МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИНТРОН® А

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014632/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Интрон® А

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: интерферон альфа-2b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутривенного и подкожного введения

СОСТАВ

Активное вещество

Препарат во флаконах

18 млн МЕ (6 доз по 3 млн МЕ) рекомбинантного интерферона альфа-2b в 3 мл раствора.

25 млн МЕ (5 доз по 5 млн МЕ) рекомбинантного интерферона альфа-2b в 2,5 мл раствора.

Препарат в шприц-ручках

18 млн МЕ (6 доз по 3 млн МЕ) рекомбинантного интерферона альфа-2b в шприц-ручке.

30 млн МЕ (6 доз по 5 млн МЕ) рекомбинантного интерферона альфа-2b в шприц-ручке.

60 млн МЕ (6 доз по 10 млн МЕ) рекомбинантного интерферона альфа-2b в шприц-ручке.

Полезный объем раствора в шприц-ручке составляет 1,2 мл (для всех дозировок).

Вспомогательные вещества

Препарат во флаконах и шприц-ручках

Натрия гидрофосфат безводный 1,8 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 1,3 мг, динатрия эдетат 0,1 мг, натрия хлорид 7,5 мг, метакрезол 1,5 мг, полисорбат-80 0,1 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Препарат Интрон® А представляет собой стабильный стерильный раствор высокоочищенного интерферона альфа-2b, полученного с использованием рекомбинантной ДНК. Рекомбинантный интерферон альфа-2b — это водорастворимый белок с молекулярной массой примерно 19300 дальтон. Его получают с использованием штамма *Escherichia coli*, содержащего генно-инженерный плазмидный гибрид,

114286

кодирующий ген интерферона альфа-2b лейкоцитов человека.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Цитокин.

Код АТХ: L03AB05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Активность препарата Интрон® А выражают в международных единицах (МЕ), 1 мг интерферона альфа-2b соответствует $2{,}6 \times 10^8$ МЕ. Активность в МЕ определяется сравнением активности рекомбинантного интерферона альфа-2b со стандартом интерферона человеческих лейкоцитов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Интерфероны — это группа небольших белковых молекул с примерной молекулярной массой от 15000 до 21000 дальтон. Они синтезируются и выделяются клетками в ответ на вирусные инфекции или различные искусственные или биологические стимулы. Определено 3 основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма. Данные классы неоднородны и содержат различные виды интерферонов. Известно более 14 генетически различных человеческих интерферонов. Действующее вещество препарата Интрон® А классифицировано как рекомбинантный интерферон альфа-2b.

Клеточные эффекты интерферонов обусловлены связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Рецепторы человеческих интерферонов, выделенные из лимфобластной клеточной линии (Daudi), представляют собой высоко асимметричные белки. Они проявляли селективность в отношении человеческих интерферонов, но не в отношении мышиных, что позволяет предположить наличие видоспецифичности. Исследования других интерферонов также продемонстрировали их видоспецифичность. Однако определенные виды обезьян, например макаки-резус, чувствительны к фармакодинамическим эффектам человеческих интерферонов 1 типа.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что после связывания с клеточной мембраной интерферон вызывает сложную последовательность внутриклеточных реакций, в т. ч. индукцию определенных ферментов. Полагают, что, хотя бы частично, эти процессы определяют клеточные эффекты интерферона, включая подавление репликации вирусов в инфицированных клетках, угнетение пролиферации клеток, а также иммуномодулирующие свойства интерферона, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов и нарастание специфической цитотоксичности лимфоцитов по отношению к клеткам-мишеням. Каждый или все эти эффекты могут опосредовать терапевтическую активность интерферона.

114286

Рекомбинантный интерферон альфа-2b оказывает антипролиферативное действие как в отношении культуры клеток человека и животных, так и в отношении ксенотрансплантатов опухолей человека в животных. Показана значительная иммуномодулирующая активность рекомбинантного интерферона альфа-2b *in vitro*.

Рекомбинантный интерферон альфа-2b также подавляет репликацию вируса *in vitro* и *in vivo*. Хотя точный механизм противовирусного действия рекомбинантного интерферона альфа-2b неизвестен, тем не менее, полагают, что препарат изменяет метаболизм клеток организма. Это приводит к подавлению репликации вируса, а если она все же происходит, то образующиеся вирионы не способны выйти из клетки.

Фармакокинетика

Фармакокинетику препарата Интрон® А изучали у здоровых добровольцев при однократном введении в дозе 5 млн МЕ/м^2 и 10 млн МЕ/м^2 подкожно, 5 млн МЕ/м^2 внутримышечно и посредством внутривенной инфузии в течение 30 мин. Средние концентрации интерферона в сыворотке крови были сравнимы после подкожного и внутримышечного введения. При этом максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) достигалась через 3–12 ч после введения в дозе 5 млн МЕ/м^2, через 6–8 ч — в дозе 10 млн МЕ/м^2 подкожно. Период полувыведения составлял около 2–3 ч и 6–7 ч соответственно. Концентрация интерферона в сыворотке крови была ниже предела обнаружения через 16 и 24 ч после введения соответственно. Биодоступность препарата при подкожном и внутримышечном введении составляла более 100%.

После внутривенного введения концентрация интерферона в сыворотке крови достигала максимальных величин (135–273 МЕ/мл) в конце инфузии, затем снижалась несколько быстрее, чем после подкожного или внутримышечного введения, и не определялась через 4 ч после окончания инфузии. Период полувыведения составлял около 2 ч.

Концентрация интерферона в моче была ниже предела обнаружения независимо от пути введения.

У пациентов, получавших препарат Интрон® А в клинических исследованиях, в сыворотке крови определяли содержание антител, нейтрализующих противовирусную активность интерферона. Частота их выявления составляла 2,9% у пациентов с онкологическими заболеваниями и 6,2% у пациентов с хроническим гепатитом. Во всех случаях выявления антител их титр был низким, и их наличие систематически не приводило к потере ответа или возникновению других аутоиммунных процессов. У пациентов с гепатитом потеря ответа не наблюдалась, скорее всего, в связи с низким титром антител.

114286

Дети

Фармакокинетические показатели многократного совместного применения препарата Интрон® А и капсул рибавирина у детей (в возрасте от 5 до 16 лет) с хроническим гепатитом С приведены в таблице 1. Фармакокинетические показатели совместного применения препарата Интрон® А с рибавирином (нормализованные по дозе) одинаковы у взрослых и детей.

Таблица 1. Средние значения (коэффициент вариации, %) показателей фармакокинетики при многократном совместном применении препарата Интрон® А и капсул рибавирина у детей с хроническим гепатитом С.

Показатель	**Рибавирин** 15 мг/кг в день, разделенные на 2 приема (n=17)	**Интрон® А** 3 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю (n=54)
Время достижения максимальной концентрации, T_{max} (ч)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (нг/мл)	3275 (25)	51 (48)
Площадь под кривой «концентрация – время», AUC*	29774 (26)	622 (48)
Кажущийся клиренс, л/ч/кг	0,27 (27)	Не проводили

*AUC_{12} (нг·ч/мл) для рибавирина; AUC_{0-24} (МЕ·ч/мл) для препарата Интрон® А.

