МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

РОФЕРОН®-А

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014755/01-251215
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

П N014755/01

Торговое наименование

Роферон®-А

Международное непатентованное название

Интерферон альфа-2а

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения

Состав

Один шприц-тюбик (0.5 мл) с раствором для подкожного введения содержит:

активное вещество: интерферон альфа-2а – 3 млн МЕ, 4.5 млн МЕ, 6 млн МЕ, 9 млн МЕ (эквивалентно 11.1 мкг, 16.7 мкг, 22.2 мкг, 33.3 мкг);

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 3.605 мг, аммония ацетат – 0.385 мг, бензиловый спирт – 5.0 мг, полисорбат 80 – 0.1 мг, уксусная кислота ледяная до pH 5.0 (0.075-0.15 мг) или натрия гидроксид до pH 5.0 (0-7.5 мкг), вода для инъекций до 0.5 мл (приблизительно 492.75 мг).

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

МИБП (медицинские иммунобиологические препараты) – противовирусное и противоопухолевое средство.

Код АТХ

[L03AB04]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Интерферон альфа-2а - высокоочищенный белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 19000 дальтон. Его получают по технологии с рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) с использованием генно-инженерного штамма E.coli, ДНК которой кодирует синтез этого белка человека.

Роферон®-А оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. Роферон®-А обладает антипролиферативным действием на ряд опухолей человека in vitro и подавляет рост некоторых ксенотрансплантатов опухолей человека у бестимусных мышей с мутацией nude.

Клиническая эффективность

В опухолевых клетках человека, обработанных препаратом Роферон®-А (в клетках HT29), достоверно уменьшается синтез ДНК, рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка. Ограниченное число клеточных линий опухолей человека, выращенных in vivo у бестимусных мышей с иммунной недостаточностью, были протестированы на чувствительность к воздействию препарата Роферон®-А. In vivo антипролиферативная активность препарата Роферон®-А изучалась на таких опухолях как мукоидная карцинома молочной железы и аденокарцинома слепой и поперечноободочной кишки, а также предстательной железы. Степень антипролиферативной активности варьирует.

Роферон®-А приводит к клинически значимой регрессии опухоли или стабилизации заболевания у пациентов с волосатоклеточным лейкозом и у больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) с саркомой Капоши. Роферон®-А также эффективен для лечения пациентов с миеломной болезнью. Роферон®-А обладает активностью у пациентов с прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомой, которые нечувствительны или не подходят для традиционной терапии.

Роферон®-А эффективен для лечения больных с Ph-положительным хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Роферон®-А приводит к гематологической ремиссии у 60% больных в хронической стадии ХМЛ, независимо от предшествующей терапии. Полная гематологическая ремиссия еще сохраняется через 18 месяцев после начала лечения у двух третей

исследованных больных. В отличие от цитотоксической химиотерапии, интерферон альфа-2а может привести к стабильной цитогенетической ремиссии, продолжающейся более 40 месяцев. Роферон®-А в комбинации с прерывистыми курсами химиотерапии увеличивает общую выживаемость и тормозит прогрессирование заболевания по сравнению с одной химиотерапией.

Роферон®-А эффективен для лечения тромбоцитоза при ХМЛ и других миелопролиферативных заболеваний. Роферон®-А за несколько дней снижает число тромбоцитов, уменьшает частоту сопутствующих тромбогеморрагических осложнений и не обладает лейкозогенным потенциалом.

У больных с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности при назначении дополнительно к химиотерапии (с лучевой терапией или без нее) Роферон®-А удлиняет безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

У больных с распространенной почечноклеточной карциномой наилучший терапевтический эффект наблюдался при назначении больших доз препарата Роферон®-А (36 млн МЕ в сутки) в качестве монотерапии или умеренных доз препарата Роферон®-А (18 млн МЕ 3 раза в неделю) в комбинации с винбластином по сравнению с монотерапией умеренными дозами препарата Роферон®-А 3 раза в неделю. У больных, получавших монотерапию препарата Роферон®-А в небольших дозах (2 млн МЕ/м^2 в сутки), эффект от лечения отсутствовал. Сочетание препарата Роферон®-А с винбластином приводит лишь к небольшому увеличению частоты легкой и умеренной лейкопении и гранулоцитопении по сравнению с монотерапией. Продолжительность ответа и выживаемость при монотерапии препаратом Роферон®-А и комбинированной терапии Роферон®-А + винбластин схожи. Роферон®-А в комбинации с винбластином более эффективен в отношении выживаемости по сравнению с одной химиотерапией. У больных с распространенной злокачественной меланомой лечение препаратом Роферон®-А приводило к объективной регрессии опухолей кожной и висцеральной локализации. Также Роферон®-А увеличивает продолжительность времени без рецидива заболевания у больных без поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов после резекции меланомы (толщина опухоли >1.5 мм).

