|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Ресиджен

**Международное непатентованное название**

Интерферон бета-1а

**Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для инъекций, 44 мкг/ 0.5 мл

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуностимуляторы. Интерфероны. Интерферон бета-1а.

Код АТХ L03AB07

**Показания к применению**

- Ресиджен показан для лечения пациентов с рассеянным склерозом с рецидивирующим течением

- Лечение пациентов с единственным клиническим эпизодом демиелинизации (клинически изолированный синдром) с активным воспалительным течением при исключении альтернативного диагноза и наличии высокого риска развития клинически достоверного рассеянного склероза.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* гиперчувствительность к природному или рекомбинантному бета-интерферону или к любому из вспомогательных веществ
* тяжелая депрессия и/или наличие суицидальных побуждений
* недоношенные, новорожденные и дети до 3 лет

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Пациентов следует информировать о наиболее частых побочных реакциях, связанных с введением бета-интерферона, включая гриппоподобные симптомы. Эти симптомы, как правило, наиболее заметны в начале терапии и снижаются по частоте и степени тяжести при продолжении лечения.

*Тромботическая микроангиопатия (ТМА)*

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии, проявляющейся как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или гемолитический уремический синдром (ГУС), в том числе со смертельным исходом, при лечение интерфероном бета. Случаи были зарегистрированы в различные моменты времени во время лечения и могут происходить от нескольких недель до нескольких лет после начала лечения бета-интерфероном.

Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, впервые выявленную гипертензию, жар, расстройства центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парез) и нарушение функции почек. Лабораторные данные, свидетельствующие о ТМА, включают снижение количества тромбоцитов, увеличение сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) из-за гемолиза и шистоцитов (распад эритроцитов) в мазке крови. Поэтому, если наблюдаются клинические признаки ТМА, рекомендуется дальнейшее тестирование уровня тромбоцитов в крови, сывороточной ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если ТМА диагностируется, требуется своевременное лечение (с учетом плазмофереза) и рекомендуется немедленное прекращение приема Ресиджен.

*Депрессия и суицидальные мысли*

Интерферон бета-1a с осторожностью следует назначать пациентам, страдающим или страдавшим депрессией, в особенности больным с суицидальными побуждениями в анамнезе. Известно, что депрессия и суицидальные мысли чаще встречаются в популяции рассеянного склероза и в связи с использованием интерферона. Пациентам, получающим интерферон бета-1а, следует рекомендовать немедленно сообщать о любых симптомах депрессии и/или суицидальных мыслей лечащему врачу. Пациенты с депрессией должны тщательно контролироваться во время терапии интерфероном бета-1а и получать лечение соответствующим образом. Следует рассмотреть возможность прекращения терапии интерфероном бета-1а.

*Судороги*

Интерферон бета-1a с осторожностью следует назначать пациентам с приступами судорог в анамнезе, а также больным, принимающим противоэпилептические препараты, особенно в тех случаях, когда течение эпилепсии адекватно не контролируется с помощью противоэпилептической терапии.

*Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, застойная сердечная недостаточность или аритмия, в начале терапии интерфероном бета-1а должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления возможного ухудшения их состояния. Признаки гриппоподобного состояния, связанного с лечением интерфероном бета-1a, могут оказаться стрессовыми для пациентов с сердечными нарушениями.

*Некроз в месте инъекции*

Некроз в месте инъекции был зарегистрирован у пациентов, использующих интерферон бета-1a. Для уменьшения риска развития некроза в месте инъекции пациенты должны выполнять требования асептики и менять место инъекции при введении каждой следующей дозы.

Процедуру самостоятельного введения следует периодически пересматривать, особенно если появились реакции в месте инъекции.

При появлении каких-либо повреждений кожи, которые могут быть связаны с отеком или выделением жидкости из места инъекции, пациенту следует проконсультироваться с врачом перед продолжением инъекций интерферона бета-1а. Если у пациента множественные поражения, интерферон бета-1a следует прекратить до полного заживления. Пациенты с единичными поражениями могут продолжать лечение при условии, что некротические явления не вызвали глубокого повреждения тканей.

*Печеночная дисфункция*

Интерферон бета-1a следует начинать с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, клинических проявлений активного заболевания печени, злоупотребления алкоголем или повышения уровня АЛТ в сыворотке (более чем 2,5 раза выше верхней границы нормы). Лечение интерфероном бета-1a следует прекратить, если появляются желтуха или другие клинические симптомы дисфункции печени.

Бета-интерфероны могут вызвать серьезные повреждения печени, включая острую печеночную недостаточность. Большинство случаев тяжелого повреждения печени произошло в течение первых шести месяцев лечения. Механизм редкой симптоматической печеночной дисфункции не известен. Никаких конкретных факторов риска выявлено не было.