Содержание в сперме

Концентрации рибавирина в сперме примерно в два раза выше, чем в сыворотке крови. При оценке показателей после полового акта системная экспозиция рибавирина у партнерш пациентов, принимающих рибавирин, была крайне мала по сравнению с терапевтическими плазменными концентрациями рибавирина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический гепатит В

Лечение взрослых и детей (от 1 года) с хроническим гепатитом В с подтвержденной репликацией вируса гепатита В (ВГВ) (наличие ДНК ВГВ или HBeAg в сыворотке крови) в сочетании с повышением активности АЛТ в плазме крови и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом печени.

Хронический гепатит С

Монотерапия или в комбинации с рибавирином:

Взрослые

Лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса

114286

гепатита С (ВГС).

Терапия препаратом Интрон® А по данному показанию наиболее эффективна в комбинации с рибавирином.

Только в комбинации с рибавирином:

Дети

Лечение детей в возрасте от 3 до 18 лет, больных хроническим гепатитом С, серопозитивных к РНК ВГС, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

При назначении комбинированной терапии необходимо также руководствоваться инструкцией по медицинскому применению рибавирина.

При принятии решения о необходимости лечения детей важно учитывать, что комбинированная терапия может вызывать задержку роста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая (см. раздел «Особые указания»).

Волосатоклеточный лейкоз

Лечение волосатоклеточного лейкоза у взрослых в виде монотерапии.

Хронический миелолейкоз

Монотерапия: лечение взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом при наличии филадельфийской хромосомы (Ph+) или транслокации bcr/abl.

Клинические данные показывают, что гематологическая ремиссия и цитогенетический ответ (большой/малый) достигаются у большинства пациентов. При этом большой цитогенетический ответ определяют как количество Ph+-лейкозных клеток в костном мозге <34%, а малый — от 34% до 90%.

Комбинированная терапия: применение препарата Интрон® А в сочетании с цитарабином во время первых 12 месяцев лечения позволяет существенно увеличить число больших цитогенетических ответов и значительно увеличить общую выживаемость больных по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2b после 3 лет лечения.

Множественная миелома

В качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов, достигших частичного ответа (уменьшение парапротеина в сыворотке крови на 50%) после начальной индукционной терапии.

Поддерживающая терапия удлиняет фазу плато, однако влияние препарата Интрон® А на общую выживаемость окончательно не установлено.

Фолликулярная лимфома (неходжкинская лимфома)

Лечение фолликулярной лимфомы с высокой опухолевой массой — в сочетании с

114285

адекватной индукционной химиотерапией (например, CHOP-режимом) у взрослых больных. К данной группе относятся фолликулярные лимфомы при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков: большой размер опухоли (>7 см), вовлечение 3 или более лимфатических узлов (каждый >3 см), общие симптомы (снижение массы тела более чем на 10%, повышение температуры тела выше 38 °С в течение более чем 8 дней или повышенное потоотделение по ночам), спленомегалия (граница селезенки выходит за область пупка), сдавление важных органов или возникновение компрессионного синдрома, вовлечение эпидурального пространства или орбитальной области, лейкемия, значительный выпот.

Эффективность терапии препаратом Интрон® А у пациентов с фолликулярными неходжкинскими лимфомами с низкой опухолевой нагрузкой не была установлена.

Метастатический рак почки

Лечение больных метастатическим раком почки с благоприятным прогнозом и минимальными симптомами болезни.

Карциноидные опухоли

Лечение карциноидных опухолей у взрослых больных при вовлечении лимфоузлов или с метастазами в печени и с «карциноидным синдромом».

Злокачественная меланома

Адъювантная терапия взрослых больных, прооперированных по поводу первичной опухоли, при наличии высокого риска системного рецидива.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b и другим компонентам препарата.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в т. ч. сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые аритмии).
- Выраженные нарушения функции печени или почек, в т. ч. вызванные метастазами.
- Эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС.
- Хронический гепатит с циррозом печени в стадии декомпенсации.
- Хронический гепатит у пациентов, получавших или получающих иммуносупрессанты (за исключением кратковременного курса терапии глюкокортикостероидами).
- Аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание в анамнезе, применение иммуносупрессантов после трансплантации.
- Заболевание щитовидной железы в случае, если оно не контролируется соответствующей терапией.
- Одновременное применение с телбивудином.

114286

- Психические заболевания и расстройства у детей, в частности тяжелая депрессия, мысли о суициде, попытка к суициду.
- Клиренс креатинина ниже 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Беременность у женщины-партнерши мужчины, которому предполагается лечение препаратом Интрон® А в комбинации с рибавирином.
- Детский возраст до 1 года (хронический гепатит В); до 3 лет (хронический гепатит С); до 18 лет (по остальным показаниям).
- При назначении препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином следует также учитывать противопоказания, указанные в инструкции по применению рибавирина.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Выраженная депрессия, суицидальные мысли и попытки, в т. ч. по данным анамнеза (только для взрослых).
- Декомпенсированные заболевания легких (в т. ч. хроническая обструктивная болезнь легких).
- Сахарный диабет, склонный к кетоацидозу.
- Гиперкоагуляция.
- Выраженная миелосупрессия.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии).
- Заболевание щитовидной железы, если оно контролируется соответствующей терапией.
- Псориаз и саркоидоз.
- Репродуктивный возраст у мужчин и женщин (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Пересадка почки и печени.
- Сопутствующая химиотерапия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины репродуктивного возраста, контрацепция у мужчин и женщин

Пациенты женского пола должны применять надежный метод контрацепции во время терапии. У женщин, получавших терапию человеческим лейкоцитарным интерфероном, наблюдалось снижение концентрации сывороточных эстрадиола и прогестерона.

Препарат следует с осторожностью применять у мужчин репродуктивного возраста.

Комбинированная терапия с рибавирином

114286

Рибавирин вызывает серьезные пороки развития при применении во время беременности. Следует соблюдать особенные меры предосторожности для предотвращения беременности у пациентов, получающих комбинированную терапию. Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежный метод контрацепции во время терапии и в течение 4 месяцев после завершения терапии. Пациенты мужского пола или их партнерши должны использовать надежный метод контрацепции во время терапии и в течение 7 месяцев после ее завершения.

Беременность

Клинические данные о применении интерферона альфа-2b во время беременности отсутствуют. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на репродуктивность. Значение этих данных для человека не установлено. Применение при беременности противопоказано.

Комбинированная терапия с рибавирином

Комбинированная терапия с рибавирином противопоказана во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяются ли компоненты препарата Интрон® А с грудным молоком.

Из-за возможного риска развития нежелательных эффектов препарата у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, при необходимости применения препарата Интрон® А следует прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение назначает врач, имеющий опыт лечения соответствующего заболевания.

По решению врача пациент может самостоятельно вводить себе препарат подкожно для продолжения подобранного режима терапии.

Хронический гепатит В

Рекомендуемая доза для взрослых составляет от 30 до 35 млн МЕ в неделю подкожно, либо в дозе 5 млн МЕ ежедневно, либо 10 млн МЕ три раза в неделю в течение 4 месяцев (16 недель).

Детям от 1 года до 18 лет Интрон® А вводится подкожно в начальной дозе 3 млн МЕ/м^2 три раза в неделю (через день) в течение первой недели лечения с последующим увеличением дозы до 6 млн МЕ/м^2 (максимум до 10 млн МЕ/м^2) три раза в неделю (через день). Продолжительность курса лечения 4–6 месяцев (16–24 недели).

