По результатам многочисленных клинических исследований клиренс интерферона бета-1b и период полувыведения препарата из сыворотки составляет в среднем 30 мл/мин/кг и 5 часов соответственно. Абсолютная биодоступность интерферона бета-1b при подкожном введении равняется примерно 50%.

Введение интерферона бета-1b через день не приводит к повышению уровня препарата в плазме крови, а его фармакокинетика в течение курса терапии, по-видимому, не меняется. При подкожном применении интерферона бета-1b в дозе 0,25 мг через день уровни маркеров биологического ответа (неоптерин, бета2-микроглобулин и иммуносупрессивный цитокин интерлейкин-10) значительно повышались по сравнению с исходными показателями через 6-12 ч после введения первой дозы препарата. Они

достигали пика через 40-124 ч и оставались повышенными на протяжении 7-дневного (168 ч) периода исследования. Связь между уровнями в плазме интерферона бета-1b или уровнями индуцированных им маркеров и механизмом действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе не установлена.

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.

Общепринятого определения высокого риска нет. По данным исследования к группе высокого риска развития КДРС относятся пациенты с моноочаговым КИС (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и ≥ 9 очагами на T2-взвешенных изображениях на МРТ и (или) накапливающим контрастное вещество очагами. Пациенты с многоочаговым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ;

- Ремиттирующий рассеянный склероз – для уменьшения частоты и тяжести обострений рассеянного склероза у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи), при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений заболевания за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита;
- Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующийся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет – для уменьшения частоты и тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

Применять строго по назначению врача.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к рекомбинантному интерферону-бета или другим компонентам препарата.
- Заболевания печени в стадии декомпенсации.

- Тяжелая депрессия и (или) суицидальные мысли.
- Эпилепсия (адекватно не контролируемая).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (информация по эффективности и безопасности применения интерферона бета-1b у детей ограничена).

С осторожностью

Пациентам, в анамнезе которых имеется указание на депрессию или судороги, а также пациентам, получающим противосудорожные средства, интерферон бета-1b следует применять с осторожностью. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью III–IV стадии по классификации NYHA и у больных с кардиомиопатией. Необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом интерферон бета-1b больных с нарушениями функции костного мозга, анемией, тромбоцитопенией или лейкопенией, моноклональной гаммапатией, тяжелой почечной недостаточностью, эпилептическими припадками в анамнезе

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Неизвестно, способен ли интерферон бета-1b вызывать повреждения плода при лечении беременных женщин или влиять на репродуктивную функцию человека. В контролируемых клинических исследованиях у больных рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта. В исследованиях у макак-резус человеческий интерферон бета-1b оказывал эмбриотоксическое действие и в более высоких дозах вызывал увеличение частоты абортов. Следовательно, интерферон бета-1b противопоказан во время беременности. Женщинам репродуктивного возраста при лечении этим препаратом следует пользоваться адекватными методами контрацепции. В случае наступления беременности во время лечения интерфероном бета-1b или планировании беременности, женщину следует информировать о потенциальном риске и рекомендовать прекращение лечения. У пациенток с высокой частотой рецидивов в анамнезе до начала лечения необходимо тщательно оценить риск развития серьезного рецидива после прекращения лечения препаратом при наступлении беременности против возможного повышенного риска развития спонтанного аборта. Неизвестно, экскретируется ли интерферон бета-1b с грудным молоком. Учитывая потенциальную возможность развития серьезных нежелательных реакций на интерферон бета-1b у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание или отменить препарат.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом интерферона бета-1b следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Взрослые:

Рекомендуемую дозу интерферона бета-1b 8 млн МЕ вводят подкожно через день.

Дети:

Не проводилось формальных клинических и фармакокинетических исследований в детской и подростковой популяции. Ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата интерферона бета-1b в дозе 8 млн МЕ подкожно через день в группе пациентов от 12 до 16 лет, в сравнении с взрослой популяцией. Отсутствует информация о применении препарата интерферона бета-1b у лиц младше 12 лет, препарат не может применяться в указанной группе пациентов.

