Күні 01.07.2019 Мөр орны

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**Дәрілік препараттың қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасы жөніндегі салыстырмалы есеп**

Есептен құпия ақпарат алынып тасталды

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Интербетин |
| Өндірушісі | Қарағанды фармацевтикалық кешені ЖШС |
| Елі | ҚАЗАҚСТАН |

1. Рәсім туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік заттың сараптамасын жүргізуге тіркеу дерекнамасын беру |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |
| --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция: шығу тегі, сапасы туралы мәліметтерді талдау және субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылар | Белсенді субстанция: Интерферон бета-1b эмпериялық формуласы - С903H1399N245O252S5, молекулялық массасы 19.8798 kДа бар, бета интерфероны рекомбинантты ақуызы -1b (rIFN-?-1b), E.сoli BL 21 (DE3)/pES6-1 мақсатты ақуыздың өңделуін кодтайтын геннің бақыланатын экспрессиясы арқылы жасушасы модификацияланған қорытылатын линия өндіріледі. бета-1b культуралық-морфологиялық және генетикалық қасиеттерінің сипаттамасымен E.c oli BL21(DE3)/pES6-1 рекомбинантты интерферонының штаммдық-продуцентінің төлқұжаты. Мақсаттық ақуыз хроматографиялық әдіспен шығарылады және тазаланады. Рекомбинатты бета-1b интерфероны серинге және және жойылған N-ұшты метионинге 17 позицияда ауыстырумен адами бета интерферонының гликолизденбеген формасы (себебі колийлік ақуыздар гликолиздеу жүйесі жоқ) болып табылады. Спецификациясы сапаның мынадай көрсеткіштерін қамтиды: сипаттамасы – мөлдір немесе опалесцирлейтін, түссіз немесе аздап сарғыш түсті сұйықтық; түпнұсқалылығы қатта фазалық ИФТ: субстанцияның оптикалық тығыздығының қатынасы – толқынның ұзындығы 450 нм кезінде арнайы антиденелермен өзара әрекеттесуі кезінде алынған бета интерферонының бірдей құрамымен адами бета интерферонмен ерітінді және стандарт ерітіндісі, 0,5 кем болмауы тиіс, белгіленген норманың шеңберінде арнайы биологиялық белсенділігін білдіруі тиіс; мөлдірлігі – мөлдір болуы немесе ІІІ салыстыру эталонынан аспауы тиіс; түстілігі-түссіз болуы немесе В6 эталонынан аспауы тиіс; рН 7.1-ден 7.8-ге дейін; бактериалық эндотоксиндер - 28.0 ЕЭ/мг rIFN-?-1b аспауы тиіс; аномалиялық уыттылығы – уытты болмауы тиіс; стерильділігі – стерильді болуы тиіс; қоспалар – дезамидирленген формалар - жалпы 6% аспайды; жалпы ақуыз – 11-ден 14 мг/мл дейін; бета-1b интерферонын сандық анықтау - 0.22-ден 0.28 мг/мл дейін; спецификалық белсенділігі-4 млн МЕ/мл кем емес; салыстырмалы белсенділігі-13 млн МЕ/мг rIFN-?-1b кем емес; продуцент штаммының қалдық ауыздары - 200 нг/мг rIFN-?-1b аспайды; продуцент штаммының қалдық ДНҚ - 40 пг/мг rIFN-?-1b аспайды; В гепатиті вирусының беткейлі антигені – жоқ болуы тиіс; С гепатиті вирусына антиденелер- жоқ болуы тиіс; адамның иммунитет тапшылығының вирусына антиденелер - жоқ болуы тиіс. Үш өнеркәсіптік серияның тұрақтылығын зерттеу нәтижелері (010316 – бақылау мерзімі 13 ай, 020416 - бақылау мерзімі 13 ай, 030616 - бақылау мерзімі 10 ай) субстанция сапасының көрсеткіштері спецификация шектерінен шықпайтынын және өнім 6 айдың ішінде минус 20° C аспайтын температурада тұрақты болатынын көрсетеді. Субстанцияны 5 немесе 10 л бутыльдерге құйылады, шыныдан жасалған 250 мл, 500 мл, 1л бутыльдер полимерлі бұралатын полимерлі қақпақтары бар. 020416 серияға субстанция сапасының төлқұжаты спецификацияға сәйкестігін растайды. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: пайдалануға рұқсат туралы қорытындымен сапасы, мөлшері туралы мәліметтерді талдау | Қосымша заттардың ретінде препараттың құрамына адами альбумин және маннитол кіреді. Олардың барлығы талаптарға жауап береді және Еуропалық фармакопеяның қолданыстағы басылымының тиісті монографияларында сипатталған. Адам альбумины - rIFN beta-1b ақуызды тұрақтандыруға арналған. Маннитол – лиофильді түрін алу үшін криопротектор. rIFN beta-1b ақуызбен қосымша заттардың таңдалған құрамының үйлесімділігі ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу кезінде расталады. |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат | |
| Өндіріс туралы қорытынды | Тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемі - 0,975 кг (650-ден 812 құтыға дейін). Өндірістік үрдіс субстанция-ерітіндісін еріту кезеңінен (бұл кезеңде «түпнұсқалық» көрсеткіші бақыланады), біріктіргеннен кейін («бета-1b интерферонының сандық құрамы», «ақуыз», «бактериялық эндотоксиндер», «микробиологиялық тазалығы») ерітінді стерильдейтін сүзгілеуге ұшырайды (тесіктің диаметрі 0,22), құтыларға құю, лиофильді кептіру, таңбалау. Валидациялау нәтижелері өнімділікке, сенімділікке және нақтылыққа ие екенін растайды және өндіріс барысында дайын өнім барлық мәлімделген сапа көрсеткіштерінің спецификациясына сәйкес келеді. |
| Сапа спецификациясы | Сипаттамасы – ақ немесе ақшыл-сары немесе аморфты ұнтақ, қалпына келтірілген мөлдір аздап опалесцирлейтін және түссіз ерітінді; рН - 6.5-7.5; ерітімділігі – 10 минуттың ішінде +20 ° C бастап +25 ° C дейінгі температурада; осмолярлығы - 240 Мосмоль/кг; жалпы ақуыз - 0,8 мг/мл (250 МЕ), 1,6 мг/мл (500, 1000 МЕ); қан ұюының белсендендірілген факторлары - 150 сек. кем емес, гепарин - IX факторы 0,05-0,15 МЕ/МЕ; стерильділігі -стерильді; пирогенділігі – пирогендер жоқ; спецификалық белсенділігі - 50 МЕ/мг ақуыз; сандық анықтамасы: ІХ факторының құрамы - (ІХ факторының 40-62,5 МЕ (250МЕ), ІХ факторының 80 - 125 МЕ (500, 1000 МЕ); натрий - 300-600 ммоль/л; цитрат - 15 - 25 Ммоль/л; хлорид - 300-600 Ммоль/л; L-лизин HCl - 0,5-1,5 мг/мл; L-аргинин HCl - 2,5-4,5 мг/мл; үш (n-бутил) фосфат - 5 мкг/мл; полисорбат 80 - 50 мкг/мл. Қорытындысы: спецификация ЕФ 9.5 монографиясының талаптарына сәйкес келеді. |
| Тұрақтылығы | Тұрақтылығын зерттеу 0590816 -18.08.2016 ж., 0600816 - 20.08.2016 ж., 0610816 - 22.08.2016 ж. серияларға 24 айдың ішінде 5 ° C темпарутаруда (ұзақ мерзімді сақтау шарттары) жүргізілген. Препараттың сапасы мәлімделген сақтау мерзіміне СП фирмасының талаптарына сәйкес келеді. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Клиникаға дейінгі зерттеудің нысаны адами бета-lb интерферонының рекомбинатты ақуызы - иммунитетті реттейтін белсенділігі бар және ремиттациялайтын және екінші-үдемелі шашыраңқы склерозын, клиникалық оқшауланған синдромды емдеу үшін қолданылатын Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) препараттардың белсенді қосымша заты болып табылады.  Ұсынылды:  1) in vivo зерттеу жануарларға, дозаның әсерден тәуелділігінің қисығы («доза-әсер»);  2) токсикокинетиканы бағалауды, иммунитет жауаптарын, оның ішінде антиденелердің титрлерін, гомологиялық эндогендік ақуыздармен тоғыспалы реактивтілік және қасиетін бейтараптандыратын анықтау және сипаттамасын қоса, көп реттік енгізу кезінде уыттылықты зерттеу;  3) репродуктивтілік уыттылығын, геноуыттылықты, мутагенділікті және канцерогенділікті бағалау;  4) кейінгі клиникалық зерттеулерде бастапқы қауіпсіз дозаны және дозаны арттыру сызбасын анықтау, фармакологиялық қауіпсіздігін зерттеу;  5) репродуктивтілік уыттылығын, геноуыттылықты, мутагенділікті және канцерогенділікті бағалауды қамтитын токсикологиялық зерттеулердің деректері. |

