Бетаферон



Код АТХ:

- L03AB08

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Интерферон бета-1b

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения в виде лиофилизированной массы белого цвета; приложенный растворитель прозрачный, практически бесцветный; приготовленный раствор от слегка опалесцирующего до опалесцирующего, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 фл.	**1 мл р-ра**
рекомбинантный интерферон бета-1b	9.6 млн.МЕ	8 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: альбумин человеческий, маннитол.

Растворитель: стерильный р-р натрия хлорида 0.54% (1.2 мл).

9.6 млн. МЕ - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц) - поддоны пластиковые (5) - коробки картонные.
9.6 млн. МЕ - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц) - поддоны пластиковые (15) - коробки картонные.
9.6 млн. МЕ - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц), адаптером с иглой для флакона и спиртовыми салфетками (2 шт.) - упаковки картонные (5) - коробки картонные.
9.6 млн. МЕ - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц-ампулы), адаптером с иглой для флакона и спиртовыми салфетками (2 шт.) - упаковки картонные (15) - коробки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Интерферон бета-1b. Обладает противовирусной и иммунорегулирующей активностью. 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 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 рецепторов интерферона гамма и повышает его интернализацию и деградацию. Препарат повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови.

Как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе лечение Бетафероном снижает частоту (на 30%) и тяжесть клинических обострений болезни, число госпитализаций и потребность в лечении стероидами, а также удлиняет продолжительность ремиссии.

У больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом применение Бетаферона позволяет задержать дальнейшее прогрессирование заболевания и наступление инвалидности (в т.ч. тяжелой, когда больные вынуждены постоянно пользоваться инвалидным креслом) на срок до 12 мес. Этот эффект наблюдается у больных как с обострениями заболевания, так и без обострений, а также с любым индексом инвалидизации (в исследовании участвовали пациенты с оценкой от 3.0 до 6.5 баллов по расширенной шкале оценки состояния инвалидизации).

Результаты МРТ головного мозга больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне лечения Бетафероном показали значительное положительное влияние препарата на тяжесть патологического процесса, а также значительное уменьшение образования новых активных очагов.

Фармакокинетика

После п/к введения Бетаферона в дозе 0.25 мг концентрации интерферона бета-1b в сыворотке крови являются низкими или вообще не определяются. В связи с этим сведений о фармакокинетике препарата у больных рассеянным склерозом, получающих Бетаферон в рекомендуемой дозе, нет.

Всасывание

После п/к введения 500 мкг препарата здоровым добровольцам C_{max} составляет около 40 МЕ/мл и достигается через 1-8 ч после инъекции. Абсолютная биодоступность Бетаферона при п/к введении равнялась примерно 50%.

Введение Бетаферона через день не приводит к повышению концентрации интерферона бета-1b в плазме крови, а его фармакокинетика в течение курса терапии не меняется.

При п/к введении Бетаферона в дозе 250 мкг через день у здоровых добровольцев уровни маркеров биологического ответа (неоптерин, бета$_2$-микроглобулин и иммуносупрессивный цитокин интерлейкин-10) значительно повышаются 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.

Выведение

При в/в введении интерферона бета-1b плазменный клиренс и $T_{1/2}$ составляют в среднем 30 мл/мин/кг и 5 ч соответственно.

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 в/в ГКС - 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 ≥Т2-очагами 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 передвигаться без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее двух обострений заболевания за последние 2 года и последующим полным или неполным восстановлением неврологической симптоматики;

— вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующийся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение 2 последних лет - для уменьшения частоты и тяжести обострений, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

Относится к болезням:

- Неврит
- Неврозы

- Рассеянный склероз
- Склерит

Противопоказания:

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— повышенная чувствительность к природному или рекомбинантному интерферону-бета или человеческому альбумину в анамнезе.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с заболеваниями сердца (в т.ч. при сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации NYHA, при кардиомиопатии), при анемии, тромбоцитопении, анемии при моноклональной гаммапатии, при депрессии и суицидальных мыслях в анамнезе, при эпилептических припадках в анамнезе, нарушениях функции печени, а также пациентам в возрасте до 18 лет (в связи с отсутствием достаточного опыта применения препарата у данной возрастной группы).

Способ применения и дозы:

Лечение Бетафероном следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения данного заболевания.