Роферон®-А в комбинации с препаратом Авастин в качестве первой линии терапии у больных с распространенной и/или метастатической почечноклеточной карциномой по сравнению с комбинацией препарата Роферон®-А и плацебо значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания и частоту объективного ответа. Снижение дозы интерферона альфа-2а с 9 млн МЕ до 6 или 3 млн МЕ 3 раза в неделю при применении в комбинации с препаратом Авастин и не привело к снижению эффективно-

сти комбинированной терапии согласно показателям бессобытийной выживаемости (см. также инструкцию по применению препарата Авастин).

Роферон®-А эффективен для лечения пациентов с подтвержденным компенсированным (без признаков печеночной декомпенсации) гепатитом В и С.

Роферон®-А эффективен для лечения пациентов с остроконечными кондиломами.

Фармакокинетика

Всасывание

После подкожного или внутримышечного введения биодоступность превышает 80%. После подкожного введения дозы 36 млн МЕ максимальные концентрации в сыворотке (от 1250 до 2320 пг/мл (в среднем, 1730 пг/мл)) достигались, в среднем, через 7.3 часа. После внутримышечного введения дозы 36 млн МЕ максимальные концентрации в сыворотке (от 1500-2580 пг/мл (в среднем, 2020 пг/мл)) достигались, в среднем, через 3.8 часа.

Распределение

У человека фармакокинетика препарата Роферон®-А в дозах от 3 млн до 198 млн МЕ носит линейный характер. После внутривенной инфузии 36 млн МЕ здоровым добровольцам объем распределения в равновесном состоянии колебался от 0.22 до 0.75 л/кг (в среднем, 0.40 л/кг). Как у здоровых добровольцев, так и у больных с диссеминированным раком наблюдаются большие индивидуальные колебания концентрации интерферона альфа-2а в сыворотке.

Метаболизм и выведение

Основным путем выведения интерферона альфа является почечный катаболизм. Печеночный метаболизм и выведение с желчью представляют собой менее значимые пути элиминации. У здоровых лиц период полувыведения интерферона альфа-2а после внутривенной инфузии 36 млн МЕ составляет 3.7-8.5 часов (в среднем, 5.1 часа), а общий клиренс – 2.14-3.62 мл/мин/кг (в среднем, 2.79 мл/мин/кг).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

После однократного внутримышечного введения интерферона альфа-2а больным с диссеминированным раком и хроническим гепатитом В фармакокинетические показатели аналогичны таковым у здоровых добровольцев. После однократного введения доз до 198 млн МЕ наблюдается дозозависимое увеличение концентраций интерферона альфа-2а в сыворотке. Распределение или выведение интерферона альфа-2а при его введении два раза в сутки (0.5-36 млн МЕ), один раз в сутки (1-54 млн МЕ) или 3 раза в неделю (1-136 млн МЕ) на протяжении до 28 дней не изменяются.

У некоторых больных с диссеминированным раком внутримышечное введение интерферона альфа-2а один или несколько раз в сутки длительностью до 28 дней приводило к возрастанию максимальных концентраций в сыворотке в 2-4 раза по сравнению с таковыми после однократного введения. Однако многократное введение, согласно любому из изученных к настоящему времени режимов дозирования, не изменяло параметры распределения или выведения препарата.

Показания к применению

Новообразования лимфатической системы и системы кроветворения:
волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь, кожная Т-клеточная лимфома, Ph-положительный хронический миелолейкоз, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности (в виде адъювантной терапии к химиотерапии (с/без лучевой терапии)).

Солидные опухоли:
саркома Капоши у больных СПИД без анамнестических указаний на оппортунистические инфекции, распространенная почечноклеточная карцинома, метастатическая злокачественная меланома, меланома после хирургической резекции при отсутствии поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов.

Вирусные заболевания:
- хронический активный гепатит В у пациентов, имеющих маркеры вирусной репликации, то есть положительных по HBV-ДНК, ДНК-полимеразе или HBeAg и повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) без признаков печеночной декомпенсации (класс А по Чайлд-Пью);
- хронический активный гепатит С у взрослых, имеющих антитела к вирусу гепатита С или HCV РНК в сыворотке и повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) без признаков печеночной декомпенсации (класс А по Чайлд-Пью); при лечении хронического гепатита С оптимальной является комбинация препарата Роферон®-А и рибавирина; Роферон®-А в комбинации с рибавирином показан как ранее не получавшим терапию пациентам, так и тем, кто ранее отвечал на терапию интерфероном альфа и затем имевшим рецидив заболевания после отмены терапии;
- остроконечные кондиломы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рекомбинантному интерферону альфа-2а и мышиному иммуноглобулину или любому компоненту препарата.