Лечение прекращают при отсутствии положительной динамики (по данным исследования ДНК ВГВ) после 3–4 месяцев лечения препаратом в максимальной переносимой дозе.

Рекомендации по коррекции дозы

Дозу препарата следует уменьшить на 50% при развитии нарушений со стороны системы

114286

кроветворения (лейкоциты менее 1500/мм^3, гранулоциты менее 1000/мм^3 у детей и менее 750/мм^3 у взрослых, тромбоциты менее 100000/мм^3 у детей и менее 50000/мм^3 у взрослых).

Терапию следует прекратить в случае выраженной лейкопении (лейкоциты менее 1200/мм^3), нейтропении (гранулоциты менее 750/мм^3 у детей и менее 500/мм^3 у взрослых) или тромбоцитопении (тромбоциты менее 70000/мм^3 у детей и менее 30000/мм^3 у взрослых).

Лечение может быть возобновлено в прежней дозе после нормализации или возврата к исходному значению числа лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.

Хронический гепатит С

Взрослые

Интрон® А применяют подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (через день) в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином.

Дети от 3 до 18 лет

Интрон® А применяют подкожно в дозе 3 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю (через день) в комбинации с пероральным приёмом рибавирина в дозе 15 мг/кг ежедневно, разделяя эту дозу на утреннюю и вечернюю.

Лечение больных с рецидивом (взрослые)

Интрон® А применяют только в комбинации с рибавирином. На основании результатов клинических исследований, проводившихся в течение 6 месяцев, рекомендуемая продолжительность комбинированного лечения с рибавирином составляет 6 месяцев.

Лечение больных, ранее не получавших терапию (взрослые)

Эффективность препарата Интрон® А повышается при одновременном применении с рибавирином. Монотерапию препаратом проводят только при наличии противопоказаний к применению или непереносимости рибавирина.

Применение препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином

На основании результатов клинических исследований, проводившихся в течение 12 месяцев, рекомендуемая продолжительность комбинированной терапии с рибавирином составляет по крайней мере 6 месяцев.

У пациентов с генотипом 1 вируса и высоким содержанием РНК вируса (по результатам исследования, проведенного до начала терапии), у которых к концу первых 6 месяцев терапии в сыворотке крови не определяется РНК ВГС, лечение продолжают еще 6 месяцев (т.е. в общей сложности 12 месяцев). При принятии решения о проведении комбинированной терапии в течение 12 месяцев следует также принимать во внимание другие отрицательные прогностические факторы: возраст старше 40 лет, мужской пол,

114286

прогрессирующий фиброз.

В клинических исследованиях установлено, что у пациентов, у которых после 6 месяцев терапии по-прежнему определяется РНК ВГС, продолжение лечения не приводит к элиминации РНК ВГС.

При использовании препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями функции печени и пациентами старше 50 лет в связи с возможным развитием анемии.

Монотерапия препаратом Интрон® А

Оптимальная продолжительность курса монотерапии препаратом Интрон® А до конца не установлена, рекомендуемая продолжительность составляет от 12 до 18 месяцев.

Интрон® А рекомендуют применять в течение по крайней мере 3–4 мес, после этого следует провести определение РНК ВГС. Затем лечение продолжают только в том случае, если РНК ВГС не выявлена.

Лечение больных, ранее не получавших терапию (дети от 3 до 18 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином изучали у детей, ранее не получавших терапию по поводу хронического гепатита С.

Продолжительность лечения у детей

- Генотип 1: рекомендуемая продолжительность терапии составляет 1 год. Если у пациентов на 12 неделе не достигается вирусологический ответ, вероятность получения устойчивого вирусологического ответа крайне мала (отрицательное предиктивное значение составляет 96%). Таким образом, у детей, получающих комбинированную терапию препаратом Интрон® А и рибавирином, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение РНК ВГС составляет менее 2 log10 (в 100 раз) в сравнении с исходным значением либо при выявлении РНК вируса через 24 недели лечения.
- Генотип 2 или 3: рекомендуемая продолжительность терапии составляет 24 месяца. Дозы рибавирина и рекомендации по их подбору — см. инструкцию по применению рибавирина.

Взрослые с ко-инфекцией ВГС/ВГВ

Эффективность и безопасность применения препарата Интрон® А в виде монотерапии или в комбинации с боцепривиром или с рибавирином для лечения хронического гепатита С генотипа 1 у пациентов с ко-инфекцией ВГВ и ВГС не изучались.

Волосатоклеточный лейкоз

Рекомендуемая доза препарата Интрон® А для подкожного введения пациентам после

114286

спленэктомии и без нее составляет 2 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю. В большинстве случаев нормализация одного и более гематологических показателей наступает через 1–2 месяца лечения. Для нормализации всех трех показателей периферической крови (числа гранулоцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина) может потребоваться до 6 месяцев лечения препаратом Интрон® А. Этого режима дозирования следует придерживаться постоянно, если только при этом не происходит быстрое прогрессирование заболевания или возникновение тяжелой непереносимости препарата.

Хронический миелолейкоз

Рекомендуемая доза препарата Интрон® А составляет от 4 до 5 млн МЕ/м^2 ежедневно, подкожно.

В некоторых случаях эффективной является комбинация препарата Интрон® А в дозе 5 млн МЕ/м^2, применяемого ежедневно подкожно, с цитарабином (Ara-C) в дозе 20 мг/м^2 подкожно в течение 10 дней в месяц (максимальная суточная доза 40 мг). После нормализации числа лейкоцитов препарат Интрон® А вводят в максимальной переносимой дозе (от 4 до 5 млн МЕ/м^2 в сутки) для поддержания гематологической ремиссии.

Препарат Интрон® А следует отменить через 8-12 недель лечения, если к этому времени не достигнута по крайней мере частичная гематологическая ремиссия или клинически значимое снижение числа лейкоцитов.

Множественная миелома

Поддерживающая терапия: пациентам, у которых в результате индукционной терапии достигнута фаза плато (уменьшение парапротеина более чем на 50%), Интрон® А можно применять в качестве монотерапии — подкожно в дозе 3–5 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю.

Фолликулярная лимфома

Интрон® А применяют в сочетании с химиотерапией подкожно в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю (через день) в течение 18 мес. Рекомендуется использовать режим CHOP, однако клинические данные имеются только по применению режима CHVP (комбинация циклофосфамида, доксорубицина, тенипозида и преднизолона).

Метастатический рак почки

Монотерапия: Интрон® А назначается подкожно в дозе 3–6–9 млн МЕ (с эскалацией дозы) 3 раза в неделю до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Карциноидные опухоли

Стандартная доза препарата Интрон® А составляет 5 млн МЕ (3–9 млн МЕ) подкожно 3 раза в неделю (через день). У пациентов с распространённым процессом может потребоваться применение дозы до 5 млн МЕ ежедневно.

114286

При хирургическом лечении терапию препаратом Интрон® А временно приостанавливают — на время операции и восстановительного периода после нее. Терапию препаратом продолжают до тех пор, пока наблюдается клинический ответ на проводимое лечение.