В настоящее время остается нерешенным вопрос о продолжительности лечения Бетафероном. В клинических исследованиях длительность терапии у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 и 3 лет соответственно. Длительность терапии определяется врачом.

Рекомендуемую дозу Бетаферона 250 мкг (8 млн.МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора, вводят п/к через день.

Пациент должен быть информирован о том, что в случае пропуска инъекции, препарат следует ввести сразу же, как только он вспомнит об этом. Следующую инъекцию делают через 48 ч.

Правила приготовления раствора

1. Упаковка, содержащая флаконы и шприцы с растворителем.

Для растворения лиофилизированного порошка для инъекций используют прилагаемый готовый шприц с растворителем и иглу.

2. Упаковка, содержащая флаконы, шприцы с растворителем, адаптер с иглой для флакона и спиртовые салфетки.

Для растворения лиофилизированного порошка для инъекций используют прилагаемые готовый шприц с растворителем и адаптер с иглой для флакона. 1.2 мл растворителя (раствор натрия хлорида 0.54%) вводят во флакон с Бетафероном. Порошок должен раствориться полностью без встряхивания. Перед использованием следует осмотреть готовый раствор. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя применять. В 1 мл готового раствора содержится 0.25 мг (8 млн.МЕ) интерферона бета-1b.

Препарат следует вводить п/к сразу после приготовления раствора. Если проведение инъекции откладывается, раствор следует хранить в холодильнике и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать.

Побочное действие:

Ниже представлены побочные явления, наблюдавшиеся с частотой на 2% и выше, чем в группе плацебо, у пациентов, которые в ходе контролируемых клинических исследований получали Бетаферон в дозе 0.25 мг/м^2 или 0.16 мг/м^2 через день продолжительностью до 3 лет.

Опыт применения Бетаферона для лечения пациентов с рассеянным склерозом достаточно ограничен, следовательно, отрицательные реакции, возникающие с низкой частотой, могли еще не наблюдаться.

Для описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с нею состояний используется наиболее подходящий термин из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

Со стороны организма в целом: реакция в месте инъекции, астения, комплекс гриппоподобных симптомов, головная боль, повышение температуры тела, озноб, боль в животе, боль в груди, общее недомогание, некроз в месте инъекции, боли различной локализации. Гриппоподобные симптомы можно ослабить, применяя НПВС.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, повышение активности АСТ и АЛТ в 5 раз от исходного уровня.

Со стороны системы кроветворения: лимфоцитопения <1500/мкл, нейтропения <1500/мкл, лейкопения <3000/мкл, лимфаденопатия.

Со стороны костно-мышечной системы: миастения, миалгия, судороги в ногах.

Со стороны ЦНС: бессонница, нарушение координации.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Дерматологические реакции: сыпь, поражение кожи.

Со стороны мочевыделительной системы: императивные позывы к мочеиспусканию.

Со стороны половой системы: метроррагия (ациклические кровотечения), у мужчин - импотенция.

Представленные ниже побочные эффекты основаны на постмаркетинговых наблюдениях за применением Бетаферона. Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥10%), относительно часто (<10% - ≥1%), нечасто (<1% - ≥0.1%), редко (<0.1% - ≥0.01%), очень редко (<0.01%).

Общие реакции: очень часто - гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгии, головная боль, повышенное потоотделение)*, частота этих симптомов со временем снижается; редко - общее недомогание, боли в груди.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, лейкопения, тромбоцитопения; редко - лимфаденопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - артериальная гипертензия; редко - кардиомиопатия, тахикардия, сердцебиение; очень редко - вазодилатация.

Со стороны эндокринной системы: редко - нарушения функции щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз.

Со стороны ЦНС: нечасто - мышечный гипертонус, депрессия; редко - судороги, спутанность сознания, возбуждение, эмоциональная лабильность, суицидальные попытки, анорексия, головокружение.

Со стороны дыхательной системы: редко - одышка, бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - тошнота, рвота, повышение активности АСТ, АЛТ; редко - повышение уровня билирубина и активности ГГТ, панкреатит, диарея, гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгии; редко - артралгия.

Со стороны половой системы: редко - нарушения менструального цикла; очень редко - меноррагия (длительные менструальные кровотечения).

Аллергические реакции: редко - анафилактические реакции.

Местные реакции: очень часто - гиперемия*, локальный отек*, воспаление*, боль*; часто - некроз в месте инъекции*. Со временем при продолжении лечения частота реакций в месте введения препарата обычно снижается.