Клиникалық аспектілер «Шашыраңқы склерозы бар IV фаза пациенттерде Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) иммуногенділігін және фармакокинетикасын салыстырмалы бағалау бойынша ашық рандомизирленген клиникалық зерттеу».

Зерттеудің мақсаты кем дегенде 12 ай бойы емдеу барысында қолданылған Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) иммуногенділігін және фармакокинетикасын салыстырмалы бағалау болып табылады. Зерттеу міндеттері:

2.3

1. Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) препараттарына бейтараптандыратын антиденелерді қалыптастыру жиілігін салыстыру 12 ай бойы емдеу кезінде олардың титрін бағалау.

2. Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) препараттарының фармакокинетикалық параметрлерін салыстыру.

3. Инфибета® (өндірушісі «ГЕНЕРИУМ» АҚ, Ресей) және Бетаферон® (Байер-Шеринг Фарма АГ, Германия) препараттарына бейтараптандыратын антиденелерді қалыптастыру жиілігін бағалау жиілігін салыстыру 12 ай бойы емдеу кезінде олардың титрін бағалау.

90 пациент рандомизирленген (зерттелетін препараттың тобына 60 және салыстыру препаратының тобына 30).

Зерттеу және салыстыру препараттары тері астына күн сайын 250 мкг (8,0 млн ХБ) дозасында бүкіл зерттеу барысында енгізіледі. Емнің басында дозаны титрлеу МҚН сәйкес жүргізіледі.

Биотехнологиялық жолмен алынған емдік ақуыздарды зерттеу және бета-lb интерферон препаратын зерттеу бойынша қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес, негізінен инммуногенділікті салыстырмалы зерттеу кем дегенде 12 айдың ішінде жүргізілуі тиіс және қажет болғанда осы кезеңнен астам жалғастырылуы мүмкін. Жоспарланған зерттеуде иммуногенділіктің салыстырмалы зерттеу кезеңі клиникалық зерттеуге пациенттердің қатысу ұзақтығына сәйкес келеді және кем дегенде 12 айды және Инфибета® зерттелетін препараттын алатын пациенттер үшін 18 айға дейінгі уақытты құрайды.

Пайда-қауіпті бағалау *Иммундық бұзылулар.*

Моноклоналды гаммапатиясы бар науқастарда цитокиндерді қолдану кейде шоктың дамуымен және өліммен аяталатын капиллярлардың өткізгіштігін жүйелі арттыруымен қатар жүрген.