В начале лечения обычно рекомендуется провести титрование дозы. Лечение следует начинать с введения 2 млн МЕ подкожно через день, постепенно увеличивая дозу до 8 млн МЕ, вводимую также через день. Период титрования дозы может варьировать в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

Таблица 2. Схема титрования дозы*

День лечения	Доза, млн МЕ	Объем препарата, мл
		8 млн МЕ/0,5 мл
1, 3, 5	2	0,125
7, 9, 11	4	0,25
13, 15, 17	6	0,375
≥19	8	0,5

* Период титрования может быть увеличен при развитии нежелательных реакций.

Длительность лечения в настоящее время не установлена. Имеются результаты клинических исследований, в которых длительность лечения у больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 и 3 лет соответственно.

В группе пациентов с рецидивирующим течением рассеянного склероза высокая эффективность показана в течение первых двух лет. Дальнейшее трехлетнее наблюдение показало сохранение показателей эффективности в течение всего периода лечения. У

пациентов с клинически изолированным синдромом наблюдалась значительная задержка трансформации в достоверный рассеянный склероз на протяжении более чем пяти лет.

Терапия интерфероном бета-1b не показана пациентам с рецидивирующе-ремиттирующей формой рассеянного склероза, у которых за прошедшие 2 года произошло менее двух обострений, или пациентам с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, у которых в течение прошедших двух лет не выявлено прогрессии.

Пациентам, у которых не наблюдается стабилизации течения заболевания (например, стойкое прогрессирование заболевания по шкале EDSS в течение 6 месяцев или необходимость проведения трех и более курсов терапии кортикотропином или глюкокортикостероидами) в течение 1 года, лечение препаратом интерферона бета-1b рекомендуется прекратить.

Рекомендации по применению для пациентов:

- 1) Выберите удобное для Вас время проведения инъекции. Инъекции желательно делать вечером перед сном.
- 2) Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
- 3) Возьмите одну контурную ячеиковую упаковку с заполненным шприцем из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите ее при комнатной температуре в течение нескольких минут для того, чтобы температура препарата сравнялась с температурой окружающего воздуха. В случае появления конденсата на поверхности шприца подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.
- 4) Перед использованием следует осмотреть раствор в шприце. При наличии взвешенных частиц или изменении цвета раствора или повреждении шприца препарат не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда шприц встряхивают или сильно покачивают, подождите, пока осядет пена.
- 5) Выберите область тела для инъекции. Интерферон бета-1b вводится в подкожную жировую клетчатку (жировой слой между кожей и мышечной тканью), поэтому используйте места с рыхлой клетчаткой вдали от мест растяжения кожи, нервов, суставов и сосудов (на рис. 1 и 2. указаны рекомендованные области для инъекций):
 - Бедра (передняя поверхность бедер кроме паха и колена);
 - Живот (кроме срединной линии и околопупочной области);
 - Наружная поверхность плеч;
 - Ягодицы (верхний наружный квадрант).

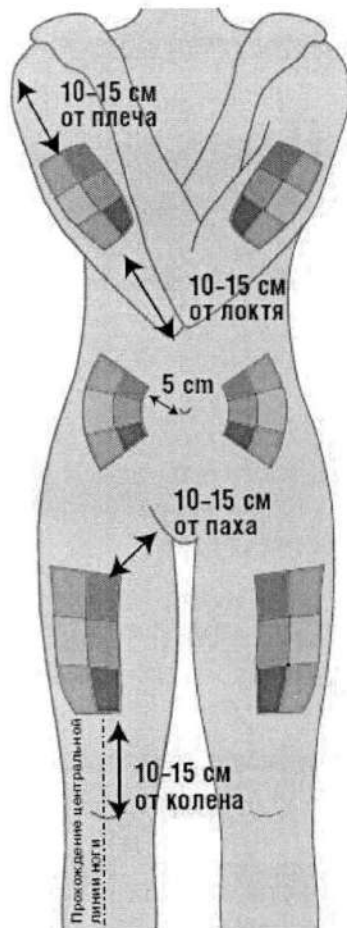


Рис.1 Схема расположения мест инъекций.

