|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Қазақстан Республикасы  Денсаулық сақтау министрлігі  Медициналық және  фармацевтикалық бақылау комитеті»  РММ төрағасының  20 ж. «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  № \_\_\_\_\_ бұйрығымен  **БЕКІТІЛГЕН** |  |

**Дәрілік препаратты медициналық**

**қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

Ресиджен

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Интерферон бета-1а

**Дәрілік түрі, дозасы**

Инъекцияға арналған ерітінд, 44 мкг/0.5 мл

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммуностимуляторлар. Интерферондар. Интерферон бета-1а.

АТХ коды L03AB07

**Қолданылуы**

* Ресиджен қайталанатын ағыммен жайылған склерозы бар пациенттерді емдеу
* баламалы диагноз болмағанда, және клиникалық нақты жайылған склероз дамуының жоғары қаупі бар кезде белсенді қабыну ағымымен демиелинизацияның (клиникалық оқшауланған синдром) жалғыз клиникалық эпизоды бар пациенттерді емдеу үшін көрсетілген.

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

* табиғи немесе рекомбинантты бета-интерферон немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
* ауыр депрессия және/немесе суицидтікке түрткі болуы
* шала туған балалар, жаңа туған нәрестелер және 3 жасқа дейінгі балалар

***Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары***

Пациенттерді тұмауға ұқсас симптомдарды қоса, бета-интерферон енгізумен байланысты неғұрлым жиі болатын жағымсыз реакциялар туралы хабардар ету керек. Бұл симптомдар, әдетте, емнің басында едәуір байқалады және емдеуді жалғастырған кезде жиілігі мен ауырлық дәрежесі бойынша төмендейді.

*Тромбоздық микроангиопатия (ТМА)*

Бета интерферонмен емдегенде тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) немесе гемолитикалық уремиялық синдром (ГУС), оның ішінде өліммен аяқталатын тромбоздық микроангиопатия жағдайлары хабарланған. Жағдайлар емдеу кезінде уақыттың әртүрлі сәттерінде тіркелген және бета-интерферонмен емдеу басталғаннан кейін бірнеше аптадан бірнеше жылға дейін орын алуы мүмкін.

Ерте клиникалық белгілерге тромбоцитопения, алғашқы анықталған гипертензия, ысыну, орталық жүйке жүйесінің бұзылыстары (мысалы, сананың шатасуы, парез) және бүйрек функциясының бұзылуы жатады. ТМА туралы куәландыратын зертханалық деректерге тромбоциттер санының төмендеуі, қан жағындысында гемолиз бен шистоциттерге (эритроциттердің ыдырауы) байланысты сарысулық лактатдегидрогеназаның (ЛДГ) ұлғаюы жатады. Сондықтан, егер ТМА клиникалық белгілері байқалса, қандағы тромбоциттер деңгейін, сарысулық ЛДГ, қан жағындысын және бүйрек функциясын одан әрі тексеру ұсынылады. Егер ТМА диагноз қойылса, уақтылы емдеу қажет (плазмоферезді ескере отырып) және Ресиджен қабылдауды дереу тоқтату ұсынылады.

*Депрессия және суицидтік ойлар*

Интерферон бета-1a депрессиядан зардап шегетін немесе зардап шеккен пациенттерге, әсіресе анамнезінде суицидтік түрткі болатын науқастарға сақтықпен тағайындау керек. Депрессия мен суицидтік ойлар көптеген жайылған склероз популяциясында және интерферонды қолдануға байланысты жиі кездесетіні белгілі. Интерферон бета-1a алатын пациенттерге депрессияның және/немесе суицидтік ойлардың кез келген симптомдары туралы емдеуші дәрігерге дереу хабарлауды ұсыну керек. Депрессиясы бар пациенттер интерферон бета-1a емі кезінде мұқият бақылануы және тиісті түрде емделуі тиіс. Интерферон бета-1a емін тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

*Құрысулар*

Интерферон бета-1a анамнезінде құрысулар ұстамалары бар пациенттерге, сондай-ақ эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдайтын науқастарға, әсіресе эпилепсия барысы эпилепсияға қарсы емнің көмегімен талапқа сай бақыланбайтын жағдайларда сақтықпен тағайындау керек.

*Жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары*

Стенокардия, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі немесе аритмия сияқты жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттер бета-1а интерфероны емінің басында олардың жай-күйінің ықтимал нашарлауын анықтау үшін мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс. Интерферон бета-1a емімен байланысты тұмауға ұқсас жағдайдың белгілері жүрек бұзылулары бар пациенттер үшін стресс болуы мүмкін.

*Инъекция орнындағы некроз*

Инъекция орнындағы некроз бета-1а интерферонын пайдаланатын пациенттерде тіркелген. Инъекция орнында некроздың даму қаупін азайту үшін пациенттер асептика талаптарын орындауы және әрбір келесі дозаны енгізгенде инъекция орнын ауыстыруы тиіс.

Өздігінен енгізу емшарасын, әсіресе инъекция орнында реакциялар пайда болса, мезгіл-мезгіл қайта қарау керек.

Инъекция орнының ісінумен немесе сұйықтықтың бөлінуімен байланысты терінің қандай да бір зақымдануы пайда болған кезде пациент бета-1а интерфероны инъекциясын жалғастырар алдында дәрігермен кеңесу керек. Егер пациентте көптеген зақымданулар болса, бета-1а интерферонын толық жазылғанға дейін тоқтату керек. Жекелеген зақымданулары бар пациенттер некроздық құбылыстар тіндерге терең зақым келтірмеген жағдайда емдеуді жалғастыра алады.

*Бауыр дисфункциясы*

Интерферон бета-1a анамнезінде бауыр аурулары, бауырдың белсенді ауруының клиникалық көріністері, алкогольді шектен тыс пайдалану немесе сарысудағы АЛТ деңгейінің жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегінен 2,5 есе артық) бар пациенттерде сақтықпен бастау керек. Егер сарғаю немесе бауыр дисфункциясының басқа да клиникалық симптомдары пайда болса, бета-1а интерферонымен емдеуді тоқтату керек.

Бета-интерферондар жедел бауыр жеткіліксіздігін қоса, бауырдың ауыр зақымдануын тудыруы мүмкін. Бауырдың ауыр зақымдану жағдайларының көпшілігі емдеудің алғашқы алты айында болған. Сирек симптоматикалық бауыр дисфункциясының механизмі белгісіз. Нақты қауіп факторлары анықталған жоқ.

*Бүйрек және несеп шығару жолының аурулары*

*Нефроздық синдром*

Бета-интерферонымен емдеу кезінде склерозды фокальді сегментарлы гломерулосклерозды (ФСГС), ең аз өзгерістер ауруын, жарғақшалы пролиферативті гломерулонефритті және жарғақшалы гломерулопатияны қоса, негізінде жатқан әртүрлі нефропатиялары бар нефрозды синдром жағдайлары туралы хабарланды. Бұл жағдайлар емдеу кезінде әртүрлі уақытша нүктелерде тіркелді, олар бета-интерферонымен бірнеше жыл емделгеннен кейін де пайда болуы мүмкін. Ерте белгілерге немесе симптомдарға, мысалы, ісіну, протеинурия және бүйрек функциясының бұзылуына, әсіресе бүйрек ауруының жоғары қаупі бар пациенттерге мерзімді мониторинг жүргізу ұсынылады. Нефроздық синдромды уақтылы емдеу және бета-1а интерферонымен емдеуді тоқтатуды қарастыру қажет.

*Зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы*

Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі интерферондарды пайдаланумен байланысты. Осылайша, әдетте жайылған склерозы бар пациенттерді бақылау үшін қажет зертханалық тесттерден басқа, бета-1а интерферон емінен кейін белгілі бір уақыт аралығында (1, 3 және 6 ай) бауыр ферменттеріне, сондай-ақ қан жасушаларының толық және дифференциалды саны мен тромбоциттер санына үнемі мониторинг жүргізу, содан кейін мезгіл-мезгіл клиникалық белгілер болмаған кезде ұсынылады.