2.4 *Асқазан-ішек бұзылулар*

Сирек жағдайларда Интербетин препаратын қолдану аясында панкреатиттің дамуы, көбінесе гипертриглицеридемияның бар болуымен байланысты байқалған.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | *Жүйке жүйесінің зақымдануы* Интербетинді анамнезде немесе қазіргі уақытта депрессиялық бұзылулары, негізінен алдындағы суицидтік ойлары бар пациенттерде сақтықпен тағайындаған жөн. Белгілі болғандай депрессия және жиі суицидтік ойлар шашыраңқы склерозы, оның ішінде интерферонмен емдеу аясында науқастардың популяциясында кездеседі. Интербетинмен емдеу көрсетілген пациенттерді препаратпен емдеу кезінде депрессиялық бұзылулардың және суицидтік ойлардың пайда болуы туралы хабарлаған жөн, бұл туралы емдеуші дәрігерге дереу хабарлаған жөн. Депрессия белгілері бар пациенттер Интербетинмен емдеу кезінде дәрігердің мұқият бақылауында болып, тиісті емдеуді алуы қажет. Қажет болғанда мұндай пациенттерде емді тоқтату туралы мәселені қарастырған жөн.  Анамнезде ұстамасы бар пациенттерге және эпилепсияға қарсы емді алатын пациенттерге, әсерісі эпилепсиялық ұстамалар эпилепсияға қарсы дәрілермен жеткіліксіз бақыланатын кезде Бетаферон® сақтықпен тағайындаған жөн.  Препараттың құрамында адам альбумині бар және осы себеппен вирустық ауруларды беру әлеуетті қаупі бар. Крейтцфельдт-Якоб ауруын беру қаупін жоққа шығаруға болмайды.  *Зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері*  Қалқанша безінің дисфункциясы бар пациенттерге қалқанша безінің функциясын тұрақты тексеру, ал қалған жағдайларда – клиникалық көрсеткіштерге сәйкес тексеру ұсынылады.    Шашыраңқы склерозы бар пациенттерге енгізу кезінде тағайындалатын стандартты зертханалық талдаулардан басқа Интербетин препаратымен емді бастар алдында, сондай-ақ емдеуді жүргізу кезінде тұрақты лейкоцитарлық формуланы анықтауды, тромбоциттің санын және қанның биохимиялық талдауын қоса қанның кеңейтілген талдауы жүргізу, сондай-ақ бауырдың функциясын тексеру (мысалы, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) және g-глутамилтрансфераза (g-ГТ) белсенділігі) ұсынылады. Анемиясы, тромбоцитопениясы, лейкопениясы (жекелеп немесе біріктірілімде) бар пациенттерді жүргізу кезінде эритроциттің, лейкоциттің, тромбоциттің санын және лейкоцитарлық формуланы қоса, қанның кеңейтілген талдауының мұқият мониторингілеу қажет болуы мүмкін.  Нейтропениясы бар пациенттер температураның арту немесе инфекцияның даму мәніне мұқият бақылауды болулары тиіс. Тромбоцттің санының айқын төмендеуі бар тромбоцитопения жағдайлары туралы хабарламалар бар.  *Бауыр және өт шығаратын жолдардың функциясының бұзылуы* Клиникалық зерттеулер бета-1b интерферонымен емдеу &laquo;бауыр&raquo; трансаминаза белсенділігінің симптомсыз артуына жиі әкелуі мүмкін көптеген жағдайда елеулі айқындалмаған және ауыспалы сипатқа ие екенін көрсетті. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Басқа бета интерферонымен емдеу кезіндегідей бауырдың ауыр бұзылулары (бауыр жеткіліксіздігін қоса) Интербетин препаратын қолдану кезінде сирек байқалады. Ең ауыр жағдайлар гепатоуытты дәрілік препараттардың немесе дәрілердің әсеріне ұшыраған, сондай-ақ кейбір ілеспелі ауруларда (мысалы, метастазаның кетуімен қатерлі өсінділер, ауыр инфекциялар және сепсис, алкоголизм) пациенттерде байқалған.  Интербетин препаратымен емдеу кезінде бауыр функциясын (клиникалық суретті бағалауды қоса) мониторингілеуді іске асыру қажет.  