|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **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**

СинноВекс

**Международное непатентованное название**

Интерферон бета-1a

**Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

в комплекте с растворителем и набором для введения, 30 мкг (6 млн МЕ)

**Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ L03AB07

**Показания к применению**

- рецидивирующий рассеянный склероз (РРС), характеризующийся как минимум двумя рецидивами на протяжении предшествующего трехлетнего периода при отсутствии признаков прогрессирования заболевания между рецидивами

- единичные случаи демиелинизации в результате активного воспалительного процесса, потребовавшего внутривенного введения кортикостероидов, при исключении альтернативных диагнозов и высокой вероятности диагностирования достоверного рассеянного склероза.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- известная повышенная чувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону-бета, сывороточному альбумину человека или любому другому компоненту препарата

- тяжелая депрессия и/или появление суицидальных мыслей

- эпилепсия, плохо поддающаяся контролю традиционным лечением

- беременность и период лактации

- детский и подростковый период до 18 лет

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Перед началом лечения следует информировать больных о возможных побочных эффектах, связанных с применением препарата.

*Отслеживаемость*

Чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко указывать название и номер партии вводимого препарата.

*Депрессивные расстройства*

СинноВекс, как и другие интерфероны, не следует применять при лечении больных, страдающих депрессией или депрессивными расстройствами. Известно, что при применении интерферонов возможно возникновение депрессии и суицидальных мыслей, причем в группе лиц, страдающих рассеянным склерозом, частота таких явлений возрастает. Возникновение депрессивных состояний возможно в любое время лечения препаратом СинноВекс. При возникновении любых признаков депрессии или суицидальных мыслей, больным, необходимо безотлагательно обращаться к лечащему врачу. За такими больными необходимо установить тщательное наблюдение в ходе лечения и при необходимости срочно применять соответствующие лечебные меры. В ряде случаев может возникнуть необходимость прекращения применения препарата.

*Судороги/эпилепсия*

Необходима осторожность при назначении СинноВекса больным, ранее страдавшим судорожными припадками. Если у больных, ранее не страдавших эпилепсией, в процессе лечения препаратом возникают эпилептоподобные припадки, следует установить этиологию припадков и назначить соответствующую противосудорожную терапию. Применение СинноВекса во время противосудорожной терапии следует отменить.

Следует проявлять осторожность при назначении СинноВекса, а также вести тщательное наблюдение за больными, страдающим выраженной почечной и печеночной недостаточностью, а также при угнетении костномозгового кроветворения.

*Тромботическая микроангиопатия (ТМА)*

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

*Нефротический синдром*

Во время лечения препаратами интерферона бета сообщалось о случаях нефротического синдрома, которые были следствием различных нефропатий, включая коллапсирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз, нефропатию с минимальными изменениями, мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранозную нефропатию. Эти случаи были через разные промежутки времени во время лечения, даже через несколько лет после начала терапии.

Во время лечения рекомендуется проведение регулярного мониторинга ранних признаков и симптомов, таких как отек, протеинурия и нарушения функции почек, особенно у пациентов с высоким риском развития болезни почек. В случае развития нефротического синдрома необходимо немедленно начать соответствующее лечение с рассмотрением целесообразности прекращения лечения препаратом.

*Влияние на печень*

При применении интерферона-бета отмечено возникновение признаков нарушения функции печени, таких как повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови, развитие гепатитов, в т.ч. аутоиммунного, печеночной недостаточности. Однако неизвестно, является ли это следствием приема интерферона бета-1а или из-за приема других лекарств, которые обычно назначаются таким пациентам. Следует тщательно контролировать состояние больных на возможность развития признаков нарушения функции печени, особенно, если интерферон применяется совместно с другими гепатотоксичными препаратами.

При применении препарата СинноВекс следует тщательно контролировать состояние больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью, аритмией. Проявления гриппоподобного синдрома, обусловленного применением препарата, может оказать стрессовое воздействие на таких больных.

*Влияние на лабораторные показатели крови*

При применении интерферонов возникают отклонения в лабораторных показателях, поэтому кроме обычных лабораторных анализов, проводимых больным PC, в ходе лечения рекомендовано выполнять подсчет форменных элементов крови (включая тромбоциты), определение лейкоцитарной формулы и биохимический анализ крови (включая ферменты печени). Тем больным, у которых имеются признаки угнетения костного мозга, может потребоваться более тщательное исследование крови с определением клеточных элементов по фракциям и тромбоцитов.