Злокачественная меланома

Для индукции постоперационной ремиссии препарат Интрон® А вводят внутривенно в разовой дозе 20 млн МЕ/м^2 в сутки 5 дней в неделю на протяжении 4 недель. Рассчитанную таким образом дозу добавляют к 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в виде инфузии в течение 20 мин. Лечение следует начинать в течение 56 дней после хирургического вмешательства. Для поддерживающей терапии рекомендуемая разовая доза составляет 10 млн МЕ/м^2, которую вводят подкожно 3 раза в неделю (через день) в течение 48 недель.

При развитии тяжелых побочных эффектов во время терапии препаратом Интрон® А (в частности при снижении числа гранулоцитов менее 500/мм^3 или повышении активности АЛТ/АСТ до значений, превышающих верхнюю границу нормы в 5 раз) применение препарата временно прекращают до нормализации показателей. Затем лечение возобновляют, используя дозу, уменьшенную на 50%. Если непереносимость сохраняется, или если число гранулоцитов уменьшается до 250/мм^3, или активность АЛТ и/или АСТ возрастает до значений, превышающих верхнюю границу нормы в 10 раз, препарат отменяют.

Хотя оптимальная (минимальная) доза для достижения адекватного клинического эффекта не установлена, Интрон® А следует применять в рекомендуемых дозах с учетом их возможной коррекции из-за токсического действия, как описано выше.

Правила приготовления, введения и хранения растворов

Перед введением необходимо визуально убедиться в отсутствии видимых частиц и изменения цвета раствора. Раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Содержимое флакона или шприц-ручки используют для лечения только одного пациента.

Интрон® А раствор для инъекций во флаконах можно использовать для внутривенного или подкожного введения сразу же после набора из флакона необходимой дозы с помощью стерильного шприца для инъекций (стеклянного или пластикового).

Приготовление раствора для внутривенного введения. Инфузию следует проводить немедленно после приготовления раствора. Для измерения требуемой дозы препарата можно использовать флакон любого объема; при этом конечная концентрация интерферона альфа-2b в растворе натрия хлорида должна быть не менее 0,3 млн МЕ/мл. Соответствующую дозу препарата набирают из флакона, добавляют к 50 мл 0,9% раствора

114286

натрия хлорида в мешок из ПВХ или в стеклянный флакон для инфузий и вводят в/в капельно в течение 20 мин. Флакон, содержащий несколько доз, хранят при температуре от 2 до 8 °С в течение 4 недель.

Недопустимо одновременное введение других препаратов с препаратом Интрон® А.

Применение других растворителей недопустимо.

Интрон® А раствор для инъекций в шприц-ручках вводят подкожно сразу же после присоединения иглы для инъекций и набора необходимой дозы.

Препарат следует достать из холодильника за 30 мин до проведения инъекции, чтобы раствор нагрелся до комнатной температуры (до 25 °С). Для введения каждой дозы следует использовать новую иглу, ручку после инъекции немедленно поместить в холодильник.

Использованные иглы, флаконы и шприц-ручки утилизируют в соответствии с требованиями санитарных норм и правил. После вскрытия упаковки препарат рекомендуется использовать в течение 4 недель при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты рибавирина при одновременном применении с препаратом Интрон® А у пациентов с хроническим гепатитом С указаны в инструкции по медицинскому применению рибавирина.

В клинических исследованиях, проведенных при широком спектре показаний и с большим диапазоном доз (от 6 млн МЕ/м^2 в неделю при волосатоклеточном лейкозе до 100 млн МЕ/м^2 в неделю при меланоме), наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были лихорадка, усталость, головная боль, миалгия. Лихорадка и усталость часто проходили через 72 часа после прекращения введения препарата.

Взрослые

В клинических исследованиях у пациентов с гепатитом С применяли препарат Интрон® А в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином в течение 1 года. Все пациенты получали препарат Интрон® А в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. В таблице 2 указана частота нежелательных явлений (связанных с терапией), полученная при проведении клинических исследований в течение 1 года у нелеченных пациентов. В основном наблюдавшиеся нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными. Нежелательные реакции, перечисленные в таблице, приведены на основании данных клинических исследований и пострегистрационного периода использования препарата. Эти реакции перечислены в таблице в соответствии с классом система-орган и частотой

114286

(очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных)). В каждом ряду нежелательные явления расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, которые сообщались при проведении клинических исследований или в пострегистрационный период при использовании препарата Интрон® А в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином.

Класс система/орган	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень частые:	Фарингит*, вирусная инфекция*
Частые:	Бронхит, синусит, инфекция, вызванная устойчивым вирусом простого герпеса, ринит
Нечастые:	Бактериальная инфекция
Редкие:	Пневмония**, сепсис
Неизвестно:	Реактивация гепатита В у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень частые:	Лейкопения
Частые:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Очень редкие:	Апластическая анемия
Неизвестно:	Истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы**	
Очень редкие:	Саркоидоз, ухудшение течения саркоидоза
Неизвестно:	Системная красная волчанка, васкулит, ревматоидный артрит (появление или ухудшение течения), синдром Фогта-Коянаги-Харада, реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию**
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Частые:	Гипотиреоз**, гипертиреоз**
Очень редкие:	Сахарный диабет, ухудшение течения сахарного диабета
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень частые:	Анорексия
Частые:	Гипокальциемия, дегидратация, гиперурикемия, жажда
Очень редкие:	Гипергликемия, гипертриглицеридемия**, повышение аппетита
Нарушения психики**	
Очень частые:	Депрессия, бессонница, тревожность, эмоциональная лабильность*, возбуждение, нервозность
Частые:	Спутанность сознания, нарушение сна, снижение либидо
Редкие:	Мысли о суициде
Очень редкие:	Суицид, попытки к суициду, агрессивное поведение (в некоторых случаях направленное на других людей), психоз, включая галлюцинации
Неизвестно:	Мысли об убийстве, изменение психического статуса**, мании, биполярные расстройства
Нарушения со стороны нервной системы**	
Очень частые:	Головокружение, головная боль, нарушение концентрации, сухость во рту

114286

Частые:	Тремор, парестезия, гипестезия, мигрень, приливы, сонливость, извращение вкуса
Нечастые:	Периферическая нейропатия
Очень редкие:	Цереброваскулярное кровотечение, цереброваскулярная ишемия, судорога, нарушение сознания, энцефалопатия
Неизвестно:	Мононейропатия, кома**
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень частые:	Нечеткость зрения
Частые:	Конъюнктивит, нарушение зрения, нарушение со стороны слезной железы, боль в глазах
Редкие:	Кровоизлияние в сетчатку**, ретинопатии (включая отек диска зрительного нерва), окклюзия вен или артерий сетчатки**, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, снижение остроты зрения или ограничение полей зрения, ватоподобные пятна**
Неизвестно:	Серозная отслойка сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Частые:	Вертиго, шум в ушах
Очень редкие:	Потеря слуха, нарушение слуха
Нарушения со стороны сердца	
Частые:	Ощущение сердцебиения, тахикардия
Нечастые:	Перикардит
Редкие:	Кардиомиопатия
Очень редкие:	Инфаркт миокарда, ишемия сердца
Неизвестно:	Хроническая сердечная недостаточность, перикардиальный выпот, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	
Частые:	Повышение артериального давления
Очень редкие:	Периферическая ишемия, понижение артериального давления**
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень частые:	Диспноэ*, кашель*
Частые:	Носовое кровотечение, нарушения дыхания, заложенность носа, ринорея, непродуктивный кашель
Очень редкие:	Легочный инфильтрат**, пневмонит**, фиброз легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень частые:	Тошнота/рвота, боль в животе, диарея, стоматит, диспепсия
Частые:	Язвенный стоматит, боль в правом верхнем квадранте живота, глоссит, гингивит, запор, жидкий стул
Очень редкие:	Панкреатит, ишемический колит, язвенный колит, кровотечение из десен
Неизвестно:	Нарушение со стороны периодонта, нарушение со стороны зубов**, пигментация языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частые:	Гепатомегалия
Очень редкие:	Гепатотоксичность (в т. ч. с летальным исходом)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень частые:	Алопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*, повышенная потливость
Частые:	Псориаз (появление или ухудшение течения)**, макуло-папулезная сыпь, эритематозная сыпь, экзема, эритема, нарушение со стороны кожи
Очень редкие:	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	

114286

Очень частые:	Миалгия, артралгия, мышечно-скелетная боль
Частые:	Артрит
Очень редкие:	Рабдомиолиз, миозит, судороги в ногах, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частые:	Частое мочеиспускание
Очень редкие:	Почечная недостаточность, нефротический синдром
Нарушение со стороны половых органов и молочной железы	
Частые:	Аменорея, боль в молочной железе, дисменорея, меноррагия, нарушение менструации, нарушение со стороны влагалища
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень частые:	Воспаление в месте введения, реакция в месте введения*, усталость, озноб, лихорадка**, гриппоподобные симптомы**, астения, раздражительность, боль в груди, недомогание
Частые:	Боль в месте инъекции
Очень редкие:	Некроз в месте введения, отек лица
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень частые:	Снижение массы тела

* Данные нежелательные явления были частыми у пациентов, получавших монотерапию препаратом Интрон® А.
** См. раздел «Особые указания».

Данные нежелательные явления также наблюдались при монотерапии препаратом Интрон® А.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с вирусным гепатитом С, соответствуют тем, которые наблюдались при применении препарата Интрон® А по другим показаниям с некоторым дозозависимым увеличением частоты развития. Например, в исследовании адъювантной терапии с применением высоких доз препарата Интрон® А у пациентов с меланомой частота усталости, лихорадки, миалгии, нейтропении/анемии, анорексии, тошноты, рвоты, диареи, озноба, гриппоподобных симптомов, депрессии, алопеции, извращения вкуса и головокружения была выше, чем в исследованиях у пациентов с гепатитом С. Тяжесть также увеличивалась при терапии в высоких дозах (3 и 4 степень тяжести по классификации ВОЗ наблюдалась у 66% и 14% пациентов соответственно) по сравнению с обычно легкой или умеренной тяжестью при терапии низкими дозами. Нежелательные явления обычно контролировались изменением дозы.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности аритмия, скорее всего, связаны с предшествующим заболеванием ССС или ранее проводившейся терапией средствами, обладающими кардиотоксическим действием. Кардиомиопатия, которая могла быть обратимой после прекращения терапии интерфероном альфа, у пациентов, не имевших заболевания ССС в анамнезе, наблюдалась редко (см. раздел «Особые указания»).

114286

При применении интерферонов альфа сообщалось о широком спектре аутоиммунных и опосредованных иммунной системой организма нарушений, включая нарушения щитовидной железы, системную красную волчанку, развитие или ухудшение течения ревматоидного артрита, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, васкулит, нейропатии (включая мононейропатии) (см. раздел «Особые указания»).

Клинически значимые изменения лабораторных показателей (чаще наблюдались при применении препарата в дозах более 10 млн МЕ в сутки) включали снижение числа гранулоцитов и лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации креатинина и азота мочевины сыворотки крови. Сообщались случаи умеренно-выраженной панцитопении, которая обычно была обратима. Наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови при применении препарата у пациентов без гепатита, а также у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отсутствии ДНК ВГВ.

Дети от 3 до 18 лет

Хронический гепатит С – комбинированная терапия с рибавирином

В клинических исследованиях с участием 118 детей (в возрасте от 3 до 16 лет) терапию в связи с нежелательными реакциями прекратили у 6% пациентов. В целом профиль нежелательных реакций у детей был сопоставим с таковым у взрослых, однако для данной группы пациентов существует специфичная нежелательная реакция – задержка роста, которая выражается в уменьшении процентиля роста (в среднем на 9 процентилей) и процентиля веса (в среднем на 13 процентилей). После пятилетнего наблюдения после проведения терапии у детей средний рост соответствовал 44 процентилю, что ниже медианы роста в общей популяции и меньше среднего значения процентиля роста до начала терапии (48 процентиль). У 20 из 97 детей (21%) уменьшение процентиля роста составило более 15, у 10 из них данное уменьшение составило более 30 процентилей от начала терапии до конца наблюдения (до 5 лет). Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (10–12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста (более 15 процентилей). Во время комбинированной терапии в течение до 48 недель препаратом Интрон® А и рибавирином наблюдалась задержка роста, в результате которой рост некоторых пациентов был ниже ожидаемого во взрослом возрасте. В частности, уменьшение среднего процентиля роста от исходного значения к концу периода долгосрочного наблюдения было наиболее выражено при проведении терапии у детей препубертатного возраста.

114286

Среди детей, получавших комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином, суицидальные мысли или попытки суицида наблюдались чаще по сравнению со взрослыми пациентами (2,4% и 1% соответственно) во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Так же как и у взрослых, у детей наблюдались другие расстройства психики (например, депрессия, эмоциональная неустойчивость, сонливость). Среди детей нарушения в месте введения, лихорадка, анорексия, рвота и эмоциональная лабильность наблюдались чаще по сравнению со взрослыми пациентами. Изменить дозу потребовалось у 30% пациентов, чаще всего в связи с анемией и нейтропенией.

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице 3, приведены на основании данных 2 клинических исследований у детей. Эти реакции перечислены в таблице в соответствии с классом система-орган и частотой (очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10)). В каждом ряду нежелательные явления расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, которые сообщались при проведении клинических исследований у детей, при применении препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином.

Класс система/орган	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень частые:	Вирусная инфекция, фарингит
Частые:	Грибковая инфекция, бактериальная инфекция, легочная инфекция, средний отит, абсцесс зуба, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевыводящих путей, вагинит, гастроэнтерит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Частые:	Новообразования (неуточненные)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень частые:	Анемия, нейтропения
Частые:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Очень частые:	Гипотиреоз*
Частые:	Гипертиреоз*, вирилизм
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень частые:	Анорексия
Частые:	Гипертриглицеридемия*, гиперурикемия, повышение аппетита
Нарушения психики*	
Очень частые:	Депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница
Частые:	Мысли о суициде, агрессия, спутанность сознания, нарушение поведения, возбуждение, сомнамбулизм, тревожность, нервозность, нарушение сна, необычные сновидения, апатия
Нарушения со стороны нервной системы*	
Очень частые:	Головная боль, головокружение