Имеющиеся или перенесенные тяжелые заболевания сердца (указания на прямое кардиотоксическое действие препарата отсутствуют, однако существует вероятность, что острые, самостоятельно исчезающие токсические эффекты (например, повышение температуры тела, озноб), часто сопровождающие лечение препаратом Роферон®-А, могут вызывать обострение имеющихся заболеваний сердца).

Тяжелые нарушения функции почек, печени, костного мозга. Судорожные расстройства и/или другие нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС).

Хронический гепатит с выраженной декомпенсацией.

Декомпенсированный цирроз печени.

Аутоиммунный хронический гепатит.

Хронический гепатит у больных, получающих или недавно получивших иммунодепрессанты, за исключением кратковременного лечения стероидами.

Хронический миелолейкоз, если больной имеет HLA-идентичного родственника и ему предстоит или возможна аллогенная трансплантация костного мозга в ближайшем будущем.

Детский возраст до 18 лет для всех показаний, кроме хронического вирусного гепатита В, для которого существуют ограниченные данные по эффективности и безопасности (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Детский возраст до 3-х лет (в качестве консерванта содержит бензиловый спирт, который, по имеющимся сообщениям, может приводить к стойким нарушениям в нервно-психической сфере и полиорганной недостаточности).

Беременность при проведении комбинированной терапии с рибавирином (см. также инструкцию по медицинскому применению для рибавирина).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Мужчины и женщины, получающие Роферон®-А, должны пользоваться надежными методами контрацепции. При беременности препарат следует назначать только в том случае, если польза от лечения превышает возможный риск для плода. Хотя опыты на животных не свидетельствуют о тератогенности препарата, нельзя исключить возможность того, что его применение во время беременности может нанести вред плоду. Когда макакам-

резусам на ранних и средних сроках беременности вводили дозы, значительно превосходящие рекомендуемые для клиники, у них отмечалось возрастание числа выкидышей. Бензиловый спирт, содержащийся в качестве наполнителя, может проникать через плаценту. При назначении раствора препарата Роферон®-А непосредственно перед родами или кесаревым сечением следует помнить о токсическом действии на недоношенных детей.

Беременные женщины не должны использовать Роферон®-А в комбинации с рибавирином. Женщины детородного возраста и мужчины-партнеры женщин детородного возраста, получающие Роферон®-А в комбинации с рибавирином, должны пользоваться надежными методами контрацепции (см. также инструкцию по применению рибавирина).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли Роферон®-А с грудным молоком. Вопрос о прекращении кормления грудью или об отмене препарата должен решаться в зависимости от важности лечения для матери.

Способ применения и дозы

Роферон®-А вводят подкожно (п/к).

Волосатоклеточный лейкоз (с 18 лет и старше)

Начальная доза: 3 млн МЕ ежедневно в течение 16-24 недель. При непереносимости суточную дозу уменьшают до 1.5 млн МЕ и/или снижают кратность введения до трех раз в неделю.

Поддерживающая доза: 3 млн МЕ 3 раза в неделю. При непереносимости дозу уменьшают до 1.5 млн МЕ 3 раза в неделю.

Продолжительность лечения: при отсутствии положительного эффекта через 6 мес. терапию прекращают, а при наличии эффекта – терапию продолжают. Максимальная продолжительность лечения составила 20 мес.

Миеломная болезнь (с 18 лет и старше)

Начальная доза: 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Поддерживающая доза: в зависимости от индивидуальной переносимости, дозу можно еженедельно увеличивать до достижения максимальной переносимой дозы (9-18 млн МЕ) 3 раза в неделю.

Продолжительность лечения: лечение по этой схеме продолжают в течение длительного времени при отсутствии прогрессирования заболевания и выраженной непереносимости препарата.

Кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ) (с 18 лет и старше)

Начальная доза: 3 млн МЕ/сут, постепенно увеличивая дозу до 18 млн МЕ/сут в течение 12 недель по схеме:

1-3 день - 3 млн МЕ/сут ежедневно;

4-6 день - 9 млн МЕ/сут ежедневно;

7-84 день - 18 млн МЕ/сут ежедневно.

Поддерживающая доза: максимально переносимая доза (но не превышающая 18 млн МЕ), 3 раза в неделю.

Продолжительность лечения: продолжительность лечения до оценки реакции на терапию должна составлять не менее 8 недель, предпочтительнее – 12 недель; при наличии положительного эффекта лечение продолжают, при его отсутствии – прекращают. Максимальная продолжительность лечения составила 40 мес. У больных, положительно реагирующих на лечение, его надо продолжать не менее 12 мес., чтобы максимально увеличить вероятность достижения полной ремиссии и повысить вероятность длительной ремиссии.