*Иммуногенность*

При применении СинноВекса в сыворотке крови могут появиться интерферон-нейтрализующие антитела, которые могут снизить активность интерферона бета-1а, а следовательно, клиническую эффективность препарата. Согласно данным сравнительного клинического исследования и постмаркетингового наблюдения за пациентами, получавшими СинноВекс, антитела к интерферону бета-1а определялись в сыворотке крови у 1% пациентов спустя 12 и 18 месяцев лечения и примерно у 2% пациентов через 24 месяца терапии СинноВексом.

*Гриппоподобный синдром*

Перед приемом любого препарата одновременно с лечением препаратом СинноВекс необходимо проконсультироваться с врачом, особенно для устранения побочного действия препарата. Если врач рекомендует прием антипиретика-анальгетика при развитии гриппоподобного синдрома, необходимо тщательно выполнять рекомендацию; не следует повышать дозу антипиретика-анальгетика сверх рекомендованной.

*Дети и подростки*

Данные о применении препарата в лечении детей до 18 лет отсутствуют, поэтому препарат СинноВекс не следует применять для данной популяции больных.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Специальных исследований взаимодействия СинноВекса (интерферона бета-1а) с другими лекарственными средствами, в т.ч. с кортикостероидами или АКТГ (адренокортикотропный гормон), у людей не проводилось. Вместе с тем, опыт клинических испытаний показывает, что больные рассеянным склерозом могут во время обострения заболевания принимать СинноВекс совместно с кортикостероидами или АКТГ.

Известно, что интерфероны обладают способностью снижать активность ферментов, связанных с цитохромом Р450 печени. В связи с этим следует проявлять осторожность при назначении СинноВекса одновременно с препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома Р450, например, с противоэпилептическими препаратами и антидепрессантами.

***Специальные предупреждения***

*Беременность*

В связи с потенциальным риском развития побочных реакций, применение СинноВекса при беременности противопоказано. Имеются данные, свидетельствующие о возможности спонтанного аборта.

*Кормление грудью*

В связи с потенциальным риском развития побочных реакций у грудного ребенка СинноВекс противопоказан к применению в период лактации.

*Фертильность*

Женщины с сохраненной репродуктивной способностью должны использовать эффективные методы контрацепции. В случае возникновения беременности или планирования беременности в период лечения СинноВексом пациентку следует информировать о потенциальной опасности для плода и рассмотреть целесообразность отмены лечения. При этом у пациенток с высокой частотой рецидивов рассеянного склероза до начала лечения следует оценить соотношение риска развития тяжелых рецидивов из-за отмены СинноВекса в случае беременности и возможного повышения риска возникновения спонтанного аборта из-за его приема при беременности.

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

Специальные исследования о влиянии на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не проводились. Развитие нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В период применения СинноВекса следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания.

**Рекомендации по применению**

Применение препарата следует начинать под руководством и наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза.

**Режим дозирования**

*Взрослые*

Рекомендованная доза препарата СинноВекс (интерферона бета-1а) при РРС составляет 30 мкг (6 млн ME), т.е. 1 мл растворенного препарата во флаконе, который вводится внутримышечно один раз в неделю. Увеличение терапевтического эффекта в случае введения препарата в увеличенных дозах (60 мкг) один раз в неделю не подтверждено. Инъекции препарата следует по возможности производить в одно и то же время и в один и тот же день недели. Место внутримышечной инъекции следует менять каждую неделю. Возможно выполнение инъекций самим пациентом по разрешению лечащего врача и после обучения методу внутримышечных инъекций. Перед введением препарата и в течение последующих 24 часов после его введения пациентам рекомендуется применять анальгетик-антипиретик для снижения активности гриппоподобного симптома, обусловленного введением СинноВекс.

*Титрование*

В начале лечения возможно введение половинной дозы один раз в неделю постепенно повышая ее до полной дозы 30 мкг.

Для достижения достаточной эффективности после начального периода лечения, необходимо довести дозу до 30 мкг один раз в неделю и в дальнейшем придерживаться этой дозы.