Қан сарысуындағы трансаминаза белсенделігінің артуы мұқият бақылауды және тексеруді қажет етеді. Қан сарысуындағы трансаминаза белсенделігінің елеулі артуы кезінде немесе бауыр бұзылуының белгілері (мысалы, сарғаю) пайда болған кезде препаратты тоқтатқан жөн. Бауыр зақымдануының клиникалық белгілері болмаған кезде және «бауыр» ферментінің белсенділігін қалпына келтіргеннен кейін бауыр функциясын бақылаумен Интербетин препаратымен емдеуді қалпына келтіру мүмкін болады.  *Бүйрек және несеп шығару жолдарының тарапынан бұзылулар* Препаратты ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындау кезінде сақ болған жөн.  *Нефроздық* *синдром*  Бета- интерферон препараттарымен емдеу барысында фокалды сегментарлық гломерулосклероз, липоидты нефроз, жарғақшалы пролиферативті гломерулонефрит және жарғақшалы гломерулопатияны қоса, негізгі нефропатия түріндегі нефроздық синдромды дамыту жағдайлары туралы хабарланды. Бұл аурулар емдеу барысында әр түрлі уақытта байқалған және бета-интерферон препараттарын бірнеше жыл бойы қолданғанда пайда болуы мүмкін.  Ісінулер, протеинурия немесе бүйрек функиясының бұзылуы сияқты, әсіресе бүйрек ауруларының жоғары қаупі бар пациенттерде ерте белгілері немесе симптомдарын анықтауға тұрақты мониторингілеу жүргізу ұсынылады. Нефроздық синдромды дереу емдеу жүргізу, сондай-ақ Интербетинмен емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру қажет.  *Жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары*  Интербетинді жүрек аурулары бар пациенттерге сақтықпен тағайындаған жөн. Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, жүректің ишемиялық ауруы немесе аритмия сияқты жүректің күрделі аурулары бар пациенттерде Интербетинмен емдеу басында жүрек жағдайының нашарлауын анықтау үшін мониторингілеуді жүргізген жөн. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Интербетиннің белгілі тікелей кардиоуытты әсеріне ие емес, дегенмен әдетте бета-интерферонды қолданумен байланысты тұмау тәріздес симптомдар жүректің күрделі ауруы бар пациенттерде стрессті туындатуы мүмкін.    Сирек жағдайларда кардиомиопатияның дамуы туралы хабарланған. Егер кардиомиопатияның дамуы препаратты қолданумен байланысты екені болжанса, Интербетин препаратымен емдеуді тоқтатқан жөн.  *Тромбоздық* *микроангиопатия* *(ТМАП)*  Бета-интерферон препаратымен емдеу аясында тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура (ТТП) немесе гемолиздік уремиялық синдром (ГУС) түрінде байқалатын, оның ішінде өліммен аяқталатын тромбоздық микроангиопатияның даму жағдайлары туралы хабарланған.  Осындай асқынулар емдеу барысында әр түрлі уақытта байқалған және бета-интерферон препараттарымен емдеу басталғаннан кейін бірнеше апта немесе бірнеше жыл бойы қолданғанда пайда болуы мүмкін. Аурудың ерте клиникалық симптомдары тромбоцитопенияны, артериялық гипертензияның кенет басталуын, құрысуды, орталық жүйке жүйесі тарапынан бұйзылу белгілерін (мысалы, сананың шатасуы, парез) және бүйрек функциясының бұзылуын қамтиды.  