114286

Частые:	Гиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, нарушение концентрации, сонливость
Нарушения со стороны органа зрения	
Частые:	Конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, нарушение со стороны слезной железы
Нарушения со стороны сосудов	
Частые:	«Приливы», бледность
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Частые:	Одышка, тахипноэ, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, раздражение в полости носа, ринорея, чихание
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень частые:	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе
Частые:	Язвы в полости рта, язвенный стоматит, стоматит, боль в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, глоссит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, нарушения со стороны прямой кишки, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, запор, жидкий стул, зубная боль, нарушения со стороны зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частые:	Нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень частые:	Алопеция, сыпь
Частые:	Реакции светочувствительности, макуло-папулезная сыпь, экзема, акне, нарушения со стороны кожи, нарушение со стороны ногтей, изменение цвета кожи, зуд, сухость кожи, эритема, кровоподтеки, увеличение потливости
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень частые:	Артралгия, миалгия, мышечно-скелетная боль
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частые:	Энурез, нарушение мочеиспускания, недержание мочи
Нарушение со стороны половых органов и молочной железы	
Частые:	*Женщины*: аменорея, меноррагия, нарушение менструации, нарушение со стороны влагалища *Мужчины*: боль в яичках
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень частые:	Воспаление в месте введения, реакция в месте введения, усталость, озноб, лихорадка*, гриппоподобные симптомы*, недомогание, раздражительность
Частые:	Боль в груди, астения, отек, боль в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень частые:	Задержка роста (уменьшение высоты и/или массы тела в пределах возрастной нормы)*
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Частые:	Повреждение кожи

* См. раздел «Особые указания»

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени не описано случаев передозировки, сопровождающихся какими-либо острыми клиническими симптомами. Однако, как и при передозировке любого лекарственного препарата, следует проводить симптоматическую терапию с

114286

мониторированием функций жизненно важных органов и с регулярным контролем состояния пациента.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Следует с осторожностью применять препарат Интрон® А одновременно с опиоидными анальгетиками, снотворными и седативными средствами.

Взаимодействие между препаратом Интрон® А и другими лекарственными препаратами до конца не изучено. Следует с осторожностью применять препарат Интрон® А с препаратами, потенциально оказывающими миелосупрессивный эффект.

Интерфероны могут влиять на окислительные метаболические процессы. Это следует учитывать при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися путем окисления, например, с производными ксантина (аминофиллином и теофиллином). При одновременном применении препарата Интрон® А с производными ксантина следует контролировать сывороточную концентрацию теофиллина и при необходимости изменить режим дозирования.

У пациентов, получающих терапию интерфероном альфа (в т. ч. и препаратом Интрон® А), в редких случаях наблюдались легочные инфильтраты, пневмониты и пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом) неясной этиологии. Подобные симптомы чаще наблюдались на фоне одновременного применения с «шосаикото» – средствами китайской народной медицины растительного происхождения (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата Интрон® А в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, тенипозид, циклофосфамид, доксорубицин) повышает риск развития токсических эффектов (способствует усилению их тяжести и увеличению продолжительности) (см. раздел «Особые указания»).

При применении препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином следует руководствоваться также инструкцией по применению рибавирина.

Клиническое исследование, в котором изучали комбинированное применение телбивудина (600 мг ежедневно) с пэгилированным интерфероном альфа-2а (180 мкг подкожно, 1 раз в неделю), показало, что применение данной комбинации связано с повышенным риском развития периферической нейропатии. Механизм данного явления неизвестен. Кроме того, безопасность и эффективность телбивудина в комбинации с интерферонами для лечения хронического гепатита В не были подтверждены. Совместное применение препарата Интрон® А и телбивудина противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

114286

Нарушения психики и нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)

Серьезные нарушения со стороны ЦНС, в особенности депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида, наблюдались у некоторых пациентов при терапии препаратом Интрон® А, а также после прекращения терапии (в основном в течение 6 месяцев). Среди детей, получавших комбинированную терапию препаратом Интрон® А и рибавирином, суицидальные мысли или попытки суицида наблюдались чаще по сравнению со взрослыми пациентами (2,4 и 1% соответственно) во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Так же как и у взрослых, у детей наблюдались другие нарушения психики (депрессия, эмоциональная неустойчивость, сонливость). Другие нарушения со стороны ЦНС, включая агрессивное поведение (в некоторых случаях направленное на других людей, например, мысли об убийстве), биполярные расстройства, мании, спутанность сознания и изменение психического статуса, наблюдались у пациентов, получающих терапию интерфероном альфа. Следует тщательно наблюдать за пациентами для выявления любых признаков или симптомов нарушений психики. При появлении таких симптомов следует оценить потенциальную опасность и рассмотреть необходимость лекарственной терапии данных состояний. При сохранении или ухудшении симптомов нарушения психики или появлении суицидальных мыслей или мыслей об убийстве рекомендуется прекратить терапию препаратом Интрон® А и продолжить наблюдение за пациентом, в случае необходимости обеспечить консультацию психиатра.

Пациенты с серьезными психическими нарушениями, в т. ч. в анамнезе

Если терапия с использованием интерферонов альфа-2b признана необходимой у взрослых пациентов с серьезными нарушениями психики (в т. ч. в анамнезе), ее следует начинать, только если проводятся соответствующий индивидуальный скрининг и терапия психического нарушения.

Использование интерферона альфа-2b у детей с серьезными нарушениями психики (в т. ч. в анамнезе) противопоказано.

Пациенты, употребляющие наркотические вещества

У пациентов с ВГС, которые употребляют наркотические вещества (алкоголь, марихуана и пр.), риск развития нарушения психики (или ухудшения текущих) повышается при терапии интерфероном альфа. Если у таких пациентов терапия с использованием интерферона альфа необходима, то перед началом терапии следует тщательно оценить наличие сопутствующих психических заболеваний и риск употребления наркотических веществ и провести адекватную терапию. При необходимости, специалист в области психических заболеваний или наркомании должен проводить обследование, терапию и

114286

наблюдение за такими пациентами. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами во время и после завершения терапии интерфероном. Рекомендуется раннее вмешательство с целью предупреждения повторного возникновения или развития психических нарушений и употребления наркотиков.

Дети от 3 до 18 лет: влияние на рост и развитие (хронический гепатит С)

При проведении курса монотерапии интерферонами (пэгилированными или нет) или комбинированной терапии с рибавирином в течение до 48 недель у детей частыми нежелательными явлениями были снижение массы тела и задержка роста. Данные длительного наблюдения за детьми, получавшими комбинированную терапию интерфероном и рибавирином, также указывали на существенную задержку роста (уменьшение процентиля роста на более 15 процентилей по сравнению с исходным значением) у 21% детей (n=20), несмотря на то, что лечение было прекращено более 5 лет назад. Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (10–12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдается дефицит роста (более 15 процентилей).

Оценка соотношения польза/риск у детей в каждом случае

Ожидаемая польза лечения должна быть тщательно взвешена с учетом всех рисков применения у детей, выявленных в клинических исследованиях.

- Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, которая у некоторых пациентов привела к уменьшению итогового роста во взрослом возрасте.
- Следует оценить риск с учетом особенностей течения заболевания у ребенка, таких как признаки прогрессирования заболевания (особенно фиброз), наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогрессирование заболевания (например, ко-инфекция ВИЧ), а также факторы, влияющие на прогноз ответа на терапию (генотип ВГС, вирусная нагрузка). По возможности лечение ребенка следует начинать после пубертатного скачка роста, чтобы уменьшить риск задержки роста. Нет данных о долгосрочном влиянии на половое созревание.