Частичная ремиссия наблюдается обычно в пределах 3 мес. лечения, а полная – в пределах 6 мес., хотя иногда для достижения наилучшего эффекта требуется 12 мес. терапии.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Тромбоцитоз, связанный с хроническим миелолейкозом (с 18 лет и старше)

Начальная доза: 3 млн МЕ/сут с постепенным увеличением дозы до 9 млн МЕ /сут на протяжении 8-12 недель по схеме:

1-3 день - 3 млн МЕ/сут ежедневно;

4-6 день - 6 млн МЕ/сут ежедневно;

7-84 день - 9 млн МЕ/сут ежедневно.

Продолжительность лечения: не менее 8 недель, предпочтительно – 12 недель; при наличии эффекта – терапию продолжают до достижения полной гематологической ремиссии, но не более 18 мес. При отсутствии динамики гематологических показателей терапию прекращают. При полной гематологической ремиссии лечение продолжают в дозе 9 млн МЕ/сут (оптимальная доза) ежедневно или 9 млн МЕ 3 раза в неделю (минимальная доза), до достижения цитогенетической ремиссии в максимально короткий срок. Есть наблюдения цитогенетических ремиссий длительностью 2 года после начала лечения.

Эффективность, безопасность и оптимальные дозы препарата Роферон®-А для детей с ХМЛ не установлены.

Тромбоцитоз, связанный с миелопролиферативными заболеваниями (кроме хронического миелолейкоза) (с 18 лет и старше)

1-3 день - 3 млн МЕ/сут ежедневно;

4-30 день - 6 млн МЕ/сут ежедневно.

Для поддержания числа тромбоцитов в пределах нормы обычно достаточно и хорошо переносится доза в 1-3 млн МЕ/сут 2-3 раза в неделю. Каждому больному следует индивидуально подбирать максимально переносимую дозу.

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности (с 18 лет и старше)

В качестве поддерживающей терапии после стандартной химиотерапии (с лучевой терапией или без нее): 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 12 мес. Лечение нужно начинать как можно раньше при улучшении состояния больного, обычно через 4-6 недель после химио- и лучевой терапии. В комбинации с традиционными схемами химиотерапии (например, с комбинацией циклофосфамида, преднизолона, винкристина и доксорубицина) – 6 млн МЕ/м^2 с 22 по 26 день каждого 28-дневного цикла. В этом случае лечение препаратом Роферон®-А можно начинать одновременно с химиотерапией.

Саркома Капоши у больных СПИД (с 18 лет и старше)

Роферон®-А показан для лечения саркомы Капоши у больных СПИД без анамнестических указаний на оппортунистические инфекции.

<u>*Начальная доза*</u>: 3 млн МЕ/сут ежедневно, с постепенным повышением дозы в течение 10-12 недель до 18 млн МЕ/сут ежедневно по возможности – до 36 млн МЕ/сут ежедневно по схеме:

1-3 день - 3 млн МЕ/сут ежедневно,

4-6 день - 9 млн МЕ/сут ежедневно,

7-9 день - 18 млн МЕ/сут ежедневно,

в случае переносимости: 10-84 день - до 36 млн МЕ/сут ежедневно.

<u>*Поддерживающая доза*</u>: максимально переносимая доза, но не превышающая 36 млн МЕ, 3 раза в неделю.

<u>*Продолжительность лечения:*</u> с целью определения реакции на лечение следует документировать и оценивать динамику изменения опухоли. Продолжительность лечения до оценки реакции на терапию должна составлять не менее 10 недель, предпочтительно – 12 недель. При наличии положительного эффекта терапию продолжают, при его отсутствии – прекращают. Обычно эффект начинает проявляться через 3 мес. лечения. Максимальная продолжительность лечения составила 20 мес. При наличии эффекта лечение нужно продолжать по крайней мере до исчезновения опухоли.

Примечание: после прекращения терапии препаратом Роферон®-А саркома Капоши часто рецидивирует.

Распространенная почечноклеточная карцинома (с 18 лет и старше)

а) *Монотерапия препаратом Роферон®-А*

Начальная доза: 3 млн МЕ/сут с постепенным повышением дозы в течение 8-12 недель до 18 млн МЕ/сут, а по возможности - до 36 млн МЕ/сут по следующей схеме:

1-3 день - 3 млн МЕ/сут ежедневно;

4-6 день - 9 млн МЕ/сут ежедневно;

7-9 день - 18 млн МЕ/сут ежедневно;

при переносимости увеличивая дозу на 10-84 день до 36 млн МЕ/сут ежедневно.

Поддерживающая доза: в максимально переносимой дозе, но не превышая 36 млн МЕ 3 раза в неделю.

Продолжительность лечения: не менее 8 недель, предпочтительно – не менее 12 недель. При наличии эффекта терапию продолжают, при его отсутствии – прекращают. Максимальная продолжительность лечения составила 16 мес.