Тромбоциттер санының төмендеуі, плазмадағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейінің артуы сияқты зертханалық көрсеткіштер гемолиздің белсендірілуімен және қан сүртіндісінде шизоциттерді (эритроцит фрагменттері) анықтауға байланысты тромбоздық микроангиопатияның (ТМАП) пайда болуын болжауға мүмкіндік береді. ТМАП клиникалық белгілері пайда болған кезде тромбоцит деңгейін, плазмадағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ), қан сүртіндісін және бүйрек функциясын тестілеуді жалғастыру қажет. ТМАП расталған кезде дереу емдеу жүргізу (оның ішінде плазмаферезді жүргізу), ал Интербетин препаратымен емдеуді тоқтату қажет.  *Жалпы бұзылулар және инъекция орнындағы бұзылулар*  Күрделі аллергиялық реакциялар байқалуы мүмкін (сирек, дегенмен жедел және ауыр түрде байқалатын, бронх түйілуі, анафилаксия және есекжем сияқты).  Интербетин препаратын қабылдайтын пациенттерде инъекция орнында некроздың жағдайлары байқалған («Жағымсыз әсерлер» бөлімін қараңыз).  Некроз жайылған болуы мүмкін және бұлшықет шандырына, май тіндеріне таралуы мүмкін және салдарынан тыртықтың түзілуіне әкелуі мүмкін. Кейбір жағдайларда өлі бөлшектерді алып тастау немесе сирек теріні ауыстыру қажет. Жазылу үрдісі бұл ретте 6 айға дейін уақытты алуы мүмкін.  Тері тұтастығының зақымдану белгілері пайда болған кезде (мысалы, инъекция орнынан сұйықтықтың ағуы) пациентке Интербетин препаратының инъекциясын орындауды жалғастырмас бұрын дәрігерге барған жөн. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Некроздың көптеген ошақтары пайда болған кезде Интербетин препаратымен емдеуді зақымданған жерлер толық жазылғанша тоқтатқан жөн. Бір ошақ бар болса, егер некроз жайылған болмаса Интербетин препаратын қолдану жалғастырылуы мүмкін, себебі кейбір пациенттерде инъекция орнында өлі жердің жазылуы Интербетин препаратын қолдану аясында болған.  Реакцияның және инъекция орнындағы некроздың даму қаупін төмендету мақсатында науқастарға:  – инъекцияны асептика ережелерін қатаң сақтай отырып жүргізу;  – әр жолы инъекция орнын ауыстыру;  – препаратты қатаң тері астына енгізу ұсынылады.  Кезеңмен өз бетімен инъекцияны, әсіресе жергілікті реакция пайда болған кезде орындау дұрыстығын бақылаған жөн.  *Иммуногенділік*. Құрамында ақуыздар бар кез келген басқа препараттармен емдеу кезінде Интербетин препаратын қолдану кезінде антидененің түзілу мүмкіндігі бар. Бірқатар бақыланатын клиникалық зерттеулерде сарысудың үлгілерін іріктеп алу әр 3 ай сайын бета-1b интерферонына антидененің дамуын мониторингілеу мақсатында іске асырылады.  Түрлі бақыланатын клиникалық зерттеулерде ремиттелетін шашыраңқы склероз және екінші үдемелі шашыраңқы склероз кезінде 23-41% пациенттерде бета-1b интерферонына бейтараптандыратын белсенділіктің дамуы байқалған, бұл екі жүйелік оң титрлермен расталған.  Бұл пациенттердің 43 - 55% тиісті зерттеудің жүйелік бақылау кезеңінің ішінде тұрақты теріс мәртебеге ауысу (екі жүйелік теріс тиртге негізделген) байқалған.  Бұл зерттеулерде бейтараптандыратын белсенділіктің дамуы тек қана асқынуға қатысты клиникалық тиімділіктің төмендеуіне байланысты.  Көрсетілген әсер бейтараптандыратын белсенділік титрінің жоғары деңгейімен пациенттерде жоғары деңгейде байқалуы мүмкін деп болжанған.  Шашыраңқы скрелозге күдік болған кезде алғашқы клиникалық белгілері бар пациенттерді зерттеуде әр 6 ай сайын өлшенген бейтараптандыратын белсенділік әдетте 32% (89) пациенттерде бета-1b интерферонымен емдеуді қабылдауды бастағаннан байқалған. Оның 60% (53) 5 жылғы кезеңдегі соңғы бағалаудың деректері бойынша теріс статусқа қайтар оралу байқалған. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Осы кезеңнің шеңберінде бейтараптандыратын белсенділіктің дамуы магнитті-резонансты томографияны жүргізу кезінде жаңа белсенді ошақтың және Т2 көлемінің елеулі артуымен байланысты болған. Дегенмен, клиникалық тиімділіктің төмендеуімен байланысты болмаған (нақты шашыраңқы склерозға көшкенге дейін уақытқа, EDSS шкаласы және рецидивтің жиілігі бойынша симптоматиканың расталған үдеуіне дейінгі уақытқа қатысты).    Бейтараптандыратын белсенділіктің дамуымен қандай да бір жағымсыз реакцияның пайда болуы байланыстырылмаған.  Интербетинмен емдеуді жалғастыру туралы шешім пациент ауруы статусының барлық аспектілерін ескеріп, ал жеке бейтараптандыратын белсенділіктің статусына негізделмейді.  *Балаларда қолданылуы*  Балаларда және жасөспірімдерде ресми клиникалық сынақтар немесе фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Шектеулі жарияланған деректер 12-ден 16 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қауіпсіздік профилі бета-1b 8.0 млн. ХБ интерферонын тері астына қолданған кезде күн сайын ересектердегі қауіпсіздік профилімен ұқсас. 12 жасқа дейінгі балаларда бета-1b интерферонын пайдалану туралы ақпарат жоқ. Бета-1b интерфероны бұл жас тобында пайдаланылмауы тиіс.  *Жүктілік*  Бета-1b интерферонының жүкті әйелдерді емдеу кезінде шарананың зақымдануын туындату немесе адамның репродуктивтік функциясына әсер ету қасиеті туралы ақпарат шектеулі. Бақыланатын клиникалық зерттеулерде бета-1b интерферон препаратын шашыраңқы склерозы бар науқастарда өз бетімен түсік тастау жағдайлары байқалған. Жүктілік кезінде Интербетин препаратын қолдану қарсы көрсетілген.  Репродуктивті жастағы әйелдерге Интербетин препаратымен емдеу кезінде сенімді контрацепция әдісін пайдаланған жөн. Емдеу кезінде немесе жүктілікті жоспарлау кезінде жүкті болған жағдайда әйелге әлеуетті қауіп туралы хабарлануы тиіс, бұл ретте препаратты тоқтату ұсынылады.  Анамнезде жоғары жиі рецидитері бар пациенттерде емді бастар алдында жүктілік болған кезде препаратпен емдеуді тоқтатған жағдайда күрделі даму қаупін кенет түсіктің ықтимал қаупіне қарсы бағалау қажет.  *Емшек емізу кезеңі*  Бета-1b интерфероны емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Емшек еметін балаларда бета-1b интерферонына жағымсыз реакцияның дамуының теориялық мүмкіндігін ескере отырып, емшек емізуді тоқтату немесе препаратты тоқтату қажет. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | *Дәрілік заттың көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*  Арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Жүйке жүйесі тарапынан жағымсыз әсерлер автомобильді басқару және механизммен жұмыс істеу қабілетіне ықпал етуі мүмкін. Осыған байланысты емделу кезеңінде зейін қоюды және психомоторлы реакциялардың шапшаңдығын қажет ететін автокөлік жүргізуден және қауіпті қызмет түрлерімен айналысқанда сақ болу қажет. |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау | |
| Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | «КФК» ЖШС компаниясы «КФК» ЖШС медициналық өнімінің тіркеу куәлігінің иесі болып табылады.  Фармакологиялық қадағалау бойынша барлық іс-шаралар «КФК» ЖШС фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғадан болуы тиіс.  Компания фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесі «КФК» ЖШС тіркеу куәлігінің иесі болып табылатын барлық елдерді қамтитын болады.  «КФК» ЖШС фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесі бірыңғай жүйе ретінде құрылған, фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттер аясы лауазымдық нұсқаулықта және УЛФ және құрылымдық бөлімшелер үшін стандартты оепарциялық рәсімдерде сипатталған. Бөлімшелер арасындағы тұрақты ынтмақтастық және өзара міндеттемелер фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практиканы құруды және орындалған үрдістердің келісімділігін қамтамасыз етеді.  Бірлескен серіктестер, оның ішінде дистрибьюторлар, лицензия/ТК иелері, тәуелсіз заңды тұлғалар сондай-ақ «КФК» ЖШС компаниясының фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесіне «КФК» ЖШС және басқа кәсіпорындар (қол қойылған келісімдерге сәйкес) қол қойған келісімдер/фармакологиялық қадағалау бойынша шарттар арқылы қатысады. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | «КФК» ЖШС компаниясы «КФК» ЖШС медициналық өнімінің тіркеу куәлігінің иесі болып табылады.  Фармакологиялық қадағалау бойынша барлық іс-шаралар «КФК» ЖШС фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғадан болуы тиіс.  Компания фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесі «КФК» ЖШС тіркеу куәлігінің иесі болып табылатын барлық елдерді қамтитын болады.  «КФК» ЖШС фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесі бірыңғай жүйе ретінде құрылған, фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттер аясы лауазымдық нұсқаулықта және УЛФ және құрылымдық бөлімшелер үшін стандартты оепарциялық рәсімдерде сипатталған. Бөлімшелер арасындағы тұрақты ынтмақтастық және өзара міндеттемелер фармакологиялық қадағалау бойынша тиісті практиканы құруды және орындалған үрдістердің келісімділігін қамтамасыз етеді.  Бірлескен серіктестер, оның ішінде дистрибьюторлар, лицензия/ТК иелері, тәуелсіз заңды тұлғалар сондай-ақ «КФК» ЖШС компаниясының фармакологиялық қадағалаудың корпоративтік жүйесіне «КФК» ЖШС және басқа кәсіпорындар (қол қойылған келісімдерге сәйкес) қол қойған келісімдер/фармакологиялық қадағалау бойынша шарттар арқылы қатысады.  «КФК» ЖШС компаниясы және лицензия/ТК иелері арасындағы қауіпсіздік жөніндегі ақпарат алмасу келісімдер/фармакологиялық қадағалау бойынша шарттар негізінде іске асырылады. Серіктестер арасындағы өзара әрекеттесуді сипаттайтын әдістер СОП-2-0015-14 «Лицензия иелерімен коммуникация және ынтымақтастық» рәсімінде ұсынылған.  «КФК» ЖШС компаниясы медициналық өнімінің қауіпсіздігін бақылау және қажет болған тиісті әрекеттерді қабылдау мүмкіндігі бар болуы үшін фармакологиялық қадағалау бойынша бөліміне лицензия иелері алған деректерді қоса «КФК» ЖШС компаниясы бүкіл медициналық өнімінің қауіпсіздігі бойынша барлық қолда бар деректерге қолжетімді болуы қажет.  Қауіпсіздік туралы ақпарат алмасу үшін рәсімдердің келісілген әдістері мен деректерді беру кестесі Фармакологиялық қадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғамен келісілген және «КФК» ЖШС және Секріктес компанияның арасында қол қойылған жеке құжат ретінде дайындалған келісімдерде/фармакологиялық қадағалау бойынша шарттарда сипатталған. |
| Клиникаға дейінгі аспектілер |
| 2.6 | Босатылу шарттары | Рецепт бойынша. |

**Created by the trial version of PDF Focus .Net 6.9.7.6!**

The trial version sometimes inserts "trial" into random places.

[Get the full version of PDF Focus .Net.](https://www.sautinsoft.com/products/pdf-focus/order.php)