Реакции гиперчувствительности

В случае развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) при применении препарата Интрон® А препарат следует немедленно отменить и начать соответствующее лечение. Преходящая кожная сыпь не требует прекращения лечения.

Ухудшение показателей свертываемости крови и нарушение функции печени

При развитии тяжелых и среднетяжелых побочных эффектов может потребоваться коррекция режима дозирования или в некоторых случаях прекращение терапии. У

114286

пациентов с хроническим гепатитом следует прекратить применение препарата Интрон® А при ухудшении показателей свертываемости крови (увеличение длительности), которые могут указывать на повреждение печени.

При применении препарата Интрон® А у пациентов с циррозом печени риск развития декомпенсации функции печени и летального исхода увеличивается.

В случае появления на фоне применения препарата Интрон® А признаков нарушения функции печени необходимо установить тщательное наблюдение за пациентом и при прогрессировании симптомов отменить препарат.

Следует контролировать функцию печени путем определения сывороточного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ и ЛДГ на 2, 8 и 12 неделях после начала терапии и далее каждые 6 месяцев во время терапии препаратом Интрон® А. Следует полностью прекратить терапию препаратом Интрон® А в случае выявления тяжелого повреждения печени (3 степени) или декомпенсации функции печени (по шкале Чайлд-Пью >6 (класс В и С)).

Артериальная гипотензия

На фоне применения препарата Интрон® А или в течение 2 дней после отмены лечения возможно развитие артериальной гипотензии, которая может потребовать применения соответствующей терапии.

Необходимость адекватной гидратации

При терапии препаратом Интрон® А необходимо обеспечить адекватную гидратацию организма, т.к. в некоторых случаях артериальная гипотензия может развиться в результате уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК). Может потребоваться дополнительное введение жидкости.

Лихорадка

Лихорадка может быть проявлением гриппоподобного синдрома, часто встречающегося при применении интерферона, однако следует исключить другие причины ее возникновения.

Пациенты с тяжелыми заболеваниями

Препарат Интрон® А следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как заболевания легких в анамнезе (например, хроническая обструктивная болезнь легких), сахарный диабет со склонностью к кетоацидозу. Особая осторожность требуется при применении препарата у пациентов с нарушениями свертываемости крови (в т. ч. с тромбофлебитами, тромбоэмболиями легочной артерии), а также при выраженной миелосупрессии.

Легочные заболевания

114286

У пациентов, получающих терапию интерфероном альфа (в т. ч. и препаратом Интрон® А), в редких случаях наблюдаются легочные инфильтраты, пневмониты и пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом) неясной этиологии. Подобные симптомы чаще встречаются на фоне одновременного применения с «шосаикото» – средствами китайской народной медицины растительного происхождения. Каждому пациенту с кашлем, лихорадкой, одышкой или другими симптомами со стороны дыхательной системы необходимо провести рентгенологическое исследование грудной клетки. При выявлении инфильтрата или других нарушений функции легких за пациентом следует тщательно наблюдать и при необходимости отменить терапию интерфероном альфа. Данные нежелательные явления чаще наблюдаются у пациентов с хроническим гепатитом С, получающих терапию интерфероном альфа, однако также сообщаются и у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию интерфероном альфа. Своевременная отмена интерферона альфа и применение ГКС способствуют купированию легочных синдромов.

Нежелательные явления со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения (включая кровотечения, ватоподобные пятна, серозную отслойку сетчатки, окклюзию вен и артерий) сообщаются в редких случаях после терапии интерферонами альфа. Всем пациентам необходимо провести офтальмологическое обследование до начала терапии. Каждому пациенту, получающему терапию препаратом Интрон® А, следует провести офтальмологическое обследование в случае появления жалоб на изменение остроты или поля зрения, либо другие офтальмологические симптомы. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения сетчатки, например сахарным диабетом или артериальной гипертензией, рекомендуется во время терапии препаратом Интрон® А регулярно проходить офтальмологический осмотр. При появлении или усугублении расстройств зрения следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом Интрон® А.

Нарушение сознания, кома, энцефалопатия

У некоторых пациентов, особенно пожилых, получавших препарат в высоких дозах, наблюдались нарушение сознания, кома, включая случаи развития энцефалопатии. Хотя эти эффекты, как правило, обратимы, у некоторых пациентов для их прекращения требуется до 3 недель. Очень редко при применении препарата Интрон® А в высоких дозах у пациентов развивались судороги. В случае неэффективности снижения дозы и/или лекарственной коррекции этих нарушений следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Интрон® А.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

114286

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе (инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, аритмиями) требуется тщательное медицинское наблюдение при применении препарата Интрон® А. Пациентам с заболеваниями сердца и/или поздними стадиями онкологических заболеваний рекомендуется проведение ЭКГ до и во время терапии препаратом Интрон® А. Возникающие аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются стандартной терапии, но могут потребовать отмены препарата Интрон® А. Нет данных о применении препарата у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

Гипертриглицеридемия

В связи с тем, что сообщаются случаи развития гипертриглицеридемии или ухудшения гипертриглицеридемии (в некоторых случаях тяжелой степени), рекомендуется контроль за содержанием липидов.

Псориаз и саркоидоз

Препарат Интрон® А не рекомендован пациентам с псориазом и саркоидозом из-за возможности обострения этих заболеваний, за исключением случаев, когда предполагаемая польза от лечения оправдывает потенциальный риск.

Пересадка почки и печени

Предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия интерфероном альфа может повысить риск отторжения трансплантата почки. Сообщалось также об отторжении трансплантата печени.

Аутоантитела и аутоиммунные заболевания

При лечении интерферонами альфа наблюдалось появление аутоантител и возникновение аутоиммунных заболеваний. Риск развития этих явлений выше у пациентов с имеющейся предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. При появлении симптомов, схожих с проявлениями аутоиммунных заболеваний, следует провести тщательное обследование пациента и оценить возможность продолжения терапии интерфероном. У пациентов с хроническим гепатитом С, получающих терапию интерферонами, сообщались случаи развития синдрома Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ). Данный синдром является гранулематозным воспалительным заболеванием, затрагивающим орган зрения, орган слуха, мягкие мозговые оболочки и кожу. В случае подозрения на синдром ФКХ следует прекратить антивирусную терапию и рассмотреть необходимость применения глюкокортикостероидов.

Одновременное проведение химиотерапии

Применение препарата Интрон® А в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, тенипозид, циклофосфамид, доксорубицин) повышает риск развития

114286

токсических эффектов (способствует усилению их тяжести и увеличению продолжительности), которые могут угрожать жизни или привести к летальному исходу (вследствие повышенной токсичности при совместном применении препаратов). Наиболее частыми токсическими эффектами, которые могут угрожать жизни или приводят к летальному исходу, являются мукозиты, диарея, нейтропения, нарушения функции почек и электролитного баланса. Учитывая риск и тяжесть токсических эффектов, необходимо тщательно подбирать дозы препарата Интрон® А и химиотерапевтических препаратов. Одновременное применение с гидроксимочевиной может увеличивать частоту и тяжесть васкулита кожи.