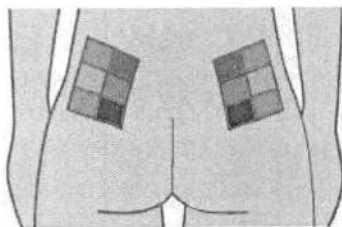


Рис. 2 Схема расположения мест инъекций в ягодичную область.

Не следует использовать для инъекции болезненные точки, обесцвеченные, покрасневшие участки кожи или области с уплотнениями и узелками.

Каждый раз выбирайте новое место для укола, так вы сможете уменьшить неприятные ощущения и боль на участке кожи в месте инъекции. Внутри каждой инъекционной области есть много точек для укола. Постоянно меняйте точки инъекций внутри конкретной области.

6) Подготовка к инъекции.

Возьмите подготовленный шприц в руку, которой вы пишете. Снимите защитный колпачок с иглы.

- 7) Количество раствора препарата интерферон бета-1b, которое нужно ввести при проведении инъекции, зависит от рекомендованной Вашим врачом дозы. Не храните остатки препарата, оставшиеся в шприце, для повторного использования. В зависимости от дозы, которую Вам прописал врач, Вам может потребоваться удалить лишний объем раствора препарата из шприца. В случае такой необходимости медленно и аккуратно нажимайте на поршень шприца для удаления лишнего количества раствора. Давите на поршень до тех пор, пока поршень не дойдет до необходимой метки на этикетке шприца.
- 8) Предварительно продезинфицируйте участок кожи, куда будет введен препарат интерферон бета-1b. Когда кожа обсохнет, слегка соберите кожу в складку большим и указательным пальцами (рис.3).
- 9) Располагая шприц перпендикулярно месту инъекции, введите иглу в кожу под углом 90° (рис. 4). Рекомендуемая глубина введения иглы составляет 6 мм от поверхности кожи. Глубина подбирается в зависимости от типа телосложения и толщины подкожной жировой клетчатки. Вводите препарат, равномерно нажимая на поршень шприца вниз до конца (до его полного опустошения).

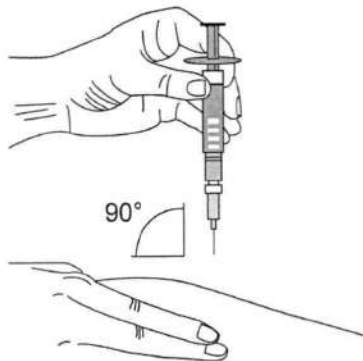


Рис. 3

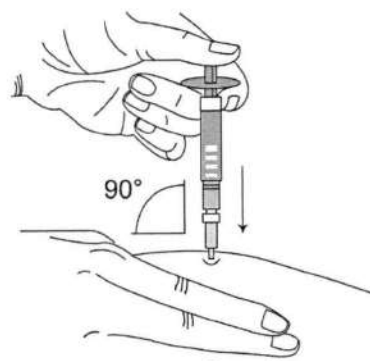


Рис.4

- 10) Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх.
- 11) Использованные шприцы выбрасывайте только в специально отведенное место, недоступное для детей.
- 12) Если Вы забыли ввести препарат интерферон бета-1b, сделайте инъекцию немедленно, как только вспомнили об этом. Следующую инъекцию производят через 48 ч. Не допускается вводить двойную дозу препарата.
- Не прекращайте применение препарата интерферон бета-1b без консультации с врачом.