Дерматологические реакции: нечасто - алопеция, крапивница, зуд, сыпь; редко - изменение цвета кожи.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня триглицеридов.

*частота указана на основании данных клинических исследований.

Передозировка:

При введении Бетаферона в дозе 5.5 мг (176 млн.МЕ) 3 раза в неделю взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями не было выявлено тяжелых нежелательных реакций.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Бетаферон противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Неизвестно, вызывает ли Бетаферон повреждение плода при применении во время беременности и оказывает ли препарат влияние на репродуктивную функцию человека. В контролируемых клинических исследованиях у больных рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта.

В *экспериментальных исследованиях* у макак резус человеческий интерферон бета-1b оказывал эмбриотоксическое действие и в более высоких дозах вызывал увеличение частоты абортов.

Неизвестно, выделяется ли интерферон бета-1b с грудным молоком. Учитывая теоретическую возможность развития серьезных побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, при необходимости применения Бетаферона в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Женщинам детородного возраста в период терапии Бетафероном следует пользоваться адекватными методами контрацепции. В случае наступления беременности во время лечения Бетафероном или при планировании беременности рекомендуется отменить препарат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальные исследования взаимодействия Бетаферона с другими препаратами не проводились.

Неизвестно влияние Бетаферона на метаболизм лекарственных средств у больных рассеянным склерозом при применении препарата в дозе 0.25 мг (8 млн.МЕ) через день.

На фоне применения Бетаферона ГКС и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо.

Применение Бетаферона одновременно с другими иммуномодуляторами (кроме ГКС или АКТГ) не изучалось.

Интерфероны снижают активность микросомальных печеночных ферментов системы цитохрома Р450 у человека и животных. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Бетаферона в комбинации с препаратами, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от активности этих ферментов (в т.ч. противоэпилептическими средствами, антидепрессантами).

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

Фармацевтическое взаимодействие

Ввиду отсутствия исследований на совместимость, Бетаферон не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат содержит человеческий альбумин, поэтому существует весьма незначительный риск передачи вирусных заболеваний. Теоретический риск передачи болезни Якоба-Крейтцфельдта также крайне маловероятен.

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии Бетафероном, а также регулярно во время проведения лечения рекомендуется проводить развернутый анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы, числа тромбоцитов и биохимического анализа крови, а также проверять функцию печени (например, активность АСТ, АЛТ и ГГТ). При ведении пациентов с анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией (одиночной или комбинированной) может потребоваться более тщательный мониторинг развернутого анализа крови, включая определение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы.

В редких случаях на фоне применения Бетаферона наблюдалось развитие панкреатита, в большинстве случаев связанное с наличием гипертриглицеридемии.

Клинические исследования показали, что терапия Бетафероном часто может приводить к бессимптомному повышению печеночных трансаминаз, которое в большинстве случаев выражено незначительно и носит преходящий характер.

Как и при лечении другими бета-интерферонами, тяжелые поражения печени (включая печеночную недостаточность) при применении Бетаферона наблюдаются редко. Наиболее тяжелые случаи отмечались у пациентов, подвергшихся воздействию гепатотоксичных лекарственных препаратов или веществ, а также при некоторых сопутствующих заболеваниях (например, злокачественные заболевания с метастазированием, тяжелые инфекции и сепсис, злоупотребление алкоголем).

При лечении Бетафероном необходимо осуществлять мониторинг функции печени (включая оценку клинической картины). Повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови требует тщательного наблюдения и обследования. При значительном повышении трансаминаз в сыворотке крови или появление признаков поражения печени (например, желтухи) следует отменить препарат. При отсутствии клинических признаков поражения печени или после нормализации уровня печеночных ферментов возможно возобновление терапии Бетафероном с наблюдением за функцией печени.

Пациентам с дисфункцией щитовидной железы рекомендуется регулярно проверять функцию щитовидной железы (гормоны щитовидной железы, ТТГ), а в остальных случаях - по клиническим показаниям.

Бетаферон необходимо применять с осторожностью у больных с заболеваниями сердца, в частности, при сердечной недостаточности III-IV стадии по классификации NYHA, поскольку такие пациенты не были включены в клинические исследования.

Если на фоне лечения Бетафероном развивается кардиомиопатия и предполагается, что это связано с применением препарата, то лечение Бетафероном следует прекратить.