***Длительность лечения***

Продолжительность курса терапии определяется индивидуально. После двух лет лечения больной должен пройти клиническое обследование и на индивидуальной основе лечащий врач может рекомендовать продолжить курс терапии. Следует прекратить лечение, если у больного развивается хронический прогрессирующий PC.

*Пожилые пациенты*

В клинических исследованиях не участвовало достаточного количества пациентов старше 65 лет, чтобы установить возможное различие реакции на лечение в этой возрастной группе по сравнению с более молодыми пациентами. Однако основываясь на клиренсе активного вещества, нет никаких оснований для коррекции дозы этого препарата для пожилых больных.

***Приведенные ниже рекомендации предназначены для тех, кто самостоятельно выполняет инъекцию препарата:***

- в каждую упаковку входят 4 лотка с одноразовыми дозами препарата в каждом лотке и 4 антисептических салфетки, пропитанных спиртом, в отдельных герметично запаянных пакетах. В каждый лоток входит флакон с лиофилизированным порошком СинноВекс, шприц с водой для инъекций 1 мл, игла для приготовления раствора и игла для проведения инъекции;

- препарат извлечь из холодильника и оставить при комнатной температуре 15-30°С примерно на 30 мин. Для нагрева растворителя не использовать внешние источники тепла, такие как горячая вода;

- после мытья рук выложить антисептическую салфетку и лоток с дозой на чистую поверхность. Осторожно вскрыть упаковку лотка и извлечь содержимое. Желательно дополнительно подготовить стерильную вату медицинскую, дезинфицирующий раствор (например, спирт этиловый 70%) и лейкопластырь бактерицидный;

- вскрыть упаковки шприца и иглы. Не удаляя защитного колпачка с иглы, надеть иглу на шприц, повернув ее на половину оборота;

- снять чехол с иглы, не вращая иглу, и вобрать воду для инъекций в шприц. Защитный колпачок оставить для дальнейшего использования. При попадании пузырьков воздуха в шприц осторожно избавиться от них, держа шприц вертикально вверх иглой и аккуратно поджимая поршень. Надеть защитный колпачок на иглу;

- снять крышку с флакона с препаратом. Протереть верхнюю часть флакона с препаратом спиртовой салфеткой;

- снять защитный колпачок с иглы, проткнуть иглой резиновую пробку флакона с препаратом. Направить иглу к боковой стенке флакона и медленно ввести растворитель (все содержимое шприца);

- оставляя на месте иглу и шприц, осторожно вращать содержимое флакона до тех пор, пока весь порошок не растворится. Не следует энергично встряхивать флакон, т.к. это приведет к пенообразованию. Если раствор замутнен или окрасился или в растворе видны твердые частички, флакон использовать не следует. Допустимо светло-желтое окрашивание раствора;

- перед забором раствора поршень полностью погрузить в шприц для удаления воздуха. Далее флакон поставить на рабочую поверхность под небольшим углом. Вся игла должна находиться во флаконе, причем конец иглы должен быть постоянно погружен в раствор. Медленно отобрать раствор в шприц до отметки 1 мл, находящейся на боковой поверхности шприца. Шприц с иглой извлечь из флакона. На иглу надеть защитный колпачок. Вращением отсоединить иглу от шприца. Не следует касаться выпускного отверстия шприца;

- вторая игла предназначена для введения раствора препарата СинноВекс. Она представляет собой стандартную иглу для внутримышечных инъекций. Так же, как описывалось выше, с поворотом надеть иглу на шприц. Снять пластиковый защитный колпачок с иглы и отложить его в сторону. Для удаления воздуха шприц перевернуть иглой вверх и осторожно постучать по нему так, чтобы пузырьки собрались вверху. Осторожно нажать на поршень так, чтобы удалить воздух, давая вылиться лишь небольшой капле раствора. Защитный чехол поставить на место и отложить шприц на время подготовки места инъекции;

- выбранное место для инъекции протереть спиртовой салфеткой. Снять пластиковый защитный чехол с иглы и ввести иглу через кожу в мышечную ткань. Инъекцию выполнять медленно, после чего иглу с шприцем извлечь. Место укола протереть спиртовой салфеткой и при необходимости заклеить место инъекции пластырем;

- последующую инъекцию необходимо делать в другое место;

- при возникновении обстоятельств, не позволяющих произвести инъекцию, когда раствор уже подготовлен, можно поместить его не более чем на 5.5-6 ч в холодильник при температуре 2-8°С, после чего, предварительно доведя температуру раствора до комнатной, сделать инъекцию по вышеописанной схеме.