Побочное действие

Нежелательные реакции часто возникают на начальных этапах лечения, однако, в ходе последующего лечения их частота и интенсивность уменьшаются. Наиболее частыми

реакциями являются гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, боль в суставах, недомогание, потливость, головная боль или боль в мышцах) и реакции в месте введения, которые во многом обусловлены фармакологическими свойствами интерферона бета-1b. Реакции в месте введения часто встречаются после применения интерферона бета-1b: покраснение, отек, деколорация, воспаление, боль, гиперчувствительность, некроз, неспецифические реакции. Для улучшения переносимости рекомендуется начинать терапию интерфероном бета-1b с титрования (см. схему титрования дозы в разделе “Способ применения и дозы”), гриппоподобные симптомы так же могут быть скорректированы назначением нестероидных противовоспалительных препаратов. Распространённость реакций в месте введения может быть снижена при применении автоинжектора.

Ниже представлены перечни нежелательных явлений, выявленных в рамках клинических исследований (Таблица 3. нежелательные явления и отклонения лабораторных показателей), и по данным пострегистрационного применения интерферона бета-1b (табл. 4, частоты рассчитаны исходя из объединенных данных клинических исследований (очень часто ($\geq 10\%$), часто ($< 10\% - \geq 1\%$), нечасто ($< 1\% - \geq 0,1\%$), редко ($< 0,1\% - \geq 0,01\%$) и очень редко ($< 0,01\%$)). Опыт применения интерферона бета-1b у пациентов с рассеянным склерозом ограничен, нежелательные реакции, возникающие очень редко, могут быть еще не выявлены.

Таблица 3. Нежелательные явления и отклонения лабораторных показателей с частотой возникновения $\geq 10\%$ в сравнении частотой соответствующего явления на плацебо; значимые побочные эффекты, связанные с препаратом $< 10\%$.

Система органов Нежелательные явления и отклонения лабораторных показателей	Клинически изолированный синдром (BENEFIT)	Вторично прогрессирующий рассеянный склероз (Европейское исследование)	Вторично прогрессирующий рассеянный склероз (Североамериканское исследование)	Рецидивирующий рассеянный склероз
	Интерферон бета-1b 250 мкг (плацебо) n=292 (n=176)	Интерферон бета-1b 250 мкг (плацебо) n=360 (n=358)	Интерферон бета-1b 250 мкг (плацебо) n=317 (n=308)	Интерферон бета-1b 250 мкг (плацебо) n=124 (n=123)
Инфекции и инвазии				
Инфекции	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Абсцесс	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Лимфопения ($< 1500/\text{мм}^3$) * ^{А0}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Нейтропения	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)

(<1500/мм ³) * ^Λ *				
Лейкопения (<3000/мм ³) * ^Λ *	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Лимфаденопатия	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Нарушения метаболизма и питания				
Гипогликемия (<55 мг/дл) *	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Психические расстройства				
Депрессия	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Тревога	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль ^Λ	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Головокружение	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Бессонница	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Мигрень	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Парестезии	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Нарушения со стороны органа зрения				
Конъюнктивит	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Нарушение зрения ^Λ	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Нарушения органа слуха и лабиринта				
Боль в ушах	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Нарушения со стороны сердца				
Ощущение сердцебиения*	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Нарушения со стороны сосудов				
Вазодилатация	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Артериальная гипертензия ^ο	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Инфекции верхних дыхательных путей	18% (19%)	3% (2%)		
Синусит	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Усиление кашля	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Одышка *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Запор	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Тошнота	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Рвота ^Λ	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Боли в животе ^ο	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение АЛТ (>5 раз в сравнении с исходным) * ^Λ * ^ο	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Повышение АСТ (>5 раз в сравнении с исходным) * ^L * ^ο	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки				
Кожные реакции	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Сыпь ^{Λο}	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Гипертонус ^о	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Миалгия * ^о	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Миастения	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Боль в спине	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Боль в конечностях	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Задержка мочи	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Протеинурия (> 1+) [*]	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Учащенное мочеиспускание	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Недержание мочи	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Императивные позывы	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
Дисменорея	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Нарушение менструального цикла *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Метроррагия (ациклические маточные кровотечения)	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Импотенция	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Реакции в месте введения (различных типов) ^{^ * о §}	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Некроз в месте введения * ^о	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Гриппоподобные симптомы ^{& ^ * о}	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Лихорадка ^{^ * о}	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Боль	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Боль в груди ^о	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Периферический отек	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Астения *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Озноб ^{^ * о}	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Потливость *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Недомогание *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
[*] отклонение лабораторного показателя [^] Достоверно связан с терапией интерфероном бета-1b у пациентов с КИС, p < 0.05 [*] Достоверно связан с терапией интерфероном бета-1b у пациентов с РРС, p < 0.05 ^о Достоверно связан с терапией интерфероном бета-1b у пациентов с ВПРС, p < 0.05 [§] Реакции в месте введения могут включать в себя любые неблагоприятные проявления, возникающие в месте инъекции, например: кровотечение в месте инъекции, гиперчувствительность, воспаление в месте инъекции, припухлость в месте введения, некроз в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции, и атрофия в месте инъекции; "Гриппоподобные симптомы" обозначают комбинацию по крайней мере, двух из приведенных ниже симптомов: лихорадка, озноб, миалгии, недомогание, потливость.				