*Қалқанша безінің аурулары*

Кейде ем кезінде пациенттерде қалқанша без функциясының бұзылулары дамуы немесе нашарлауы мүмкін. Сондықтан емдеу басталғанға дейін, ал бұзылулар болған кезде – емнің әрбір 6-12 айы сайын мезгіл-мезгіл қалқанша без функциясына зерттеу жүргізу ұсынылады. Егер емдеу басталғанға дейін бұзылулар анықталмаса, онда одан әрі тұрақты зерттеулерге қажеттілік жоқ. Алайда, оларды қалқанша безі функциясының бұзылыстарының клиникалық көріністері пайда болған жағдайда жүргізу қажет.

*Жедел бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі және жедел миелосупрессия*

Бета-1а интерферон жедел бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындағанда сақ болу, сондай-ақ жедел миелосупрессиясы бар пациенттерге қатаң бақылау жасау керек.

*Антиденелерді бейтараптандыру*

Бета-1а интерферон қарсы сарысулық бейтараптандыратын антиденелер пайда болуы мүмкін. Антиденелердің нақты пайда болу жиілігі әлі анықталған жоқ. Клиникалық деректер бета-1а интерферон 44 мкг-мен 24-48 ай емделгеннен кейін пациенттердің шамамен 13-14%-ында бета-1а интерферонға тұрақты сарысулық антиденелер өндірілетінін айғақтайды. Антиденелердің болуы бета-1а интерферон (бета-2, микроглобулин және неоптерин) фармакодинамикалық жауабын әлсірететіні көрсетілген.

*Жайылған склероздың басқа түрлері*

Жайылған склерозы бар амбулаториялық емделмеген пациенттерден қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы сирек деректер ғана бар. Бета-1а интерферон бастапқы үдемелі жайылған склерозы бар пациенттерде әлі зерттелген жоқ және бұл пациенттерде пайдаланылмауы тиіс.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

Адамдарда бета-1а интерферон дәрілік өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілген жоқ.

Интерферондар Р450 цитохром жүйесінің бауыр ферменттерінің белсенділігін төмендетуі мүмкін екені белгілі. Сондықтан бета-1а интерферон емдік индексі тар және негізінен Р450 цитохромы жүйесінің бауыр ферменттерінің қатысуымен шығарылатын дәрілік заттармен, мысалы, эпилепсияға қарсы препараттармен және кейбір антидепрессанттармен бірге тағайындағанда сақ болу керек.

Ресидженнің кортикостероидтармен немесе адренокортикотропты гормонмен (АКТГ) өзара әрекеттесуі жүйелі түрде зерттелмеген. Клиникалық зерттеулер деректері аурудың қайталануы кезінде көптеген склерозы бар пациенттер Ресиджен мен кортикостероидтер немесе АКТГ препараттарын бір мезгілде қолдана алатынын көрсетеді.

***Арнайы ескертулер***

*Педиатрияда қолдану*

Бұл дәрілік препараттың құрамында дозасына 2,5 мг бензил спирті бар.

Шала туған балаларға немесе жаңа туған нәрестелерге тағайындамау керек. Бұл нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларда уытты және анафилактоидты реакциялар тудыруы мүмкін.

*Жүктілік немесе лактация кезеңі*

Жүктілік басталған немесе жоспарланған жағдайда, сондай-ақ жүктілікке күдікті жағдайда осы препаратты қолдануды бастамас бұрын дәрігерге хабарласыңыз.

Жаңа туған нәрестелерге/емшек еметін нәрестелерге препараттың зиянды әсері күтілмейді, сондықтан Ресидженемшек емізу кезінде қолдануға болады.

*Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Орталық жүйке жүйесі тарапынан препаратты қолдану кезінде байқалатын жағымсыз реакциялар (мысалы, бас айналу) пациенттердің автомобильді басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етуі мүмкін.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

***Дозалау режимі***

Емдеуді осы ауруды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен бастау керек.