б) *Роферон®-А + винбластин*

В первую неделю Роферон®-А назначают в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю, во вторую неделю – 9 млн МЕ 3 раза в неделю, затем – 18 млн МЕ 3 раза в неделю (в случае непереносимости дозу можно уменьшить до 9 млн МЕ 3 раза в неделю). В течение этого периода винбластин вводят внутривенно согласно инструкции по применению препарата в дозе 0.1 мг/кг 1 раз в 3 недели.

Продолжительность лечения: не менее 3 мес., максимум – до 12 мес. или до начала прогрессирования заболевания. В случае полной ремиссии лечение можно прекратить через 3 мес. после ее наступления.

в) *Роферон®-А + Авастин (бевацизумаб)*

9 млн МЕ 3 раза в неделю до 12 мес. или до начала прогрессирования заболевания. Лечение можно начинать с дозы 3 или 6 млн МЕ и постепенно увеличивать до 9 млн МЕ (рекомендуемая доза) в течение первых 2 недель (в случае непереносимости дозу можно уменьшить до 3 млн МЕ 3 раза в неделю).

Роферон®-А вводят после инфузии препарата Авастин (в тот же день или на 2-3 день) (см. также инструкцию по применению препарата Авастин).

Метастатическая меланома (с 18 лет и старше)

18 млн МЕ 3 раза в неделю или в максимально переносимой дозе в течение не менее 12 недель. Продолжительность лечения до оценки эффективности терапии – предпочтитель-

но не менее 12 недель. При наличии эффекта терапию продолжают, при его отсутствии – прекращают. Максимальная продолжительность лечения составила 24 мес.

Меланома после хирургической резекции (с 18 лет и старше)

Адъювантная терапия малыми дозами препарата Роферон®-А увеличивает продолжительность времени без рецидива заболевания у больных без поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов после резекции меланомы (толщина опухоли >1.5 мм). Лечение должно быть начато не позднее чем через 6 недель после операции. Доза: 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Продолжительность лечения – 18 мес.

Хронический активный вирусный гепатит В

Взрослые (с 18 лет и старше)

Рекомендуемая доза составляет 5-10 млн МЕ 3 раза в неделю (например, понедельник, среда, пятница) в течение максимум 4-х месяцев. Дальнейшую коррекцию дозы проводят в зависимости от переносимости препарата. Если через 3-4 мес. улучшения не наблюдается, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии.

Дети (с 3-х лет и старше)

Препарат Роферон®-А применяется у детей с 3-х лет только по показанию «Хронический активный вирусный гепатит В» в дозе до 10 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю. Тем не менее, эффективность терапии не была установлена.

Хронический вирусный гепатит С (с 18 лет и старше)

Эффективность интерферона альфа-2а повышается, если его назначают в комбинации с рибавирином. Роферон®-А может быть назначен в качестве монотерапии при непереносимости и/или противопоказаниях к рибавирину.

а) Комбинированная терапия препаратом Роферон®-А и рибавирином

Комбинированная терапия препаратом Роферон®-А и рибавирином ранее нелеченых больных хроническим гепатитом С: 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес.

Режим дозирования рибавирина: см. выше и в инструкции по медицинскому применению рибавирина.

Комбинированная терапия препаратом Роферон®-А и рибавирином при рецидиве хронического гепатита С: по 4.5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес. Стандартная продолжительность терапии пациентов с хроническим гепатитом С зависит от исходных характеристик пациента (например, генотипа вируса) и составляет 6-12 мес.

Режим дозирования рибавирина: см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению рибавирина.

б) Монотерапия препаратом Роферон®-А

Препарат Роферон®-А следует использовать в качестве монотерапии только в случае наличия непереносимости или противопоказаний к применению рибавирина.
6 млн МЕ 3 раза в неделю (например, понедельник, среда, пятница) до 3 мес.
Если по прошествии 8 недель от начала терапии активность АлАТ нормализовалась, то терапия продолжается в дозе 6 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении еще 1 месяца (всего 3 месяца). Далее поддерживающая доза составляет 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 9 месяцев. Длительность терапии не должна превышать 12 месяцев. Если через 8 недель от начала терапии активность АлАТ не нормализовалась, терапию следует прекратить.
При переносимости и при частичном или полном ответе на терапию препаратом Роферон®-А, но при рецидиве заболевания после его отмены, возможен эффект от повторной терапии препаратом Роферон®-А в той же или более высокой дозе.
Остроконечные кондиломы (с 18 лет и старше)
1-3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 1-2 мес.
Дозирование в особых случаях
В случае, если тяжесть системных нежелательных реакций не уменьшается в ходе проведения терапии в рекомендованной дозе (тахифилаксия), или в случае, если нежелательные реакции не могут быть скорректированы сопутствующим симптоматическим лечением или применением препарата Роферон®-А в вечернее время суток, доза препарата Роферон®-А должна быть снижена до уровня, приемлемого для пациента и лечащего врача в плане развития нежелательных реакций. В случае возникновения тяжелых нежелательных реакций рекомендуется снизить дозу препарата на 50% или временно прекратить терапию. Рекомендуется возобновить терапию с более низкой дозы. Эффективность таких сниженных доз не установлена.
Дозу препарата необходимо модифицировать с учетом развития системных симптомов, миелосупрессии и других клинических или лабораторных нарушений, вызванных применением препарата Роферон®-А и сопутствующей терапии или эффектом предшествующей лучевой или химиотерапии, способных сократить резервы костного мозга.
Рекомендуется строго придерживаться схем дозирования и не превышать рекомендуемые дозы.