Таблица 4. 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» ($\geq 1/10$) и «часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), «редко» (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Для НР, выявленных в процессе пострегистрационных наблюдений, и для которых частота встречаемости не установлена, указано «частота неизвестна».

Класс системы органов	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Не часто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Тромбоцитопения	Тромботическая микроангиопатия ⁴ , включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром ²	Гемолитическая анемия ^{1,4}
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические реакции	Синдром повышенной проницаемости капилляров при наличии моноклональной гаммапатии ¹
Эндокринные нарушения		Гипотиреоз		Гипертиреоз, патология щитовидной железы	
Нарушения метаболизма и питания		Увеличение веса Снижение веса	Повышение уровня триглицеридов крови	Анорексия ¹	
Психические расстройства		Спутанное сознание	Эмоциональная лабильность, суицидальные попытки		
Нарушения со стороны нервной системы			Судороги		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		Кардиомиопатия ¹	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Бронхоспазм ¹	Легочная артериальная гипертензия ³
Желудочно-кишечные нарушения				Панкреатит	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня билирубина крови	Повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы гепатит	Нарушения функции печени, включая гепатит, печеночная недостаточность ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Крапивница Зуд Алопеция	Изменение цвета кожи		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной системы и соединительной ткани	Артралгия				Лекарственно-индуцированная красная волчанка
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нефротический синдром, гломерулосклероз ^{1,2}		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Меноррагия			

¹-неблагоприятные реакции, выявленные только в процессе пострегистрационных наблюдений;

²-относится ко всем препаратам, содержащим интерферон бета

³ относится ко всем препаратам, содержащим интерфероны, см. «Легочная артериальная гипертензия» ниже

⁴ известно о жизнеугрожающих случаях и случаях с летальным исходом

Внутри каждой группы, сформированной по частоте встречаемости, симптомы представлены в порядке уменьшения серьезности.

Легочная артериальная гипертензия

Случаи легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) были выявлены при применении препаратов интерферона бета. Сообщалось о развитии случаев ЛАГ на разных этапах лечения вплоть до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета.

Передозировка

Интерферон бета-1b в дозах до 176 млн МЕ внутривенно три раза в неделю у взрослых больных злокачественными опухолями не вызывал серьезных нежелательных явлений.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования взаимодействия интерферона бета-1b с другими препаратами не проводились.

Эффект применения интерферона бета-1b в дозе 8 млн МЕ через день на метаболизм лекарственных средств у больных рассеянным склерозом неизвестен.

На фоне применения интерферона бета-1b глюкокортикостероиды и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо. Применение интерферона бета-1b одновременно с другими иммуномодуляторами (кроме глюкокортикостероидов или АКТГ) не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Интерфероны снижают активность микросомальных печеночных ферментов системы цитохрома P450 у человека и животных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1b в комбинации с препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от печеночной системы цитохрома P450 (например, противоэпилептические средства).

Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении любых препаратов, влияющих на систему кроветворения.