*Заболевания почек и мочевыводящих путей*

*Нефротический синдром*

Сообщалось о случаях нефротического синдрома с различными лежащими в основе нефропатиями, включая склерозирующий фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений, мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранозную гломерулопатию во время лечения интерфероном-бета. Данные случаи были зарегистрированы в различных временных точках во время лечения, они также могут возникать после нескольких лет лечения интерфероном-бета. Рекомендуется периодический мониторинг ранних признаков или симптомов, например, отек, протеинурия и нарушение функции почек, особенно у пациентов с высоким риском заболевания почек. Необходимо своевременное лечение нефротического синдрома и рассмотрение прекращения лечения интерфероном бета-1а.

*Отклонения лабораторных показателей*

Изменения лабораторных показателей связаны с использованием интерферонов. Таким образом, в дополнение к лабораторным тестам, которые обычно требуются для наблюдения за пациентами с рассеянным склерозом, рекомендуется регулярно проводить мониторинг ферментов печени, а также полное и дифференциальное количество клеток крови и количество тромбоцитов через определенные промежутки времени (1, 3 и 6 месяцев) после терапии интерферона бета-1a, а затем периодически после этого в отсутствие клинических симптомов.

*Заболевания щитовидной железы*

Иногда во время терапии у пациентов могут развиваться или ухудшаться имеющиеся нарушения функций щитовидной железы. Поэтому рекомендуется проводить исследование функций щитовидной железы до начала лечения, а при наличии нарушений – периодически через каждые 6-12 месяцев терапии. Если до начала лечения нарушений не выявлено, то потребность в дальнейших регулярных исследованиях отсутствует. Однако, их необходимо проводить в случае появления клинических симптомов расстройств функции щитовидной железы.

*Острая почечная или печеночная недостаточность и острая миелосупрессия*

Следует соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а пациентам с острой почечной и печеночной недостаточностью, а также соблюдать строгий контроль пациентам с острой миелосупрессией.

*Нейтрализация антител*

Могут появиться сывороточные нейтрализующие антитела против интерферона бета-1а. Точная частота появления антител пока не установлена. Клинические данные свидетельствуют о том, что после 24–48 месяцев лечения интерфероном бета-1а 44 мкг примерно у 13–14% пациентов вырабатываются стойкие сывороточные антитела к интерферону бета-1а. Было показано, что присутствие антител ослабляет фармакодинамический ответ на интерферон бета-1а (бета-2, микроглобулин и неоптерин).

*Другие формы рассеянного склероза*

От пациентов без амбулаторного лечения с рассеянным склерозом имеются только редкие данные о безопасности и эффективности. Интерферон бета-1а еще не был исследован у пациентов с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом и не должен использоваться у этих пациентов.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Исследования взаимодействия с интерфероном бета-1a на людях не проводились.

Известно, что интерфероны могут снижать активность печеночных ферментов системы цитохрома Р450. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1а одновременно с лекарственными средствами, имеющими узкий терапевтический индекс и выводящимися преимущественно при участии печеночных ферментов системы цитохрома Р450, например, с противоэпилептическими препаратами и некоторыми антидепрессантами.

Взаимодействие Ресиджен с кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ) систематически не изучалось. Клинические исследования показывают, что пациенты с рассеянным склерозом могут получать Ресиджен и кортикостероиды или АКТГ во время рецидивов.

***Специальные предупреждения***

*Применение в педиатрии*

Этот лекарственный препарат содержит 2,5 мг бензилового спирта на дозу.

Не следует назначать недоношенным детям или новорожденным. Это может вызвать токсические и анафилактоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

*Во время беременности или лактации*

Обратитесь к врачу перед тем, как начать применение этого препарата в случае наступления или планирования беременности, а также при подозрении на беременность.

Вредного влияния препарата на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поэтому Ресиджен можно применять во время кормления грудью.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Побочные реакции со стороны центральной нервной системы, наблюдаемые при применении препарата (например, головокружение), могут повлиять на способность пациентов управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

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

В начале лечения следует постепенно повышать дозу препарата Ресиджен для развития тахифилаксии, что позволит снизить количество побочных эффектов лечения. Рекомендуется начинать с подкожного введения дозы 8,8 мкг пациентам и увеличивать дозу в течение 4 недель до целевой дозы в соответствии со следующим графиком:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Рекомендуемое титрование  (% от конечной дозы) | Доза титрования для  Ресиджен 44 мкг |
| Неделя 1-2 | 20% | 8.8 мкг 3 раза в неделю |
| Неделя 3–4 | 50% | 22 мкг 3 раза в неделю |
| Неделя 5+ | 100% | 44 мкг 3 раза в неделю |

Первый клинический эпизод демиелинизации

Для лечения пациентов после первого клинического эпизода демиелинизации дозу 44 мкг препарата Ресиджен вводят три раза в неделю подкожно.