Побочное действие

Нижеприведенные данные о побочных действиях препарата основаны на опыте лечения больных с различными злокачественными заболеваниями, часто рефрактерными к преды-

дущему лечению и находившимися на поздних стадиях, а также больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи).

Клинические исследования

Общие расстройства и нарушения в месте введения. Очень часто – гриппоподобный синдром (вялость, повышение температуры тела, озноб, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах и потливость), потеря веса. Данные острые побочные действия обычно ослабевают или устраняются при одновременном назначении парацетамола, а их выраженность в ходе лечения или при изменении дозы препарата Роферон®-А имеет тенденцию к уменьшению, хотя при продолжении терапии могут возникнуть сонливость, слабость и вялость. Редко – реакции в месте инъекции, в том числе очень редко – некроз.

Нарушения со стороны иммунной системы. Редко – острые реакции гиперчувствительности (например, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия), аутоиммунная патология (васкулит, артрит, гемолитическая анемия, нарушение функции щитовидной железы, системная красная волчанка). Очень редко – саркоидоз.

Нарушения со стороны эндокринной системы. Редко – гипертиреоз, гипотиреоз, гипергликемия, сахарный диабет.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто – примерно у двух третей онкологических больных – анорексия, у половины – тошнота. Часто – рвота, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, диарея, а также слабые или умеренные боли в животе. Редко – запоры, метеоризм, диспепсия, усиление перистальтики и изжога, обострение язвенной болезни, желудочно-кишечные кровотечения, не угрожающие жизни, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Нечасто – повышение АлАТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина, которые, как правило, не требуют коррекции дозы. Редко – изменение активности трансаминаз при гепатите В обычно свидетельствует об улучшении клинического состояния больного, гепатит, печеночная недостаточность, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны нервной системы. Нечасто – системное и несистемное головокружение (в том числе лабиринтное головокружение), ухудшение психического состояния, забывчивость, депрессия, сонливость, спутанность сознания, нарушения поведения (тревога, нервозность) и нарушения сна, парестезии, онемение конечностей, нейропатия, зуд и

тремор. Редко – сильная сонливость, судороги, кома, нарушения мозгового кровообращения, временная эректильная дисфункция, а также суицидальные мысли, попытки суицида и суицид (суицидальное поведение).

Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто – нарушение зрения, конъюнктивит. Редко – ишемическая ретинопатия. Очень редко – ретинопатия, включая кровоизлияния в сетчатку и «ватные» экссудаты, отек диска зрительного нерва, тромбоз центральной вены и артерии сетчатки, задняя ишемическая нейропатия, оптическая нейропатия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Часто – примерно у одной пятой онкологических больных – транзиторная артериальная гипо- и гипертензия, отеки, цианоз, аритмии, ощущение сердцебиения и боли в грудной клетке. Нечасто – атриовентрикулярная блокада. Редко – хроническая сердечная недостаточность, остановка сердца, инфаркт миокарда. У больных гепатитом В сердечно-сосудистые нарушения наблюдаются очень редко.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Редко – кашель и небольшая одышка, отек легких, пневмония, остановка дыхания.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто – у пятой части больных – легкое или умеренное выпадение волос, обратимое после прекращения лечения. Усиленное выпадение волос может продолжаться в течение нескольких недель. Нечасто – обострение псориаза. Редко – обострение герпетических высыпаний на губах, сыпь, зуд, сухость кожи и слизистых оболочек, выделения из носа и носовые кровотечения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Редко – ухудшение функции почек, острая почечная недостаточность (главным образом, у онкологических больных с такими факторами риска, как заболевания почек и/или одновременное лечение нефротоксическими препаратами), электролитные нарушения, особенно при анорексии или обезвоживании организма, протеинурия, увеличение содержания клеточных элементов в осадке мочи, повышение концентрации мочевины, а также креатинина и мочевой кислоты сыворотки крови.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто – транзиторная лейкопения (редко требующая уменьшения дозы), анемия, у больных в состоянии миелосупрессии – тромбоцитопения, снижение гемоглобина. Нечасто – тромбоцитопения у больных без миелосупрессии. Редко – снижение гемоглобина и гематокрита, агранулоцитоз. Возвращение тяжелых гематологических нарушений к исходному уровню обычно наблюдалось через 7-10 дней после прекращения лечения препаратом Роферон®-А. Очень редко идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Лабораторные и инструментальные данные. Очень редко – бессимптомная гипокальциемия, гипертриглицеридемия/гиперлипидемия.