Не проводилось исследований на совместимость с противоэпилептическими препаратами. 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 интерферона бета-1b наблюдалось развитие панкреатита, в большинстве случаев связанного с наличием гипертриглицеридемии.

Заболевания нервной системы

Следует проявлять осторожность при назначении препарата интерферона бета-1b пациентам с депрессивными расстройствами в настоящее время или в анамнезе, в особенности, пациентам с суицидальными мыслями в анамнезе. Депрессии и

суицидальные мысли чаще встречаются у пациентов с рассеянным склерозом, чем в общей популяции, и связаны с применением интерферона.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае возникновения депрессии и суицидальных мыслей они должны сообщать об этом лечащему врачу немедленно. Пациенты с проявлениями депрессии должны находиться под тщательным наблюдением, а терапию препаратом интерферона бета-1b следует соответствующим образом корректировать. Необходимость продолжения лечения препаратом интерферона бета-1b должна быть пересмотрена.

Препарат интерферона бета-1b необходимо применять с осторожностью у больных с судорогами в анамнезе и у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, в особенности, если контролировать эпилепсию этими препаратами не удастся (см. разделы «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Данный препарат содержит человеческий альбумин, вследствие чего существует весьма незначительный риск передачи вирусных инфекций. Нельзя исключить риск передачи болезни Крейтцфельда-Якоба.

Изменения лабораторных показателей

Пациентам с дисфункцией щитовидной железы рекомендуется проверять функцию щитовидной железы регулярно, а в остальных случаях — по клиническим показаниям.

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом интерферона бета-1b, а также регулярно в период лечения, рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, и числа тромбоцитов и биохимический анализ крови, а также проверять функцию печени (например, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и γ -глутамилтранспептидазы (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 для контроля 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 интерферона бета-1b 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 интерферона бета-1b необходимо контролировать функцию 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 интерферона бета-1b с наблюдением за функцией печени.

Нарушение функции почек и мочевыводящих путей

Препарат интерферона бета-1b необходимо применять с осторожностью у больных с тяжелой почечной недостаточностью под тщательным наблюдением.

Нефротический синдром

Имеются сообщения о случаях возникновения нефротического синдрома с различными нефропатиями, включая фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную нефропатию (МН), при лечении препаратами, содержащими интерферон бета. Возникновение заболевания отмечалось, как в различные периоды во время лечения, так и через несколько лет после терапии интерфероном бета. Рекомендуется регулярно проверять появление ранних симптомов, таких как отёчность, протеинурия и нарушение функции почек, особенно у пациентов, имеющих высокий риск развития заболевания почек. Лечение нефротического синдрома следует назначать на раннем этапе, а необходимость продолжения лечения препаратом интерферона бета-1b должна быть пересмотрена.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Препарат интерферона бета-1b необходимо применять с осторожностью у больных с заболеваниями сердца. Пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца, в частности, с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью с отчетливой симптоматикой застоя жидкости, ишемической болезнью сердца или аритмией, должны находиться под контролем врача для своевременного выявления возможного ухудшения состояния, особенно в начале лечения.

Хотя доказательства прямого кардиотоксического действия интерферона бета-1b отсутствуют, гриппоподобные симптомы, обычно возникающие при введении интерферонов бета, могут быть провоцирующим фактором у пациентов с тяжелым заболеванием сердца.

Имеются редкие сообщения о случаях развития кардиомиопатии.

Если на фоне лечения препаратом интерферона бета-1b развивается кардиомиопатия и предполагается, что это связано с применением препарата, то лечение препаратом интерферона бета-1b следует прекратить.

Тромботическая микроангиопатия (ТМАП)

На фоне лечения препаратами интерферона бета, 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 несколько лет после начала лечения интерфероном бета. Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, внезапное начало артериальной гипертензии, лихорадку, признаки нарушений со стороны центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и нарушение 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 интерферона бета-1b 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). В случае возникновения тяжелой реакции препарат интерферона бета-1b следует отменить и назначить соответствующее лечение.