Пациенты с хроническим гепатитом С

Комбинированная терапия с рибавирином

При применении препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином следует руководствоваться также инструкцией по применению рибавирина.

В клинических исследованиях всем пациентам перед началом терапии препаратом Интрон® А проводили биопсию печени. Однако в определенных случаях (у пациентов с генотипами 2 и 3 вируса гепатита) лечение может быть начато без гистологического подтверждения диагноза. При решении вопроса о необходимости предварительного проведения биопсии следует руководствоваться существующими стандартами лечения таких пациентов.

Монотерапия

При монотерапии у взрослых пациентов препаратом Интрон® А редко наблюдались нарушения со стороны щитовидной железы — гипотиреоз или гипертиреоз. В клинических исследованиях у 2,8% пациентов, получавших препарат Интрон® А, развивались нарушения со стороны щитовидной железы. Данные нарушения контролировались соответствующей терапией. Механизм развития нарушений функций щитовидной железы при применении препарата Интрон® А неизвестен. Перед началом терапии препаратом Интрон® А следует определить концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ). При выявлении любого нарушения необходимо провести соответствующее лечение. Если лекарственная терапия позволяет поддерживать концентрацию ТТГ в пределах нормы, то применение препарата Интрон® А возможно. Если во время лечения возникло подозрение на нарушение функции щитовидной железы, следует определить концентрацию ТТГ. При нарушенной функции щитовидной железы лечение препаратом Интрон® А может быть продолжено, если концентрацию ТТГ удается поддерживать в пределах нормы при помощи лекарственной терапии. Отмена препарата Интрон® А не приводила к восстановлению функции щитовидной железы.

114286

Дополнительный мониторинг щитовидной железы у детей

Примерно у 12% детей, получавших терапию интерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином, увеличивалась концентрация ТТГ. У других 4% концентрация ТТГ временно снижалась до нижнего предела нормы. Перед началом терапии препаратом Интрон® А следует определить концентрацию ТТГ. При выявлении любого нарушения необходимо провести соответствующее лечение. Если лекарственная терапия позволяет поддерживать концентрацию ТТГ в пределах нормы, то применение препарата Интрон® А возможно. Сообщалось о развитии нарушений функций щитовидной железы во время комбинированной терапии интерфероном альфа-2b с рибавирином. При выявлении таких нарушений следует установить характер поражения щитовидной железы и провести соответствующую терапию. У детей следует проверять концентрацию ТТГ каждые 3 месяца.

Ко-инфекция ВГС/ВИЧ

У пациентов, с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), может быть повышен риск развития молочнокислого ацидоза. В связи с этим при применении препарата Интрон® А и рибавирина в дополнение к ВААРТ следует проявлять повышенную осторожность. У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Интрон® А, рибавирином и зидовудином, повышен риск развития анемии.

При наличии сформированного цирроза риск декомпенсации функции печени и смерти у пациентов с ко-инфекцией и получающих ВААРТ, повышен. Применение интерферонов альфа (без рибавирина или в комбинации с рибавирином) в дополнение к проводимой терапии у данной группы пациентов может увеличить этот риск.

Ко-инфекция ВГС/ВГВ

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ, получавших терапию интерфероном, сообщались случаи реактивации гепатита В (некоторые с серьезными последствиями). Частота возникновения такой реактивации низкая.

Все пациенты с ко-инфекцией ВГС/ВГВ должны пройти скрининг на гепатит В до начала введения интерферона при лечении гепатита С с последующим медицинским наблюдением и контролем в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Нарушения со стороны зубов и периодонта

Нарушения со стороны зубов и периодонта, которые могут привести к потере зубов, сообщались у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Интрон® А и рибавирином. Сухость рта может привести к повреждению зубов и слизистой оболочки рта во время длительной комбинированной терапии препаратом Интрон® А и

114286

рибавирином. Пациентам следует 2 раза в день тщательно чистить зубы и проходить регулярный стоматологический осмотр. У некоторых пациентов возможно появление рвоты, что требует тщательного полоскания ротовой области.

Данные лабораторных исследований

Перед началом лечения препаратом Интрон® А и периодически в процессе терапии всем пациентам следует проводить общий клинический анализ крови (с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов), биохимический анализ крови, включая определение концентрации электролитов, печеночных ферментов, сывороточного билирубина, сывороточного белка и сывороточного креатинина.

Во время терапии пациентов с гепатитом В или С рекомендуется следующая схема проведения контроля лабораторных показателей: 1, 2, 4, 8, 12, 16 недели и затем через месяц на протяжении терапии. При повышении активности АЛТ в 2 и более раз от исходного значения лечение препаратом Интрон® А можно продолжать при условии отсутствия признаков печеночной недостаточности. При этом определение протромбинового времени, активности АЛТ, ЩФ, концентрации альбумина и билирубина следует проводить через каждые 2 недели.

У пациентов со злокачественной меланомой функцию печени и число лейкоцитов следует контролировать каждую неделю во время первой фазы лечения (индукции ремиссии) и ежемесячно при проведении поддерживающей терапии.

При применении препарата Интрон® А в комбинации с рибавирином у пациентов со сниженной функцией почек и в возрасте старше 50 лет за ними следует установить тщательное наблюдение в связи с возможным риском развития анемии.

Дополнительная информация о вспомогательных веществах

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 0,5 мл раствора, то есть практически «не содержит натрий».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Пациентов необходимо предупредить о возможности развития слабости, сонливости, нарушения сознания на фоне терапии препаратом Интрон® А и рекомендовать избегать управления транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 18 млн МЕ/3 мл, 25 млн МЕ/2,5 мл, 18 млн МЕ/1,2 мл, 30 млн МЕ/1,2 мл, 60 млн МЕ/1,2 мл

Препарат во флаконах:

114286

По 18 млн МЕ/3 мл (6 доз по 3 млн МЕ) или 25 млн МЕ/2,5 мл (5 доз по 5 млн МЕ) во флаконах бесцветного стекла.

По 1 флакону в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Препарат в шприц-ручках:

По 18 млн МЕ/1,2 мл (6 доз по 3 млн МЕ), 30 млн МЕ/1,2 мл (6 доз по 5 млн МЕ) или 60 млн МЕ/1,2 мл (6 доз по 10 млн МЕ) в шприц-ручках.

По 1 шприц-ручке в комплекте с 6 иглами и 6 салфетками (для дезинфекции кожи в месте введения) в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению и листком-вкладышем (рекомендации по подготовке и выполнению подкожной инъекции при помощи шприц-ручки) в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С.

Допускается транспортирование при температуре до 25 °С не более 7 дней. В течение этого периода препарат может быть возвращен на дальнейшее хранение в холодильник (температура хранения от 2 до 8 °С), срок годности препарата при этом сохраняется. Если препарат не был использован и не был возвращен на хранение в холодильник в течение 7 дней, то дальнейшему применению он не подлежит.

После вскрытия флакона или упаковки шприц-ручки химическая и физическая стабильность препарата, микробиологическая чистота раствора и пригодность препарата для применения сохраняются в течение 28 дней при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

Препарат во флаконах

2 года.

Препарат в шприц-ручках

1 год 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

114286

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Ирландия (Бринни), Ирландия

MSD Ireland (Brinny), Innishannon, Co. Cork, Ireland

Выпускающий контроль качества:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, B-2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Казанская А.Н.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1

114286