Емдеудің басында тахифилаксия дамуы үшін Ресиджен препаратының дозасын біртіндеп арттыру керек, бұл емдеудің жағымсыз әсерлерінің санын азайтуға мүмкіндік береді. Пациенттерге 8,8 мкг дозасын тері астына енгізуден бастау және келесі кестеге сәйкес мақсатты дозаға дейін 4 апта бойы дозаны арттыру ұсынылады:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ұсынылатын титрлеу (% соңғы дозадан) | Ресиджен 44 мкг үшін титрлеу дозасы |
| 1-2 апта | 20 % | 8.8 мкг аптасына үш рет |
| 3-4 апта | 50 % | 22 мкг аптасына үш рет |
| 5 + апта | 100 % | 44 мкг аптасына үш рет |

Демиелинизацияның бірінші клиникалық эпизоды

44 мкг дозадағы демиелинизацияның бірінші клиникалық эпизодынан кейін пациенттерді емдеу үшін Ресиджен препаратын аптасына үш рет тері астына енгізеді.

Қайталанатын ағымды жайылған склероз

Ресидженнің ұсынылатын дозасы тері астына инъекция түрінде аптасына үш рет 44 мкг құрайды. Төмендеу 22 мкг дозасы, сондай-ақ аптасына үш рет тері астына инъекциямен енгізілетін, емдеуші дәрігердің пікірінше, жоғары дозаны көтере алмайтын пациенттер үшін ұсынылады.

***Енгізу әдісі және жолы***

Ресиджен тері астына инъекция түрінде енгізіледі. Инъекция алдында және әрбір инъекциядан кейін 24 сағаттан кейін Ресиджен препаратын енгізумен байланысты тұмауға ұқсас симптомдарды азайту үшін қызуды түсіретін анальгетикті қолдану ұсынылады.

***Артық дозаланған жағдайда қолдану қажет шаралар***

Пациентті артық дозаланған жағдайда бақылау және тиісті демеуші ем жүргізу үшін ауруханаға емдеуге жатқызу керек.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкерге кеңес алу үшін жүгіну бойынша ұсынымдар***

Емдеуді осы ауруды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен бастау керек.

Инъекция орнында некроздың даму қаупін азайту үшін пациенттер асептика талаптарын орындауы және әрбір келесі дозаны енгізгенде инъекция орнын ауыстыруы тиіс.

Өздігінен енгізу емшарасын, әсіресе инъекция орнында реакциялар пайда болса, мезгіл-мезгіл қайта қарау керек.

Инъекция орнының ісінумен немесе сұйықтықтың бөлінуімен байланысты терінің қандай да бір зақымдануы пайда болған кезде пациент бета-1а интерферон инъекциясын жалғастырар алдында дәрігермен кеңесу керек.

**ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда (қажет болса) қабылдау керек шаралар**

Хабарланған жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеулерден, сондай-ақ тіркеуден кейінгі есептерден анықталды. *(Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі*: *өте жиі (≥ 1/10); жиі (≥1/100-ден <1/10-ға дейін); жиі емес (≥1/1000-ден <1/100-ге дейін); сирек (≥1/10000-нан < 1/1000-ға дейін); өте сирек (<1/10000-ға дейін); белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес).*

*Өте жиі*

*-* нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

*-* трансаминазалар деңгейінің симптомсыз жоғарылауы

- бас ауыруы

*-* инъекция орнындағы қабыну, инъекция орнындағы реакциялар, тұмауға ұқсас симптомдар

*Жиі*

*-* трансаминаза деңгейінің жедел жоғарылауы

*-* депрессия, ұйқысыздық

*-* диарея, құсу, жүрек айнуы

*-* қышыну, бөртпе, эритематозды бөртпе, макулопапулезді бөртпе, алопеция

*-* миалгия, артралгия.