В редких случаях терапия препаратами интерферона альфа, включая Роферон®-А, в комбинации с рибавирином ассоциируется с панцитопенией; очень редко – с апластической анемией.

Антитела к интерферону. У некоторых больных после введения препаратов, содержащих гомологичный белок, могут образовываться нейтрализующие активный белок антитела. Поэтому вероятно, что у определенной части больных будут обнаруживаться антитела ко всем интерферонам, как природным, так и рекомбинантным. При некоторых заболеваниях (рак, системная красная волчанка, опоясывающий лишай) антитела к лейкоцитарному интерферону человека могут спонтанно возникать у больных, ранее никогда не получавших интерфероны. Указаний на то, что при каком-либо из клинических показаний наличие таких антител может отрицательно повлиять на реакцию больного на Роферон®-А, не имеется.

При проведении комбинированной терапии с рибавирином – см. также побочные действия рибавирина.

Доклиническое изучение. У макак-резусов, которым назначали дозы препарата, значительно превышающие рекомендуемые для клиники, наблюдались транзиторные нарушения менструального цикла, в том числе удлинение периода менструаций.

Пострегистрационное наблюдение

Нежелательные явления при применении препарата Роферон®-А, отмечавшиеся в период пострегистрационного наблюдения: частота данных нежелательных явлений не может быть установлена, поскольку определить размер популяции точно невозможно.

Нарушения со стороны иммунной системы: как и при применении других интерферонов альфа, у пациентов, получавших Роферон®-А, наблюдались случаи отторжения трансплантата.

Нарушения психики: мания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: геморрагический/ишемический колит, язвенный колит.

Передозировка

Сообщений о передозировке нет, однако повторное введение больших доз интерферона может сопровождаться глубокой летаргией, вялостью, прострацией и комой. Таких больных следует госпитализировать для наблюдения и проведения соответствующих поддерживающих мероприятий.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Интерфероны альфа могут нарушать окислительные метаболические процессы, снижая активность печеночных микросомальных ферментов системы цитохрома Р450. Это следует учитывать при одновременном назначении лекарственных средств, которые метаболизируются данным путем. Описано снижение клиренса теофиллина после одновременного назначения интерферонов альфа.

Интерфероны могут усилить нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, назначавшихся ранее или одновременно с ними. Взаимодействия могут наблюдаться после одновременного назначения препаратов центрального действия.

При проведении комбинированной терапии с рибавирином – см. также взаимодействия для рибавирина.

Авастин (бевацизумаб) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику интерферона альфа-2а.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата. Замена препарата Роферон®-А любым биологическим лекарственным препаратом требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Роферон®-А.

Роферон®-А следует назначать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения по соответствующим показаниям.

Надлежащая терапия основного заболевания и осложнений возможны только при наличии адекватных диагностических и терапевтических возможностей.

При легкой и средней степени тяжести нарушений функции почек, печени или костного мозга их функциональное состояние необходимо тщательно контролировать.

Изменения функции печени. Необходимо соблюдать осторожность при лечении интерфероном альфа больных хроническим гепатитом с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Каждого больного, у которого при лечении препаратом Роферон®-А появляются патологические изменения функциональных печеночных проб, нужно тщательно наблюдать и при необходимости отменить препарат. При лечении интерферонами альфа в редких случаях наблюдались тяжелые нарушения функции печени и печеночная недостаточность.

У пациентов с хроническим активным гепатитом В, которые также инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), Роферон®-А был признан неэффективным.

Психоневрологические изменения. У больных, получающих интерфероны, в том числе и Роферон®-А, могут манифестировать тяжелые психические побочные реакции. Депрессия, суицидальные мысли и суицид могут возникать у пациентов как с психическим заболеванием в анамнезе, так и без него. Следует проявлять осторожность при терапии препаратом Роферон®-А у пациентов с депрессией в анамнезе. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, получающими Роферон®-А с целью выявления депрессии. До начала лечения следует информировать пациентов о возможности развития депрессии, а пациенты должны немедленно сообщать врачу о любом признаке депрессии; в случае развития депрессии необходима консультация психиатра и решение вопроса о целесообразности отмены терапии.