Рассеянный склероз с рецидивирующим течением

Рекомендуемая дозировка Ресиджен составляет 44 мкг три раза в неделю в виде подкожной инъекции. Более низкая доза в 22 мкг, также вводимая три раза в неделю подкожной инъекцией, рекомендуется для пациентов, которые, по мнению лечащего врача, не могут переносить более высокую дозу.

***Метод и путь введения***

Ресиджен вводится в виде подкожной инъекции. Перед инъекцией и в течение последующих 24 часов после каждой инъекции рекомендуется применение жаропонижающего анальгетика для уменьшения гриппоподобных симптомов, связанных с приемом Ресиджен.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

В случае передозировки, пациенты должны быть госпитализированы для наблюдения и должно быть предоставлено соответствующее поддерживающее лечение.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

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

Для уменьшения риска развития некроза в месте инъекции пациенты должны выполнять требования асептики и менять место инъекции при введении каждой следующей дозы.

Процедуру самостоятельного введения следует периодически пересматривать, особенно если появились реакции в месте инъекции.

При появлении каких-либо повреждений кожи, которые могут быть связаны с отеком или выделением жидкости из места инъекции, пациенту следует проконсультироваться с врачом перед продолжением инъекций интерферона бета-1а.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Представленные побочные реакции были выявлены из клинических исследований, а также из отчетов после регистрации. (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

*Очень часто*

- нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия

- бессимптомное увеличение трансаминаз

- головная боль

- воспаление, реакция в месте введения, гриппоподобные симптомы

*Часто*

- острое увеличение трансаминаз

- депрессия, бессонница

- диарея, рвота, тошнота

- зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь, алопеция

- миалгия, артралгия

- боль в месте инъекции, усталость, озноб, лихорадка

*Нечасто*

- дисфункция щитовидной железы, чаще всего проявляющаяся как гипотиреоз или гипертиреоз

- гепатит с или без желтухи

- судороги

- сосудистые заболевания сетчатки (ретинопатия, пятна, обструкция артерии или вены сетчатки)

- тромбоэмболические реакции

- диспноэ

- крапивница

- некроз в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции, инфекция в месте инъекции, повышенное потоотделение

*Редко*

- тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром, панцитопения

- анафилактические реакции

- печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит

- попытка суицида

- отек Квинке (ангионевротический отек), мультиформная эритема, мультиформные кожные реакции, похожие на эритему, синдром Стивенса-Джонсона

- лекарственная красная волчанка

- нефротический синдром, гломерулосклероз

- воспаление соединительной ткани в месте инъекции

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- временные неврологические симптомы (гипестезия, мышечный спазм, парестезия, трудности при ходьбе, скелетно-мышечная ригидность), которые могут имитировать обострения рассеянного склероза

- легочная артериальная гипертензия\*

- панникулит (в месте инъекции)

*Классовый эффект*

Применение интерферонов было связано с анорексией, головокружением, беспокойством, аритмией, вазодилатацией, учащенным сердцебиением, меноррагией и метроррагией.

Повышенное образование аутоантител может возникнуть во время лечения бета-интерфероном.

*Легочная артериальная гипертензия*

Сообщалось о случаях легочной артериальной гипертонии с препаратами интерферона бета. О событиях сообщалось в различные моменты времени, включая до нескольких лет после начала лечения бета-интерфероном.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Один предварительно заполненный шприц (0,5 мл) содержит

*активное вещество* – интерферон бета-1а человеческий рекомбинантный, 44 мкг,

*вспомогательные вещества:* кислота уксусная ледяная, натрия ацетата тригидрат, полоксамер 188, D-маннитол, L-метионин, спирт бензиловый, натрия гидроксид, вода для инъекций.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до желтоватого цвета раствор, практически свободный от видимых частиц.

**Форма выпуска и упаковка**

По 0.5 мл препарата помещают в предварительно заполненные шприцы для одноразового использования из прозрачного бесцветного стекла (тип I), снабженные иглой из нержавеющей стали, закрытой двухслойным колпачком, пластиковым упором для пальцев и шток-поршнем с резиновым уплотнителем.

По 3 шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и бумаги (ПВХ/бумаги).

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°С до 8 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

СиннаЖен Ко., Карадж, Альборз, Исламская Республика Иран

**Держатель регистрационного удостоверения**

СиннаЖен Ко.,

3rd Sq., Simin Dasht Industrial Area, Карадж, Альборз, Исламская Республика Иран

Тел.: +98-263-6670334

E-mail: cinnagen@cinnagen.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Saa Pharma»

050010, г. Алматы, пр. Достык, 38, оф. № 705, Бизнес центр KDC,

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

e-mail: info@saapharma.kz