Больных необходимо информировать о том, что побочным эффектом Бетаферона могут быть депрессия и суицидальные мысли, при появлении которых следует немедленно обратиться к врачу.

В двух контролируемых клинических исследованиях с участием 1657 пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом не было выявлено достоверных различий частоты развития депрессии и суицидальных мыслей при применении Бетаферона или плацебо. Тем не менее следует проявлять осторожность при назначении Бетаферона больным с депрессивными расстройствами и суицидальными мыслями в анамнезе. При возникновении подобных явлений на фоне лечения, следует рассмотреть вопрос о целесообразности отмены Бетаферона.

Бетаферон необходимо применять с осторожностью у больных с эпилептическими припадками в анамнезе.

Могут наблюдаться серьезные аллергические реакции (редкие, но проявляющиеся в острой и тяжелой форме, такие как бронхоспазм, анафилаксия и крапивница).

При появлении признаков повреждения целостности кожи (например, истечения жидкости из места инъекции) пациенту следует обратиться к врачу прежде, чем он продолжит выполнение инъекций Бетаферона.

У пациентов, получавших Бетаферон, наблюдались случаи некроза в месте инъекции. Некроз может быть обширным и распространяться на мышечные фасции, а также жировую ткань и, как следствие, приводить к образованию шрамов. В некоторых случаях необходимо удаление омертвевших участков или, реже, пересадка кожи. Процесс заживления при этом может занимать до 6 месяцев.

При появлении множественных очагов некроза лечение Бетафероном следует прекратить до полного заживления поврежденных участков. При наличии одного очага, если некроз не слишком обширен, использование Бетаферона может быть продолжено, поскольку у некоторых пациентов заживление омертвевшего участка в месте инъекции происходило на фоне применения Бетаферона.

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 п/к.

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

Как и при лечении любыми другими препаратами с содержанием белка, при применении Бетаферона существует возможность образования антител. В ряде контролируемых клинических исследований производился анализ сыворотки крови каждые 3 месяца для выявления развития антител к Бетаферону. 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 исследовании с участием пациентов с клинически изолированным синдромом, позволяющим предположить рассеянный склероз, нейтрализующая активность, которая измерялась каждые 6 месяцев, во время соответствующих визитов, отмечалась у 16.5-25.2% получавших Бетаферон пациентов. Нейтрализующая активность обнаруживалась, по крайней мере, один раз у 30% (75) получавших Бетаферон пациентов; у 23% (17) из них до того, как исследование завершилось, статус антител вновь стал отрицательным. В ходе двухлетнего периода исследования развитие нейтрализующей активности не связывалось со снижением клинической эффективности (в том, что касалось времени до наступления клинически достоверного рассеянного склероза).

Не было доказано, что наличие нейтрализующих антител сколько-нибудь значительно влияет на клинические результаты, включая данные МРТ. 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.

Применение цитокинов у больных с моноклональной гаммапатией иногда сопровождалось системным повышением проницаемости капилляров с развитием шока и летальным исходом.

Использование в педиатрии

Систематического изучения эффективности и безопасности Бетаферона у **детей и подростков до 18 лет** не проводилось.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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 повышенного внимания.

Результаты доклинических исследований

Исследования острой токсичности не проводились.

Поскольку грызуны нечувствительны к действию человеческого интерферона бета, оценка риска проводилась на основании исследований токсичности при повторных дозах у макак-резус. Наблюдалась транзиторная гипертермия, наряду с выраженным преходящим повышением концентрации лимфоцитов и преходящим снижением тромбоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

Длительные исследования токсичности не проводились.

Исследования репродуктивной токсичности у макак-резус выявили токсичность для матери и увеличение частоты спонтанных абортов. У живого потомства не наблюдалось каких-либо пороков развития. Исследования влияния на фертильность не проводились. Не наблюдалось какого-либо влияния на эстральный цикл у обезьян.

В одном отдельном исследовании генотоксичности (тест Эймса) не наблюдалось каких-либо мутагенных эффектов.

Исследования канцерогенности не проводились. Тест клеточной трансформации in vitro не выявил какого-либо канцерогенного потенциала.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* применяют при почечной недостаточности.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* применяют при печеночной недостаточности.

Применение в детском возрасте

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов в возрасте до 18 лет (в связи с отсутствием достаточного опыта применения препарата у данной возрастной группы).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C; не замораживать. Срок годности лиофилизированного порошка - 2 года, растворителя - 3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Betaferon