Приготовленный раствор, сохраняющийся более 6 ч в холодильнике или оставленный при комнатной температуре более 30 мин, непригоден для дальнейшего применения.

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

При соблюдении рекомендаций врача при применении препарата в удобной однодозовой лекарственной форме передозировка маловероятна.

*Симптомы*: усиление побочных эффектов.

*Лечение*: госпитализация для врачебного наблюдения, проведение соответствующей симптоматической терапии.

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

Сообщаемая частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), не часто (≥1/1,000, <1/100), редко (≥1/10,000, <1/1,000), очень редко (<1/10,000), неизвестно (частота не может быть оценена из доступных данных).

*Очень часто*

- головная боль, гриппоподобный синдром: лихорадка, озноб, повышенная потливость, мышечная боль, слабость

*Часто*

- лимфоцитопения, лейкопения, нейтропения, снижение гематокрита, повышение содержания калия в крови, повышение содержания азота мочевины в крови

- мышечные спазмы, боль в шее, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, мышечная скованность, скелетно-мышечная ригидность

- гипестезия, депрессия, бессонница

- рвота, диарея, тошнота, анорексия

- сыпь, ушибы

- боль в месте инъекции, эритема в месте инъекции, гематома в месте инъекции, приливы к лицу

- астения, боль, усталость, недомогание, ночная потливость  *Нечасто*

- тромбоцитопения

- алопеция

- жжение в месте инъекции

- метроррагия, меноррагия

- ринорея

*Редко*

*-* одышка, ангионевротический отек, зуд, везикулярная сыпь, крапивница, анафилактическая реакция, анафилактический шок, реакция повышенной чувствительности (ангионевротический отек, одышка, крапивница, сыпь, зудящая сыпь), диспноэ

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

- нефротический синдром, гломерулосклероз

*Частота неизвестна*

- кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, пульсация, аритмия, тахикардия, обморок, гипертония, боль в груди, расширение сосудов

- панцитопения, тромбоцитопения

- неврологические симптомы, головокружение, парестезия, судороги, мигрень

- обострение псориаза

- мышечная слабость, артрит, системная красная волчанка

- гипотиреоз, гипертиреоз

- местные реакции в виде воспаления, целлюлита или абсцесса, некроза тканей, кровотечение

- печеночная недостаточность, гепатит, аутоиммунный гепатит, отклонение параметров функциональной пробы печени от нормы

- суицидальные идеи, психоз, тревожность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность

- повышение или снижение веса тела

- легочная артериальная гипертензия

\* для класса препаратов интерферона бета.

**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 флакон содержит

*активное вещество -* интерферон бета-1а 30 мкг (6 млн МЕ),

*вспомогательные вещества:* альбумин сывороточный человеческий, натрия хлорид, динатрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат

*Растворитель в шприце*

Вода для инъекций

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

Лиофилизированная масса белого или бледно-желтого цвета.

Восстановленный препарат – прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

**Форма выпуска и упаковка**

Лиофилизат помещают во флаконы из боросиликатного стекла (тип I), укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми с пластмассовыми крышечками типа «flip off» красного цвета. На флакон наклеивают этикетку бумажную самоклеящуюся.

По 1 мл растворителя помещают в предварительно заполненный стеклянный шприц.

По 1 флакону, 1 шприцу с растворителем и 2 иглы в отдельных герметично запаянных пакетах помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и бумаги вощеной.

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

Каждая пачка для контроля первого вскрытия запечатана двумя наклейками с голограммой.

**Срок хранения**

Препарат: 2 года

Растворитель: 3 года

Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

СиннаЖен Ко.

Промышленный район Симин Дашт, 3-я площадь, 72, Карадж, И.Р. Иран

Телефон: +98 21 42815

Адрес электронной почты: [cinnagen@cinnagen.com](mailto:cinnagen@cinnagen.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

СиннаЖен Ко.

Промышленный район Симин Дашт, 3-я площадь, 72, Карадж, И.Р. Иран

Телефон: +98 21 42815

Адрес электронной почты: [cinnagen@cinnagen.com](mailto:cinnagen@cinnagen.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации** **на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству 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,

Адрес электронной почты: info@saapharma.kz