*-* инъекция орнындағы ауырсыну, әлсіздік, қалтырау, қызба

*Жиі емес*

*-* қалқанша безінің функциясының бұзылуы, көбіне гипотиреоз немесе гипертиреоз ретінде болатын

*-* сарғаюмен немесе онсыз гепатит

- құрысу

*-* торқабықтың тамырлық аурулары (ретинопатия, дақтар, артерияның немесе торқабық венасының тарылуы)

- тромбоэмболиялық реакциялар

- диспноэ

*-* есекжем

*-* инъекция орнындағы некроз, инъекция орнындағы ісіну, инъекция орнындағы абсцесс, инъекция орнындағы инфекциялар, қатты терлеу

*Сирек*

*-* тромбоздық микроангиопатия, тромбоздық тромбоцитопениялық пурпураны/гемолитико-уремиялық синдромды қоса, панцитопения

*-* анафилаксиялық реакциялар

*-* бауыр жеткіліксіздігі, аутоиммунды гепатит

- суицид әрекеттері

*-* Квинке ісіну (ангионевроздық ісіну), мультиформалы эритема, мультиформалы эритемаға ұқсас тері реакциялары, Стивенс-Джонсон синдромы

- дәрілік қызыл жегі

*-* нефроздық синдром, гломерулосклероз

*-* инъекция орнындағы дәнекер тінінің қабынуы

*Белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес)*

- өтпелі неврологиялық симптомдар (гипестезия, бұлшықет түйілуі, парестезия, жүру кезіндегі қиындықтар, бұлшықет-қаңқалық кимылсыздық) бұл жайылған склероздың өршуін имитациялауы мүмкін

*-* өкпе артериялық гипертензиясы\*

-панникулит (инъекция орнында)

*Класстық әсері*

Иинтерферонды қолдану анорексиямен, бас айналумен, мазасыздықпен, аритмиямен, вазодилатациямен, жүрек қағысының жиілеуімен, меноррагиямен және метроррагиямен байлансты болған.

Аутоантиденелер түзілуінің жоғарылауы бета-интерферонмен емдеу кезінде пайда болуы мүмкін.

*Өкпе артериялық гипертензиясы*

Интерферон бета препараттарын қолданған кезде өкпенің артериялық гипертензия жағдайлары хабарланған. Мұндай жағдайлар бета интерферонымен емдеу басталғаннан кейін бірнеше жылға дейін әртүрлі уақыт аралығында болды.

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған жағдайда медицина қызметкеріне, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімді еместігі туралы мәлімдемелерді қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөнінде деректердің ақпараттық базасына тікелей хабарлау керек**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

Алдын ала толтырылған бір шприц (0,5 мл) ішінде

*белсенді зат* – адамның рекомбинантты интерферон бета-1а, 44 мкг,

*қосымша заттар:* мұзды сірке қышқылы, натрий ацетаты тригидраты, полоксамер 188, D-маннитол, L-метионин, бензил спирті, натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су.

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Түссізден немесе сарғыш түске дейінгі мөлдір немесе сәл бозаңданатын, көрінетін бөлшектерден бос дерлік ерітінді.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

0.5 мл препараттан тот баспайтын болаттан жасалған инемен жабдықталған, екі қабатты қалпақшамен жабылған, саусаққа арналған пластикалық тіреуіші және резеңке тығыздағышы бар мөлдір түссіз шыныдан жасалған (І типті) бір рет пайдалануға арналған алдын ала толтырылған шприцтерге салынады.

3 шприцтен поливинилхлоридті үлбірден және қағаздан (ПВХ/қағаз) жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

4 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

**Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

***Сақтау шарттары***

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы.

**Өндіруші туралы мәлімет**

СиннаЖен Ко.,Карадж,Альборз, Иран Ислам Республикасы

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

СиннаЖен Ко.,

3rd Sq., Simin Dasht Industrial Area, Карадж, Альборз, Иран Ислам Республикасы

Тел.: +98-263-6670334

E-mail: cinnagen@cinnagen.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын** **және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Saa Pharma» ЖШС

050010, Алматы қ., Достық д-лы, 38, № 705 кеңсе, KDC бизнес орталығы,

тел.: + 7 (727) 345 10 11, моб.: +7 (701) 922-60-63,

e-mail: info@saapharma.kz