У пациентов, получавших препарат интерферона бета-1b, наблюдались случаи некроза в месте инъекции (см. раздел «Побочное действие»).

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 интерферона бета-1b.

При появлении множественных очагов некроза лечение препаратом интерферона бета-1b следует прекратить до полного заживления поврежденных участков. При наличии одного очага, если некроз не слишком обширен, применение препарата интерферона бета-1b может быть продолжено, поскольку у некоторых пациентов заживление омертвевшего участка в месте инъекции происходило на фоне применения препарата интерферона бета-1b.

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.

Применение автоинъектора снижает распространенность реакций в месте инъекции.

Периодически следует контролировать правильность выполнения самостоятельных инъекций, особенно при появлении местных реакций.

Иммуногенность

Как и при лечении любыми другими препаратами, содержащими белки, при применении препарата интерферона бета-1b существует возможность образования антител. В ряде контролируемых клинических исследований производился анализ сыворотки крови каждые 3 месяца для выявления образования антител к интерферону бета-1b.

В этих исследованиях было показано, что нейтрализующие антитела к интерферону бета-1b развивались у 23–41 % пациентов, что подтверждалось как минимум двумя последующими позитивными результатами лабораторных тестов. У 43–55 % из этих

пациентов в последующих лабораторных исследованиях было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b.

В этих исследованиях появление нейтрализующей активности было связано со снижением клинической эффективности только в отношении частоты возникновения рецидивов. Результаты некоторых анализов позволяют предположить большую выраженность данного эффекта у пациентов с более высоким титром нейтрализующих антител.

В исследовании с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, нейтрализующая активность, которая измерялась каждые 6 месяцев, обнаруживалась, по крайней мере, один раз у 32 % (89) получавших препарат пациентов. На основании лабораторных исследований, у 60 % (53) этих пациентов было выявлено стабильное отсутствие антител к интерферону бета-1b. В ходе данного исследования развитие нейтрализующей активности связывалось со значительным увеличением количества вновь обнаруженных очагов и увеличением объема очагов на T2-взвешенных изображениях при магнитно-резонансном исследовании. Маловероятно, что развитие нейтрализующей активности связано со снижением клинической эффективности до наступления клинически достоверного рассеянного склероза или прогрессирования по шкале EDSS.

С развитием нейтрализующей активности не связывалось появление каких-либо побочных реакций. Решение о продолжении или прекращении терапии должно основываться на показателях клинической активности заболевания, а не на статусе нейтрализующей активности.

В исследовании по оценке иммуногенности препарата интерферона бета-1b у пациентов с рассеянным склерозом, получавших исследуемый препарат на протяжении 18 месяцев, было показано, что нейтрализующие антитела (НАТ) в низких и промежуточных титрах (>20-400) к интерферону бета-1b развивались у 26,5% (9 из 34 пациентов). Анализ данных по титрам нейтрализующих антител показал, что пациентов с высоким титром НАТ (>400) не выявлено. Доля пациентов отрицательных по НАТ (<20) составляла 73,5% (25 из 34 пациентов).

Не было выявлено связи неэффективности проводимой терапии интерфероном бета-1b с образованием нейтрализующих антител.

Применение у детей

Систематического изучения эффективности и безопасности препарата интерферона бета-1b у детей и подростков до 18 лет не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны ЦНС 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. При появлении описанных побочных действий следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 8 млн МЕ/0,5 мл.

По 0,5 мл в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутил-каучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. По 1, 5 или 15 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Пачка со шприцами дополнительно может комплектоваться салфетками спиртовыми по 1, 5 и 15 шт. соответственно.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

В пределах указанного срока годности допустимо хранение пациентом невскрытого шприца в течение одного месяца при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., г.о. Красногорск, с. Петрово-Дальнее, ул. Промышленная, д. 5, к. 1.

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, внутригородское муниципальное образование Санкт-Петербурга п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, Факс: +7 (812) 380 49 34, e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Руководитель направления регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ
АО «БИОКАД»



Н.В. Чуракова

«_____» _____ 20 г.