Миелосупрессия. С исключительной осторожностью следует применять Роферон®-А у больных с тяжелой миелосупрессией, так как интерферон альфа угнетает костный мозг, вызывая снижение числа лейкоцитов (особенно гранулоцитов), числа тромбоцитов и реже гемоглобина. Это может приводить к повышенному риску инфекции или кровотечения. Необходимо внимательно следить за этими изменениями и проводить больным развернутые анализы крови до начала лечения препаратом Роферон®-А и регулярно в его процессе.

Инфекции. Лихорадка может быть ассоциирована с гриппоподобным синдромом, который часто наблюдается при терапии интерферонами. При персистирующей лихорадке, особенно у пациентов с нейтропенией, следует исключать инфекцию. На фоне терапии интерферонами альфа, включая Роферон®-А, зарегистрированы случаи возникновения тяжелых инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых). При возникновении тяжелых инфекционных осложнений следует отменить интерферон и назначить соответствующую терапию.

Офтальмологические изменения. Как и во время терапии другими интерферонами, при терапии препаратом Роферон®-А зарегистрированы случаи развития ретинопатии (кровоизлияния в сетчатку, «ватные» экссудаты, отек диска зрительного нерва, тромбоз центральной артерии и вены сетчатки) и задняя ишемическая нейропатия, которые могут приводить к потере зрения. При появлении жалоб на ухудшение остроты зрения или потерю зрения этим пациентам следует провести офтальмологическое обследование. Пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией перед назначением терапии необходимо провести офтальмологическое обследование для выявления патологии глазного дна. Терапию препаратом Роферон®-А или препаратом Роферон®-А/рибавирин следует отменить при ухудшении или возникновении офтальмологических заболеваний.

Реакции гиперчувствительности. Во время терапии интерферонами, в том числе и интерфероном альфа-2а, наблюдаются серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилаксия). В случае развития подобных реакций при терапии препаратом Роферон®-А или Роферон®-А/ рибавирин терапию отменяют и немедленно назначают соответствующую медикаментозную терапию. Преходящая сыпь не требует отмены терапии.

Изменения со стороны эндокринной системы. Редко на фоне терапии препаратом Роферон®-А наблюдается гипергликемия. При наличии клинической симптоматики гипергликемии необходим контроль концентрации глюкозы в крови и соответствующее наблюдение. Больным сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы сахароснижающих препаратов.

Аутоиммунные нарушения. Во время терапии интерферонами альфа зарегистрированы случаи образования различных аутоантител. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний при терапии интерферонами чаще возникают у пациентов, предрасположенных к развитию подобных заболеваний.

Редко у пациентов, получающих препарат Роферон®-А, наблюдались аутоиммунные нарушения, такие как васкулит, ревматоидный артрит, гемолитическая анемия, нарушение функции щитовидной железы и системная красная волчанка. У пациентов, склонных или имеющих в анамнезе аутоиммунные нарушения, рекомендуется мониторировать соответствующие симптомы, а также измерять концентрации антител и тиреотропного гормона (ТТГ).

Терапия интерферонами альфа редко ассоциируется с возникновением или обострением псориаза. У больных после трансплантации (например, почки или костного мозга) медикаментозная иммуносупрессия может быть менее эффективной, так как интерфероны оказывают стимулирующее воздействие на иммунную систему. Как и при применении других интерферонов альфа, у пациентов, получавших Роферон®-А, наблюдались случаи отторжения трансплантата.

При проведении комбинированной терапии с рибавирином – см. также меры предосторожности для рибавирина.

Изменения со стороны центральной нервной системы. Препарат Роферон®-А не рекомендуется принимать пациентам с судорожными расстройствами и/или другими заболеваниями центральной нервной системы. Рекомендуется проводить регулярный неврологический осмотр всех пациентов.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Препарат Роферон®-А не следует принимать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе в анамнезе). Несмотря на то, что прямой кардиотоксический эффект не был выявлен, есть вероятность, что острые нежелательные реакции (например, повышение температуры тела, озноб), которые часто ассоциируются с применением препарата Роферон®-А, могут отягощать существующие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В зависимости от режима дозирования и индивидуальной чувствительности больного, Роферон®-А может оказывать действие на скорость реакции, влияя на выполнение определенных операций, например, вождение транспортных средств, работу с машинами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 3 млн МЕ/0.5 мл, 4.5 млн МЕ/0.5 мл, 6 млн МЕ/0.5 мл, 9 млн МЕ/0.5 мл

По 3 млн МЕ/0.5 мл, 4.5 млн МЕ/0.5 мл, 6 млн МЕ/0.5 мл или 9 млн МЕ/0.5 мл препарата в шприц-тюбик, корпус которого изготовлен из стекла (гидролитический класс I по ЕФ), поршень – из пластмассы, с пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. С другой стороны шприц-тюбик укупорен наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером.

1 стерильная игла для инъекций помещена в герметично укупоренный контейнер из полиэтилена.

1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

или

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99 , факс (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС