МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПЕГИНТРОН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012844/02

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ПегИнтрон®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: пэгинтерферон альфа-2b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

СОСТАВ

В 0,5 мл восстановленного раствора содержится:

Активное вещество:

Препарат ПегИнтрон® во флаконах: пэгинтерферон альфа-2b 50, 80, 100 или 120 мкг.

Препарат ПегИнтрон® в шприц-ручках: пэгинтерферон альфа-2b 50, 80, 100, 120 или 150 мкг.

Вспомогательные вещества:

Препарат ПегИнтрон® во флаконах: натрия гидрофосфат (в пересчёте на безводное основание) 0,75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат 0,75 мг, сахароза 40,00 мг, полисорбат-80 0,05 мг; ампула с растворителем – вода для инъекций 0,7 мл (вводимый объем 0,5 мл).

Препарат ПегИнтрон® в шприц-ручках: камера с лиофилизатом – натрия гидрофосфат (в пересчёте на безводное основание) 0,75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат 0,75 мг, сахароза 40,00 мг, полисорбат-80 0,05 мг; камера с растворителем – вода для инъекций 0,7 мл (вводимый объем 0,5 мл).

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат белого или почти белого цвета без посторонних включений.

Растворитель – прозрачный бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Цитокин

Код АТХ: L03AB10

104345

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пэгинтерферон альфа-2b – это ковалентный конъюгат рекомбинантного интерферона альфа-2b и монометоксиполиэтиленгликоля со средней степенью замещения 1 моль полимера/1 моль белка. Средняя молекулярная масса составляет около 31300 дальтон, при этом доля белка составляет около 19300 дальтон.

Механизм действия

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что биологическая активность пэгинтерферона альфа-2b обусловлена интерфероном альфа-2b.

Клеточные эффекты интерферонов основаны на их связывании со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Исследования ряда интерферонов продемонстрировали их видоспецифичность. Однако у определенных видов обезьян, например, макаки-резус, наблюдался фармакодинамический ответ при введении человеческих интерферонов 1 типа.

Связываясь с клеточной оболочкой, интерферон инициирует последовательность внутриклеточных реакций, которые включают в себя индукцию определенных ферментов. Полагают, что этот процесс, по крайней мере, частично опосредует различные клеточные эффекты интерферонов, включая подавление репликации вируса в инфицированных клетках, ингибирование пролиферации клеток и иммуномодулирующие свойства, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов и специфичной цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней. Любые или все эти эффекты могут опосредовать терапевтическую активность интерферона.

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; если она все же происходит, то образующиеся вирионы не способны выйти из клетки.

Фармакодинамика

Фармакодинамику пэгинтерферона альфа-2b, входящего в состав препарата ПегИнтрон®, в возрастающих дозах изучали при однократном применении у здоровых добровольцев, определяя изменения температуры в полости рта, концентраций эффекторных белков, таких как сывороточный неоптерин и 2'5'-олигоаденилатсинтетаза, а также числа лейкоцитов и нейтрофилов. У пациентов, получавших препарат ПегИнтрон®, наблюдалось небольшое дозозависимое повышение температуры тела. После однократного введения препарата ПегИнтрон® в дозе от 0,25 до 2,0 мкг/кг в неделю отмечено дозозависимое

104345

увеличение концентрации сывороточного неоптерина. Снижение числа нейтрофилов и лейкоцитов к концу 4-й недели коррелировало с дозой препарата ПегИнтрон®.

Фармакокинетика

Пэгинтерферон является хорошо изученным пегилированным (т.е. соединенным с полиэтиленгликолем) производным интерферона альфа-2b и состоит в основном из монопегилированных молекул. Период полувыведения пэгинтерферона альфа-2b из плазмы превышает период полувыведения непегилированного интерферона альфа-2b. Пэгинтерферон альфа-2b может депегилироваться с высвобождением интерферона альфа-2b. Биологическая активность пегилированных изомеров в качественном отношении сходна с таковой свободного интерферона альфа-2b, но выражена слабее.

После подкожного введения сывороточная концентрация достигает максимума через 15-44 ч и сохраняется в течение 48–72 ч.

Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) пэгинтерферона альфа-2b увеличиваются пропорционально дозе. Средний кажущийся объем распределения составляет 0,99 л/кг.

При повторном применении происходит кумуляция иммунореактивных интерферонов. Однако биологическая активность увеличивается незначительно.

Средний период полувыведения пэгинтерферона альфа-2b составляет примерно 40 ч (стандартное отклонение 13,3 ч), кажущийся клиренс – 22,0 мл/ч/кг. Механизмы клиренса интерферонов до конца не изучены. Однако известно, что выведение почками составляет небольшую часть (около 30%) от кажущегося клиренса пэгинтерферона альфа-2b.

При однократном применении в дозе 1,0 мкг/кг у пациентов с нарушенной функцией почек выявлено увеличение C_{max}, AUC и периода полувыведения пропорционально степени почечной недостаточности.

При применении в дозе 1,0 мкг/кг в течение 4 недель (1 инъекция в неделю) отмечено снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2b на 17% у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и на 44% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. По данным, полученным при введении одной дозы в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, клиренс креатинина был одинаковым у пациентов, находящихся на гемодиализе, и у пациентов, которым гемодиализ не проводился. При монотерапии необходимо снижать дозу препарата ПегИнтрон® у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (см. раздел «Рекомендации по коррекции дозы»). Пациентам, у которых клиренс

104345

креатинина составляет менее 50 мл/мин, комбинированная терапия препаратом ПегИнтрон® и рибавирином противопоказана.

В связи с большой вариабельностью фармакокинетики у разных пациентов следует тщательно наблюдать за пациентами с тяжелой степенью почечной недостаточности, получающих препарат ПегИнтрон®.

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b при однократном подкожном введении в дозе 1,0 мкг/кг не зависела от возраста, поэтому изменение дозы у пожилых людей (≥ 65 лет) не требуется.

В клиническом исследовании изучали фармакокинетические показатели при многократном применении препарата ПегИнтрон® и рибавирина у детей и подростков с хроническим гепатитом С. У детей и подростков, получающих препарат ПегИнтрон® в дозе 60 мкг/м^2 (с учетом площади поверхности тела) в неделю, ожидается, что рассчитанный преобразованный логарифм экспозиции в период приема препарата будет на 58% (90% ДИ: 141–177%) выше, чем у взрослых, получающих дозу 1,5 мкг/кг в неделю.

В клиническом исследовании у пациентов, получавших препарат ПегИнтрон®, анализировали пробы сыворотки на наличие нейтрализующих антител к интерферону. Эти антитела нейтрализуют противовирусную активность интерферона. Частота обнаружения нейтрализующих антител у пациентов, получавших препарат ПегИнтрон® в дозе 0,5 мг/кг, составила 1,1%.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– **Хронический гепатит В**

Лечение пациентов с хроническим гепатитом В в возрасте от 18 лет при отсутствии декомпенсации заболевания печени.

– **Хронический гепатит С**

Взрослые (тройная терапия)

Лечение хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с боцепревиром и рибавирином у взрослых пациентов (18 лет и старше) с

104345

компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо у пациентов, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

Взрослые (двойная терапия и монотерапия)

Лечение хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов (18 лет и старше) серопозитивных к РНК вируса гепатита С, в том числе пациентов с компенсированным циррозом печени и/или с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией.

Препарат ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином (двойная терапия) показан для лечения хронического вирусного гепатита С у взрослых пациентов, которые ранее не получали лечения, включая пациентов с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией, и у взрослых пациентов, у которых предшествующая терапия интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной.

Монотерапия интерферонами, включая препарат ПегИнтрон®, показана в основном при наличии противопоказаний к применению или непереносимости рибавирина.

Пациенты детского возраста (двойная терапия)

Лечение хронического гепатита С у пациентов детского возраста (от 3 лет), серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

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

При назначении комбинированной терапии необходимо также руководствоваться инструкциями по медицинскому применению рибавирина и боцепревира.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата или интерферону.

– Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы в анамнезе, в том числе нестабильное или неконтролируемое, в течение предыдущих 6 месяцев.

– Тяжелые истощающие состояния.

– Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание в анамнезе.

– Нарушение функции печени тяжелой степени или декомпенсированный цирроз печени.

104345

– Нарушение функции щитовидной железы, которую не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии.

– Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы.

– Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью ≥6).

– Совместное применение препарата ПегИнтрон® с телбивудином.

– Тяжелое психическое заболевание, в том числе в анамнезе, в частности тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки самоубийства у пациентов детского возраста.

– Нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).

– Редкие наследственно передаваемые заболевания – непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы (в связи с наличием сахарозы в составе препарата).

– Беременность; в том числе беременность у женщины – партнерши мужчины, которому предполагается лечение препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином.

– Грудное вскармливание.

– Детский возраст до 3 лет (двойная терапия при хроническом гепатите С).

– Детский возраст до 18 лет (тройная терапия и монотерапия при хроническом гепатите С, терапия хронического гепатита В).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

– Почечная недостаточность средней и тяжелой степени (в случае монотерапии).

– Одновременное применение с препаратами, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP2D6 и CYP2C8/9, особенно с препаратами с узким окном терапевтического действия, такими как варфарин и фенитоин (CYP2C9) или флекаинид (CYP2D6).

– Двойная терапия в дополнение к высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

– У ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С с числом CD4-клеток менее 200 на мкл.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины репродуктивного возраста / контрацепция у мужчин и женщин

104345

Препарат ПегИнтрон® можно применять у женщин репродуктивного возраста в том случае, если на протяжении всего лечения они пользуются надежными методами контрацепции.

Комбинированная терапия с рибавирином

Следует соблюдать особенные меры предосторожности для предотвращения беременности у женщин, получающих комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, или у партнерш мужчин, получающих данную терапию. Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежный способ контрацепции во время терапии и в течение 4 месяцев после завершения терапии. Пациенты мужского пола или их партнерши должны использовать надежный способ контрацепции во время терапии и в течение 7 месяцев после ее завершения.

Беременность

Достаточные данные о применении интерферона альфа-2b во время беременности отсутствуют. В исследованиях на животных выявлено токсическое действие препарата на репродуктивность. В исследовании на приматах было показано, что интерферон альфа-2b обладает абортивным действием. Вероятно, что препарат ПегИнтрон® обладает таким же действием.

Возможный риск для людей не изучен. Препарат ПегИнтрон® противопоказан во время беременности.

Комбинированная терапия с рибавирином

Поскольку рибавирин вызывает серьезные пороки развития при применении во время беременности, комбинированная терапия с рибавирином противопоказана во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяются ли компоненты препарата ПегИнтрон® с грудным молоком.

Из-за возможного риска развития нежелательных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, при необходимости применения препарата у матери следует прекратить кормление грудью.

Репродуктивная функция

Данные о влиянии препарата ПегИнтрон® на репродуктивную функцию мужчин и женщин отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Хронический гепатит В

Терапия препаратом ПегИнтрон® должна быть начата врачом, имеющим опыт лечения пациентов с гепатитом В, и в дальнейшем проводиться под его контролем.

104345

Препарат ПегИнтрон® применяют подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 недель. Дозу следует выбирать индивидуально, исходя из ожидаемой эффективности и безопасности применения препарата. Пациентам с трудно поддающимся лечению хроническим гепатитом В, вызванным вирусом генотипа С или D, для достижения лечебного эффекта могут потребоваться более высокие дозы препарата и более длительный курс лечения.

Рекомендуется чередовать места для инъекции.

Хронический гепатит С

Терапия препаратом ПегИнтрон® должна быть начата врачом, имеющим опыт лечения пациентов с гепатитом С, и в дальнейшем проводиться под его контролем.

- **ДОЗА**

Препарат ПегИнтрон® следует вводить подкожно один раз в неделю. Доза у взрослых зависит от того, используется ли препарат в качестве монотерапии или в комбинированной терапии (двойной или тройной терапии).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ (ДВОЙНАЯ ИЛИ ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ)

Двойная терапия (препарат ПегИнтрон® и рибавирин): применимо для всех взрослых пациентов и пациентов детского возраста (3 года и старше).

Тройная терапия (препарат ПегИнтрон®, рибавирин и боцепревир): применимо для взрослых пациентов с генотипом 1 ВГС.

- **Взрослые**

Препарат ПегИнтрон® вводят 1 раз в неделю в дозе 1,5 мкг/кг в комбинации с рибавирином в капсулах/таблетках.

Назначенную дозу препарата ПегИнтрон® 1,5 мкг/кг и рибавирина в зависимости от массы тела можно ввести согласно таблице 1. Капсулы/таблетки рибавирина принимают перорально каждый день утром и вечером вместе с пищей.

Таблица 1. Дозирование для комбинированной терапии*.

Масса тела (кг)	Препарат ПегИнтрон®		Рибавирин	
	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю (мл)	Суточная доза (мг)	Количество капсул/таблеток по 200 мг (шт.)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40–50	80	0,4	800	4[a]
51–64	80	0,5	800	4[a]
65–75	100	0,5	1,000	5[b]
76–80	120	0,5	1,000	5[b]
81–85	120	0,5	1,200	6[c]

104345

86–105	150	0,5	1,200	6[c]
> 105	150	0,5	1,400	7[d]

a: 2 утром, 2 вечером; b: 2 утром, 3 вечером; c: 3 утром, 3 вечером; d: 3 утром, 4 вечером.
* Информация о дозировке боцепревира – см. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Продолжительность лечения – нелеченые пациенты

Тройная терапия

См. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Двойная терапия

Оценка вероятности ответа на лечение: у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых через 4–12 недель лечения обнаруживается РНК вируса или у которых отсутствует адекватный вирусологический ответ, следует оценить необходимость продолжения терапии, так как появление устойчивого вирусологического ответа крайне маловероятно.

- Генотип 1:

  - У пациентов, имеющих вирусологический ответ через 12 недель лечения, лечение следует продолжать еще в течение 9 месяцев (т.е. общая продолжительность лечения – 48 недель).

  - У пациентов, у которых через 12 недель лечения элиминация РНК вируса не произошла, но наблюдается снижение содержания РНК вируса в 100 раз (снижение 2 $\log_{10}$) и более, следует провести повторный анализ через 24 недели лечения. В случае элиминации РНК вируса из сыворотки крови терапию следует продолжить до окончания полного курса (т.е. до 48 недель). Однако если через 24 недели лечения РНК вируса в крови пациента определяется, то следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

  - У пациентов с низкой концентрацией вируса (не выше 600000 МЕ/мл), у которых через 4 недели лечения произошла элиминация РНК вируса и РНК вирус не выявлялся в последующий период – до 24 недели лечения, лечение через 24 недели может быть прекращено (т.е. общая продолжительность курса – 24 недели) или продолжено еще на 24 недели (т.е. общая продолжительность курса – 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса лечения выше, чем после 48-недельного курса.

- Генотип 2 или 3:

  Рекомендуемая продолжительность лечения всех пациентов этой группы – 24 недели, исключая пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.

104345

- Генотип 4:

  В целом отмечено, что пациенты этой группы поддаются лечению с трудом. Ограниченные клинические данные (66 пациентов) показывают возможность применения у пациентов этой группы той же тактики лечения, что и в группе пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.

Продолжительность лечения у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Двойная терапия

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса.

Оценка вероятности ответа на лечение у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Ранний вирусологический ответ – снижение вирусной нагрузки по крайней мере в 100 раз (снижение на 2 $\log_{10}$) или элиминация РНК вируса через 12 недель – позволяет предсказать устойчивый вирусологический ответ. Отрицательный предсказательный индекс у пациентов с ко-инфекцией, получавших комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином в клиническом исследовании, составил 99% (67/68), а положительный предсказательный индекс – 50% (52/104).

Взрослые с ко-инфекцией ВГС/ВГВ

Эффективность и безопасность применения препарата ПегИнтрон® в виде монотерапии или в комбинации с боцепривиром или с рибавирином для лечения хронического гепатита С генотипа 1 у пациентов с ко-инфекцией вирусным гепатитом В (ВГВ) и ВГС не изучались.

Продолжительность лечения при повторной терапии

Тройная терапия

См. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Двойная терапия

Оценка вероятности ответа на лечение: всем пациентам, независимо от генотипа вируса, у которых через 12 недель терапии концентрация вируса РНК в плазме была ниже предела обнаружения, лечение следует продолжить до 48 недель. Пациентам, у которых вирусологический ответ не был достигнут (т.е. концентрация вируса РНК была выше предела обнаружения) через 12 недель лечения, появление устойчивого вирусологического ответа при продолжении лечения до 48 недель маловероятно.

Продолжительность повторной терапии в течение более 48 недель у пациентов с вирусом гепатита генотипа 1, у которых ответ не был достигнут, не изучалась для комбинированной терапии пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином.

104345

- **Пациенты детского возраста (3 года и старше) (только двойная терапия)**

Дозы для детей и подростков рассчитывают исходя из массы тела (для рибавирина) и площади поверхности тела (для пэгинтерферона альфа-2b). Рекомендуемая доза пэгинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м^2 1 раз в неделю подкожно в комбинации с 15 мг/кг рибавирина в сутки внутрь во время еды в два приема (утром и вечером). Пациенты, которым во время применения комбинированной терапии препаратом ПегИнтрон® и рибавирином исполнилось 18 лет, должны оставаться на детской схеме терапии.

Продолжительность лечения

- Генотип 1:

  Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. При экстраполяции данных клинических исследований комбинированной терапии, включающей стандартный интерферон, у детей (отрицательный предсказательный индекс составил 96% для комбинации интерферон альфа-2b/рибавирин) можно предположить, что у пациентов, не достигших вирусологического ответа через 12 недель, вероятность получения устойчивого вирусологического ответа крайне мала. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 $\log_{10}$ (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при выявлении РНК вируса через 24 недели лечения.

- Генотип 2 или 3:

  Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 24 недели.

- Генотип 4:

  В клиническом исследовании только 5 детей и подростков с вирусом гепатита генотипа 4 получали комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином. Рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 $\log_{10}$ (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при выявлении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения.

МОНОТЕРАПИЯ (ВЗРОСЛЫЕ)

Препарат ПегИнтрон® вводят в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю. Наименьшая доступная дозировка препарата ПегИнтрон® составляет 50 мкг/0,5 мл. Пациентам,

104345

которым назначена доза 0,5 мкг/кг, следует подобрать объем препарата согласно таблице 2.1 или 2.2. Пациентам, которым назначена доза 1,0 мкг/кг, следует подобрать объем или дозировку препарата согласно таблице 2.1 или 2.2. Монотерапия препаратом ПегИнтрон® у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ не изучалась.

Таблица 2.1. Дозы для монотерапии при использовании шприц-ручки CLEARCLICK.

	0,5 мкг/кг		1,0 мкг/кг	
Масса тела (кг)	Дозировка препарата ПегИнтрон® (мкг/0,5 мл)	Объем для введения 1 раз в неделю (мл)	Дозировка препарата ПегИнтрон® (мкг/0,5 мл)	Объем для введения 1 раз в неделю (мл)
30–35	50*	0,15	80	0,2
36–45	50	0,2	50	0,4
46–56	50	0,25	50	0,5
57–72	80	0,2	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
107–120**	80	0,4	120	0,5

* Минимальный доставляемый объем шприц-ручки CLEARCLICK 0,2 мл. Следует использовать флаконы.

** Для пациентов с массой тела более 120 кг дозу препарата следует рассчитать в зависимости от массы тела пациента. Может потребоваться комбинация различных дозировок и объемов препарата.

Таблица 2.2. Дозы для монотерапии при использовании шприц-ручки REDIPEN.

	0,5 мкг/кг		1,0 мкг/кг	
Масса тела (кг)	Дозировка препарата ПегИнтрон® (мкг/0,5 мл)	Объем для введения 1 раз в неделю (мл)	Дозировка препарата ПегИнтрон® (мкг/0,5 мл)	Объем для введения 1 раз в неделю (мл)
30–35	50*	0,15	50	0,3
36–45	50*	0,2	50	0,4
46–56	50*	0,25	50	0,5
57–72	50	0,3	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
106–120**	80	0,4	120	0,5

* Минимальный доставляемый объем шприц-ручки REDIPEN 0,3 мл. Следует использовать флаконы.

ЦЕ 104345

** Для пациентов с массой тела более 120 кг дозу препарата следует рассчитать в зависимости от массы тела пациента. Может потребоваться комбинация различных дозировок и объемов препарата.

Продолжительность лечения

У пациентов, у которых есть вирусологический ответ через 12 недель, лечение следует продлить как минимум еще на 3 месяца (т.е. всего 6 месяцев). Решение об увеличении продолжительности терапии до 48 недель принимают, основываясь на таких прогностических факторах, как, в частности, генотип вируса, возраст старше 40 лет, мужской пол, наличие мостовидного фиброза.

- **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ (ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ)**

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата ПегИнтрон® или его комбинации с рибавирином следует скорректировать дозу препаратов до прекращения нежелательных явлений. Уменьшение дозы боцепревира не рекомендуется. Боцепревир не следует принимать без препарата ПегИнтрон® и рибавирина.

Так как приверженность терапии очень важна для результата лечения, дозы препарата ПегИнтрон® и рибавирина следует сохранять как можно более близкими к рекомендованным. Во время клинических исследований было разработано руководство по коррекции дозы.

РУКОВОДСТВО ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Таблица 3. Руководство по коррекции дозы при комбинированной терапии на основании лабораторных показателей.

Лабораторные показатели	Снижение суточной дозы только рибавирина (см. Примечание 1), если:	Снижение дозы только препарата ПегИнтрон® (см. Примечание 2), если:	Прекращение терапии, если:
Содержание гемоглобина	≥8,5 г/дл и <10 г/дл		< 8,5 г/дл
Взрослые: содержание гемоглобина у пациентов с заболеванием сердца в стабильной форме Дети и подростки: содержание гемоглобина – не применимо	Содержание гемоглобина снизилось на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное применение в пониженной дозе)		< 12 г/дл через 4 недели после снижения дозы

104345

Число лейкоцитов		$\geq 1,0 \times 10^9$/л и $< 1,50 \times 10^9$/л	$< 1,0 \times 10^9$/л
Число нейтрофилов		$\geq 0,5 \times 10^9$/л и $< 0,75 \times 10^9$/л	$< 0,5 \times 10^9$/л
Число тромбоцитов		Взрослые: $\geq 25 \times 10^9$/л и $< 50 \times 10^9$/л Дети и подростки: $\geq 50 \times 10^9$/л и $< 70 \times 10^9$/л	Взрослые: $< 25 \times 10^9$/л Дети и подростки: $< 50 \times 10^9$/л
Содержание связанного билирубина			2,5 х ВГН*
Содержание свободного билирубина	> 5 мг/дл		> 4 мг/дл (в течение > 4 недель)
Содержание креатинина в сыворотке			> 2,0 мг/дл
Клиренс креатинина			Отменить рибавирин, если < 50 мл/мин
Аланинамино-трансфераза (АЛТ) или Аспартатамино-трансфераза (АСТ)			2 х (базовое значение) и > 10 х ВГН или 2 х (базовое значение) и > 10 х ВГН

* - верхняя граница нормы.

Примечание 1. У взрослых пациентов первое снижение дозы рибавирина составляет 200 мг/сут (за исключением пациентов, получающих препарат в дозе 1400 мг, у которых следует снижать дозу на 400 мг/сут). При необходимости проводят второе снижение дозы препарата ещё на 200 мг/сут. Пациенты, у которых доза рибавирина была снижена до 600 мг/сут, должны принимать 200 мг утром и 400 мг вечером.

У детей и подростков первое снижение дозы рибавирина проводят до 12 мг/кг в день, второе снижение дозы рибавирина производят до 8 мг/кг в день.

Примечание 2. У взрослых пациентов первое снижение дозы препарата ПегИнтрон® производят до 1 мкг/кг в неделю. При необходимости дозу препарата ПегИнтрон® дополнительно снижают до 0,5 мкг/кг в неделю. У детей и подростков первое снижение дозы препарата ПегИнтрон® проводят до 40 мкг/м^2 в неделю, второе снижение дозы проводят до 20 мкг/м^2 в неделю.

Снижение дозы препарата ПегИнтрон® у взрослых осуществляют путём уменьшения объёма вводимого раствора или применением препарата с меньшей дозировкой, как показано в таблице 4.1 или 4.2. Снижение дозы препарата ПегИнтрон® у детей и

104345

подростков осуществляют в два этапа от исходной дозы (60 мкг/м^2 в неделю) до 40 мкг/м^2 в неделю, а затем до 20 мкг/м^2 в неделю при необходимости.

Таблица 4.1. Уменьшение дозы препарата ПегИнтрон® при комбинированной терапии у взрослых в два этапа при использовании шприц-ручки CLEARCLICK.

Первый этап снижения дозы препарата ПегИнтрон® до 1 мкг/кг				Второй этап снижения дозы препарата ПегИнтрон® до 0,5 мкг/кг			
Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю, мкг	Объём раствора для введения 1 раз в неделю, мл	Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю, мкг	Объём раствора для введения 1 раз в неделю, мл
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40–50	120	48	0,2	40–50	50	25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	80	32	0,2
65–75	100	70	0,35	65–75	50	35	0,35
76–85	80	80	0,5	76–85	120	48	0,2
86–105	120	96	0,4	86–105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Таблица 4.2. Уменьшение дозы препарата ПегИнтрон® при комбинированной терапии у взрослых в два этапа при использовании шприц-ручки REDIPEN.

Первый этап снижения дозы препарата ПегИнтрон® до 1 мкг/кг				Второй этап снижения дозы препарата ПегИнтрон® до 0,5 мкг/кг			
Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю, мкг	Объём раствора для введения 1 раз в неделю, мл	Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю, мкг	Объём раствора для введения 1 раз в неделю, мл
< 40	50	35	0,35	< 40	50*	20	0,2
40–50		45	0,45	40–50		25	0,25
51–64	80	56	0,35	51–64	50	30	0,3
65–75		72	0,45	65–75		35	0,35
76–85		80	0,5	76–85		45	0,45
86–105	120	96	0,4	86–105		50	0,5
> 105		108	0,45	> 105	80	64	0,4

* Минимальный доставляемый объем шприц-ручки REDIPEN 0,3 мл. Следует использовать флаконы.

РУКОВОДСТВО ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ

Коррекции дозы при монотерапии препаратом ПегИнтрон® у взрослых пациентов осуществляют согласно таблице 5.

Таблица 5. Коррекция дозы при монотерапии на основании лабораторных показателей.

104345

Лабораторные показатели	Снижение дозы препарата ПегИнтрон® до половины терапевтической дозы, если	Прекращение инъекций, если
Число нейтрофилов	$\geq 0{,}5 \times 10^9$/л и $< 0{,}75 \times 10^9$/л	$< 0{,}5 \times 10^9$/л
Число тромбоцитов	$\geq 25 \times 10^9$/л и $< 50 \times 10^9$/л	$< 25 \times 10^9$/л

У взрослых пациентов, которым назначена монотерапия препаратом ПегИнтрон® в дозе 0,5 мкг/кг, уменьшения дозы можно достигнуть уменьшением вводимого объема в 2 раза. При необходимости введения объема менее 0,3 мл вместо шприц-ручки REDIPEN следует применять препарат во флаконе с дозировкой 50 мкг/0,5 мл.

Рекомендации по уменьшению дозы препарата ПегИнтрон® до 0,25 мкг/кг при использовании шприц-ручки CLEARCLICK приведены в таблице 6.

Таблица 6. Уменьшение дозы препарата до 0,25 мкг/кг (при монотерапии у взрослых в дозе 0,5 мкг/кг) при использовании шприц-ручки CLEARCLICK.

Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Вводимое количество препарата (мкг)	Вводимый объем препарата (мл)
30–35	50*	8	0,08
36–45	50*	10	0,1
46–56	50*	13	0,13
57–72	80*	16	0,1
73–88	50	20	0,2
89–106	50	25	0,25
107–120**	80	32	0,2

* Минимальный доставляемый объем шприц ручки 0,2 мл. Следует использовать флаконы.

** Для пациентов с массой тела более 120 кг дозу препарата следует рассчитать в зависимости от массы тела пациента. Может потребоваться комбинация различных дозировок и объемов препарата.

У взрослых пациентов, которым назначена монотерапия препаратом ПегИнтрон® в дозе 1,0 мкг/кг, уменьшения дозы можно достигнуть уменьшением вводимого объема в 2 раза или применением меньшей дозировки препарата, как показано в таблицах 7.1 и 7.2.

Таблица 7.1. Уменьшение дозы препарата до 0,5 мкг/кг (при монотерапии у взрослых в дозе 1,0 мкг/кг) при использовании шприц-ручки CLEARCLICK.

Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Вводимое количество препарата (мкг)	Вводимый объем препарата (мл)
30–35	50*	15	0,15
36–45	50	20	0,20

104345

Масса тела, кг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Вводимое количество препарата (мкг)	Вводимый объем препарата (мл)
46–56	50	25	0,25
57–72	80	32	0,2
73–88	50	40	0,4
89–106	50	50	0,5
107–120**	80	64	0,4

* Минимальный доставляемый объем шприц-ручки CLEARCLICK 0,2 мл. Следует использовать флаконы.
** Для пациентов с массой тела более 120 кг дозу препарата следует рассчитать в зависимости от массы тела пациента. Может потребоваться комбинация различных дозировок и объемов препарата.

Таблица 7.2. Уменьшение дозы препарата до 0,5 мкг/кг (при монотерапии у взрослых в дозе 1,0 мкг/кг) при использовании шприц-ручки REDIPEN.

Масса тела, кг	Доза препарата, мкг	Дозировка (мкг/0,5 мл)	Вводимый объем препарата (мл)	Вводимое количество препарата (мкг)
30–35	15	50*	0,15	15
36–45	20	50*	0,20	20
46–56	25	50*	0,25	25
57–72	32	50	0,3	30
73–89	40	50	0,4	40
90–106	50	50	0,5	50
>106	60	80	0,4	64

* Минимальный доставляемый объем шприц-ручки REDIPEN 0,3 мл. Следует использовать флаконы.

- **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

Коррекция дозы при почечной недостаточности

Монотерапия

Препарат ПегИнтрон® следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) начальная доза препарата ПегИнтрон® должна быть снижена на 25%. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин), включая пациентов, которым проводится гемодиализ, начальная доза препарата ПегИнтрон®

104345

должна быть снижена на 50%. Данные о использовании препарата ПегИнтрон® у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин отсутствуют. Следует тщательно наблюдать за пациентами с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе за пациентами на гемодиализе. Если во время лечения функция почек снижается, терапию препаратом ПегИнтрон® следует прекратить.

Комбинированная терапия

Пациентам, клиренс креатинина у которых составляет менее 50 мл/мин, комбинированная терапия препаратами ПегИнтрон® и рибавирин противопоказана. Следует тщательно наблюдать за пациентами с нарушением функции почек на предмет развития анемии.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Поскольку эффективность и безопасность терапии препаратом ПегИнтрон® не изучалась у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности, препарат ПегИнтрон® не следует использовать у данной группы пациентов.

Применение у пожилых пациентов (≥ 65 лет)

Видимое влияние возраста на фармакокинетику отсутствует. Данные, полученные при однократном введении пожилым пациентам препарата ПегИнтрон®, не предполагают необходимость корректировки дозы препарата ПегИнтрон® в зависимости от возраста.

Применение у пациентов детского возраста

Препарат ПегИнтрон® можно применять в комбинации с рибавирином у детей с 3 лет.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Препарат ПегИнтрон® в шприц-ручках. Лиофилизат и растворитель находятся в шприц-ручке и смешиваются перед введением (методика описана в листке-вкладыше).

Препарат ПегИнтрон® во флаконах. Лиофилизат препарата ПегИнтрон® следует разводить только прилагаемым растворителем. Препарат ПегИнтрон® нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами. С помощью стерильного шприца во флакон с препаратом ПегИнтрон® вводят 0,7 мл воды для инъекций. Флакон осторожно переворачивают вверх-вниз до полного растворения порошка. Время растворения не должно превышать 10 минут (обычно порошок растворяется быстрее). Необходимую дозу набирают в стерильный шприц. Для введения используют до 0,5 мл раствора. Готовый раствор следует осмотреть перед введением. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать видимых частиц. В случае изменения цвета или появления видимых частиц раствор использовать не следует. Готовый раствор следует использовать немедленно. При невозможности сразу использовать приготовленный раствор, его можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Раствор, оставшийся после введения, дальнейшему

104345

применению не подлежит, и его необходимо утилизировать в соответствии с действующим порядком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые пациенты

Тройная терапия

См. инструкцию по медицинскому применению боцепревира.

Монотерапия и двойная терапия

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением, наблюдавшимися в клинических исследованиях при применении препарата ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином у более половины всех пациентов, были усталость, головная боль и реакции в месте инъекции. У более чем 25% наблюдались тошнота, озноб, бессонница, анемия, повышение температуры тела, миалгия, астения, боль, алопеция, анорексия, снижение массы тела, депрессия, сыпь и раздражительность. Наиболее часто сообщались нежелательные реакции легкой или умеренной степени тяжести, которые не требовали снижения дозы или отмены терапии. Усталость, алопеция, зуд, тошнота, анорексия, снижение массы тела, раздражительность и бессонница у пациентов, получавших монотерапию препаратом ПегИнтрон®, наблюдались значительно реже, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию.

Следующие связанные с лечением нежелательные реакции сообщали в клинических исследованиях или в пострегистрационный период у взрослых пациентов, получавших как монотерапию, так и комбинированную с рибавирином терапию препаратом ПегИнтрон®. Эти реакции перечислены в таблице 8 в соответствии с системно-органными классами и частотой (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), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных)). В каждом ряду нежелательные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 8. Нежелательные реакции, сообщенные в клинических исследованиях и пострегистрационный период, у взрослых пациентов, получавших как монотерапию, так и комбинированную с рибавирином терапию препаратом ПегИнтрон®.

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Вирусные инфекции*, фарингит*
Часто	Бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковые инфекции, грипп, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, ринит

104345

Нечасто	Инфекции в месте введения, инфекции нижних дыхательных путей
Неизвестно	Реактивация гепатита В у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Анемия, нейтропения
Часто	Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия
Очень редко	Апластическая анемия
Неизвестно	Истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности к лекарственному препарату
Редко	Саркоидоз
Неизвестно	Реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая ангионевротический отек, анафилаксию и анафилактические реакции, включая анафилактический шок, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто	Гипотиреоз, гипертиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Анорексия
Часто	Гипокальциемия, гиперурикемия, дегидратация, повышение аппетита
Нечасто	Сахарный диабет, гипертриглицеридемия
Редко	Диабетический кетоацидоз
Нарушения психики	
Очень часто	Депрессия, тревожность*, эмоциональная лабильность*, нарушение концентрации, бессонница
Часто	Агрессия, возбуждение, гнев, изменение настроения, изменение поведения, нервозность, нарушения сна, снижение либидо, апатия, необычные сновидения, плаксивость
Нечасто	Самоубийство, попытка самоубийства, мысли о самоубийстве, психоз, галлюцинации, панические атаки
Редко	Биполярные расстройства
Неизвестно	Мысли об убийстве, мания
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Амнезия, расстройства памяти, синкопе, мигрень, атаксия, спутанность сознания, невралгия, парестезия, гипестезия, гиперстезия, гипертонус мышц, сонливость, нарушение внимания, тремор, дисгевзия
Нечасто	Нейропатия, периферическая нейропатия
Редко	Судороги

104345

Очень редко	Цереброваскулярное кровотечение, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия
Неизвестно	Паралич лицевого нерва, мононейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нарушение зрения, нечеткость зрения, светобоязнь, конъюнктивит, раздражение глаз, нарушения слезоотделения, боль в глазах, сухость глаз
Нечасто	Экссудат в сетчатке
Редко	Потеря остроты зрения или ограничение полей зрения, кровоизлияние в сетчатку, ретинопатия, закупорка артерий сетчатки, закупорка вен сетчатки, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, отек желтого пятна
Неизвестно	Серозная отслойка сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Часто	Нарушение/потеря слуха, шум в ушах, вертиго
Нечасто	Боль в ухе
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Ощущение сердцебиения, тахикардия
Нечасто	Инфаркт миокарда
Редко	Застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, аритмия, перикардит
Очень редко	Ишемия сердца
Неизвестно	Перикардиальный выпот
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Понижение артериального давления, повышение артериального давления, приливы
Редко	Васкулит
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Одышка*, кашель*
Часто	Дисфония, кровотечение из полости носа, нарушения со стороны дыхательной системы (дыхания), непроходимость дыхательных путей, отек слизистой оболочки придаточных пазух носа, заложенность носа, ринорея, увеличение секреции слизистой верхних дыхательных путей, боль в глотке и гортани
Очень редко	Интерстициальная легочная болезнь
Неизвестно	Фиброз легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Рвота*, тошнота, боль в животе, диарея, сухость во рту*
Часто	Диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматит, язвенный стоматит, глоссодиния, кровоточивость десен, запор, метеоризм, геморрой, хейлит, вздутие живота, гингивит, глоссит, нарушения со стороны зубов
Нечасто	Панкреатит, боль в полости рта
Редко	Ишемический колит

104345

Очень редко	Язвенный колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Гипербилирубинемия, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*
Часто	Псориаз, реакции фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, экзема, ночная потливость, гипергидроз, акне, фурункул, эритема, крапивница, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей
Редко	Кожная форма саркоидоза (кожный саркоидоз)
Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто	Миалгия, артралгия, мышечно-скелетные боли
Часто	Артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто	Боль в костях, мышечная слабость
Редко	Рабдомиолиз, миозит, ревматоидный артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Изменение частоты мочеиспусканий, полиурия, нарушение показателей мочи
Редко	Почечная недостаточность
Нарушение со стороны половых органов и молочной железы	
Часто	Аменорея, боль в молочной железе, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушение со стороны яичников, нарушение со стороны влагалища, сексуальная дисфункция, простатит, эректильная дисфункция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Реакция в месте введения*, воспаление в месте введения, усталость, астения, чувствительность, озноб, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, боль
Часто	Боль в груди, дискомфорт в груди, боль в месте инъекции, недомогание, отек лица, периферический отек, чувство дискомфорта, жажда
Редко	Некроз в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Снижение массы тела

*Данные нежелательные реакции были частыми у пациентов, получавших монотерапию препаратом ПегИнтрон®, при проведении клинических исследований.

Большинство случаев нейтропении и тромбоцитопении были легкой степени тяжести (1 или 2 степени по классификации ВОЗ). Наблюдалось несколько случаев нейтропении большей степени тяжести у пациентов, получавших рекомендованные дозы препарата ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином (3 степень по классификации ВОЗ – 21% (39 из 186 пациентов), 4 степень – 7% (13 из 186)).

104345

В клинических исследованиях примерно у 1,2% пациентов, получавших интерферон альфа-2b или препарат ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином, сообщалось об угрожающих жизни психиатрических состояниях во время лечения. Данные состояния включали мысли о самоубийстве и попытки самоубийства.

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. Редко у пациентов, не имевших заболевания ССС в анамнезе, отмечалась кардиомиопатия, которая могла быть обратимой после прекращения терапии интерфероном альфа.

Офтальмологические нарушения, которые редко сообщались на фоне терапии интерферонами альфа, включали ретинопатии (включая отек диска зрительного нерва), кровоизлияние в сетчатку глаза, закупорку вен или артерий сетчатки, очаговые изменения сетчатки, снижение остроты зрения или ограничение полей зрения, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва.

При применении альфа-интерферонов 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 и синдром Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ)).

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов

У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших препарат ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином в крупных исследованиях, наблюдались следующие нежелательные эффекты с частотой выше 5%, которые отсутствовали у пациентов с моноинфекцией: кандидоз полости рта (14%), приобретенная липодистрофия (13%), снижение числа CD4 клеток (8%), снижение аппетита (8%), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (9%), боль в спине (5%), повышение активности амилазы в крови (6%), повышение концентрации молочной кислоты в крови (5%), гепатит с цитолизом (6%), повышение активности липазы (6%) и боль в конечностях (6%).

Митохондриальная токсичность

У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в сочетании с рибавирином, описаны случаи митохондриальной токсичности и лактатацидоза.

Лабораторные показатели

104345

Хотя нейтропения, тромбоцитопения и анемия встречались чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, в большинстве случаев изменения со стороны системы крови удавалось устранить путем снижения дозы, поэтому они редко приводили к досрочному прекращению лечения. При лечении препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином изменения со стороны системы крови развивались чаще, чем при лечении интерфероном альфа-2b и рибавирином. В клиническом исследовании снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мм^3 наблюдалось у 4% (8/194) пациентов, получавших препарат ПегИнтрон® и рибавирин, снижение числа тромбоцитов <50000/мм^3 – у 4% (8/194), анемия (гемоглобин <9,4 г/дл) – у 12% (23/194).

Снижение числа CD4-лимфоцитов

Лечение препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+ клеток в течение первых 4 недель без уменьшения процентного содержания этих клеток. Число CD4+ клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия препаратом ПегИнтрон® и рибавирином не оказывала явного негативного влияния на виремию ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С с числом CD4+ клеток <200/мкл ограничены (N=25).

Следует ознакомиться с инструкциями по применению антиретровирусных препаратов для предотвращения и контроля специфичных токсических эффектов каждого препарата и потенциальных перекрестных токсичных эффектов при комбинированной терапии антиретровирусными препаратами с препаратом ПегИнтрон® и рибавирином.

Пациенты детского возраста

В клиническом исследовании, в котором приняло участие 107 пациентов детского возраста и подростков (от 3 до 17 лет), получавших комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, изменение дозы потребовалось у 25% пациентов. Наиболее частыми причинами были анемия, нейтропения и снижение массы тела. В целом профиль нежелательных реакций у детей и подростков был сопоставим с таковым у взрослых, однако для детей существует специфичная проблема – задержка роста. Во время комбинированной терапии в течение до 48 недель наблюдалась задержка роста, обратимость которой остается неясной. Снижение массы тела и задержка роста очень часто регистрировались во время терапии (к концу терапии среднее уменьшение массы тела и роста от исходного уровня составило 15 и 8 процентилей соответственно). Рост был замедлен (< 3-го процентиля) у 70% пациентов.

104345

На 24-ой неделе наблюдения после окончания терапии среднее уменьшение массы тела и роста от исходного уровня продолжало оставаться на уровне 3 и 7 процентилей соответственно, и у 20% детей рост был еще замедлен (скорость роста < 3-го процентиля). На основании промежуточных данных последующего долгосрочного наблюдения у 22% (16/74) детей уменьшение роста было на >15 процентилей, из которых у 3 (4%) детей уменьшение было на >30 процентилей, несмотря на то, что с момента прекращения лечения прошло более 1 года. В частности, уменьшение среднего процентиля роста через год после долгосрочного наблюдения было наиболее выражено у детей препубертатного возраста.

В данном клиническом исследовании наиболее частыми нежелательными реакциями у всех пациентов были повышение температуры тела (80%), головная боль (62%), нейтропения (33%), усталость (30%), анорексия (29%), эритема в месте введения (29%). Только у одного пациента потребовалось прекращение терапии в связи с нежелательной реакцией (тромбоцитопения). Большинство сообщенных нежелательных реакций были от легкой до умеренной степени тяжести. Нежелательные реакции тяжелой степени сообщались у 7% (8/107) пациентов. Они включали боль в месте введения (1%), боль в конечности (1%), головную боль (1%), нейтропению (1%) и повышение температуры тела (4%). Серьезными реакциями, потребовавшими срочных мер терапии, были нервозность (8%), агрессия (3%), гнев (2%), депрессия/подавленное настроение (4%) и гипотиреоз (3%); 5 пациентов получили левотироксин для лечения гипотиреоза/повышенного содержания ТТГ.

Следующие связанные с лечением нежелательные реакции сообщались в клиническом исследовании у пациентов детского возраста, получавших комбинированную с рибавирином терапию препаратом ПегИнтрон®. Эти реакции перечислены в таблице 9 в соответствии с системно-органными классами и частотой (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), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных)). В каждом ряду нежелательные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 9. Нежелательные реакции, сообщенные в клинических исследованиях, у пациентов детского возраста, получавших комбинированную с рибавирином терапию препаратом ПегИнтрон®.

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто	Грибковые инфекции, грипп, герпес полости рта, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит
Нечасто	Пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит

104345

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Анемия, лейкопения, нейтропения
Часто	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто	Гипотиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Анорексия, снижение аппетита
Нарушения психики	
Часто	Мысли о самоубийстве*, попытки самоубийства*, депрессия, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, гнев, ажитация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, бессонница
Нечасто	Нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, кошмары
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Дизгевзия, синкопе, нарушение внимания, сонливость, плохое качество сна
Нечасто	Невралгия, летаргия, парестезия, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Боль в глазах
Нечасто	Кровоизлияние в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечёткость зрения, светобоязнь
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Часто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Ощущение сердцебиения, тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Приливы
Редко	Понижение артериального давления, бледность кожных покровов
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Кашель, носовое кровотечение, боль в глотке и гортани
Нечасто	Затрудненное дыхание, дискомфорт в носу, ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Боль в животе, боль в верхних отделах живота, рвота, тошнота

104345

Часто	Диарея, афтозный стоматит, хейлит, язвенный стоматит, дискомфорт в желудке, боль в ротовой полости
Нечасто	Диспепсия, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, сухость кожи
Часто	Зуд, сыпь, эритематозная сыпь, экзема, акне, эритема
Нечасто	Реакция фоточувствительности, макулопапулёзная сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто	Миалгия, артралгия
Часто	Мышечно-скелетные боли, боль в конечностях, боль в спине
Нечасто	Мышечные контрактуры, мышечные судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Протеинурия
Нарушение со стороны половых органов и молочной железы	
Нечасто	Дисменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Эритема в месте инъекции, усталость, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром, астения, боль, недомогание, раздражительность
Часто	Реакции в месте инъекции, зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, сухость кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции, чувство холода
Редко	Боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в лице
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Замедление скорости роста (высоты и/или массы тела в пределах возрастной нормы)
Часто	Повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, повышение уровня тиреоглобулина
Нечасто	Положительные антитела к щитовидной железе
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Нечасто	Контузия

* Эффект группы препаратов, содержащих интерферон альфа, сообщался при стандартной терапии интерферонами у детей и взрослых; на фоне терапии препаратом ПегИнтрон® сообщался у взрослых.

104345

Большинство изменений лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и препарат ПегИнтрон®, были незначительными или умеренными. Снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение уровня билирубина могут потребовать снижения дозы или отмены терапии (см. «Способ применения и дозы»). Наблюдавшиеся в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщались случаи применения препарата ПегИнтрон® в дозах, превосходящих рекомендованную в 10,5 раз. Максимальная суточная доза составляла 1200 мкг. В целом наблюдаемые при передозировке нежелательные явления согласуются с имеющимися данными о профиле безопасности препарата, однако степень тяжести нежелательных явлений может быть увеличена. Стандартные методы увеличения скорости элиминации препарата (например, диализ) были неэффективны. Так как специфический антидот для препарата ПегИнтрон® отсутствует, в случаях передозировки рекомендовано симптоматическое лечение и тщательное наблюдение за состоянием пациента. При возможности рекомендована консультация со специалистами токсикологического центра.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие с лекарственными препаратами изучали только у взрослых пациентов.

Телбивудин

Клиническое исследование, в котором изучали комбинированное применение телбивудина (600 мг ежедневно) с пэгинтерфероном альфа-2a (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 ПегИнтрон® и телбивудина противопоказано.

Метадон

У пациентов с хроническим гепатитом С, получающих постоянную поддерживающую терапию метадоном и не леченных пэгинтерфероном альфа-2b, терапия препаратом ПегИнтрон® подкожно в дозе 1,5 мкг/кг в неделю в течение 4 недель увеличивала AUC R-метадона приблизительно на 15% (95% ДИ AUC: 103–128%). Клиническая значимость этого изменения неизвестна, однако у данных пациентов следует наблюдать за признаками и симптомами увеличения седативного эффекта и угнетения дыхания. У

104545

пациентов, получающих высокую дозу метадона, следует тщательно оценить риск удлинения интервала QTc.

Влияние пэгинтерферона альфа-2b на совместно назначенные препараты

Потенциальное взаимодействие пэгинтерферона альфа-2b (ПегИнтрон®) с субстратами метаболических ферментов изучали при многократном применении в трех исследованиях клинической фармакологии. В этих исследованиях было изучено действие пэгинтерферона альфа-2b (ПегИнтрон®) при его многократном введении у пациентов с гепатитом С в дозе 1,5 мкг/кг в неделю или у здоровых пациентов в дозе 1 мкг/кг в неделю или 3 мкг/кг в неделю (см. таблицу 10). Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между пэгинтерфероном альфа-2b (ПегИнтрон®) и толбутамидом, мидазоламом или дапсоном; таким образом, коррекция дозы не требуется при совместном применении пэгинтерферона альфа-2b с препаратами, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP2C9 или CYP3A4 и N-ацетилтрансферазы. При совместном применении пэгинтерферона альфа-2b (ПегИнтрон®) с кофеином и дезипрамином незначительно увеличивается экспозиция кофеина и дезипрамина. Маловероятно, что уменьшение активности цитохрома Р 450 клинически значимо при совместном применении препарата ПегИнтрон® с препаратами, метаболизирующимися посредством изоферментов CYP1A2 или CYP2D6, за исключением препаратов с узким окном терапевтического действия (см. таблицу 11).

Таблица 10. Влияние пэгинтерферона альфа-2b на совместно применяемые препараты.

Совместно применяемый препарат	**Доза пэгинтерферона альфа-2b**	**Исследуемая популяция**	**Значение среднего геометрического (значение с/без пэгинтреферона альфа-2b)**	
			AUC (90% ДИ)	**C_{max} (90% ДИ)**
Кофеин (субстрат CYP1A2)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 мкг/кг/неделя (4 недели)	Здоровые добровольцы (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 мкг/кг/неделя (2 недели)	Здоровые добровольцы (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Толбутамид (субстрат CYP2C9)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (N=22)	1,1* (0,94; 1,28)	Не применимо
	1 мкг/кг/неделя (4 недели)	Здоровые добровольцы	0,90* (0,81; 1,00)	Не применимо

104345

		(N=24)		
	3 мкг/кг/неделя (2 недели)	Здоровые добровольцы (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Декстрометорфана гидробромид (субстрат CYP2D6 и CYP3A)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (N=22)	0,96** (0,73; 1,26)	Не применимо
	1 мкг/кг/неделя (4 недели)	Здоровые добровольцы (N=24)	2,03* (1,55; 2,67)	Не применимо
Дезипрамин (субстрат CYP2D6)	3 мкг/кг/неделя (2 недели)	Здоровые добровольцы (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Мидазолам (субстрат CYP3A4)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 мкг/кг/неделя (4 недели)	Здоровые добровольцы (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 мкг/кг/неделя (2 недели)	Здоровые добровольцы (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Дапсон (субстрат N-ацетил-трансферазы)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

N - количество пациентов;
*рассчитано на основе данных анализов мочи, полученных с интервалом в 48 часов;
**рассчитано на основе данных анализов мочи, полученных с интервалом в 24 часа.

Таблица 11. Меры предосторожности при совместном применении (препарат ПегИнтрон® следует применять с осторожностью при совместном приеме с нижеуказанными препаратами).

Препарат	**Признаки, симптомы и лечение**	**Механизм и факторы риска**
Теофиллин	Совместное применение теофиллина с препаратом ПегИнтрон® может увеличивать концентрацию теофиллина в крови. Рекомендуется тщательный контроль при совместном применении препарата ПегИнтрон® и теофиллина. При совместном применении необходимо также руководствоваться инструкцией по	Метаболизм теофиллина снижается в результате ингибирования изофермента CYP1A2 препаратом ПегИнтрон®.

104345

	медицинскому применению теофиллина.	
Тиоридазин	Совместное применение тиоридазина с препаратом ПегИнтрон® может увеличивать концентрацию тиоридазина в крови. Рекомендуется тщательный контроль при совместном применении препарата ПегИнтрон® и тиоридазина. При совместном применении необходимо также руководствоваться инструкцией по медицинскому применению тиоридазина.	Метаболизм тиоридазина снижается в результате ингибирования изофермента CYP2D6 препаратом ПегИнтрон®.
Теофиллин, антипирин, варфарин	Сообщалось о повышении концентрации этих препаратов в крови при совместном применении с другими препаратами интерферона, поэтому должны быть приняты меры предосторожности при совместном применении с препаратом ПегИнтрон®.	Метаболизм других препаратов в печени может снижаться.
Зидовудин	При совместном применении с другими препаратами интерферона супрессивное действие на функцию костного мозга может быть усилено, в результате чего может произойти снижение числа клеток крови, например, лейкоцитов.	Механизм действия неизвестен, однако считается, что оба препарата оказывают супрессивное воздействие на функцию костного мозга.
Иммуносупрессивная терапия	При совместном применении с другими препаратами интерферона, эффект иммуносупрессивной терапии может быть ослаблен у пациентов, перенесших трансплантацию (почки, костного мозга и т.д.).	Считается, что могут быть индуцированы реакции отторжения трансплантата.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов

Нуклеозидные аналоги

104345

Применение нуклеозидных аналогов по отдельности или в комбинации с другими нуклеозидами приводило к развитию лактатацидоза. *In vitro* рибавирин вызывал увеличение уровней фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может способствовать повышению риска развития лактатацидоза под действием аналогов пуриновых нуклеозидов (например, диданозина или абакавира). Совместное применение рибавирина и диданозина не рекомендуется. Сообщалось о развитии митохондриальной токсичности, в частности лактатацидоза и панкреатита, в некоторых случаях с летальным исходом (см. инструкцию по применению рибавирина).

Ухудшение течения анемии, связанное с приемом рибавирина, наблюдалось на фоне терапии ВИЧ с применением зидовудина, хотя точный механизм данного влияния не изучен. Совместное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется, так как приводит к повышенному риску развития анемии. Следует рассмотреть возможность замены зидовудина в комбинированной антиретровирусной терапии, если она уже проводится. Это особенно важно у пациентов с анемией, связанной с приемом зидовудина, в анамнезе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Психические расстройства 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 на фоне терапии препаратом ПегИнтрон®, а также после прекращения терапии (в основном в течение 6 месяцев). 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, получавших терапию интерфероном альфа. Следует тщательно наблюдать за пациентами для выявления любых признаков или симптомов психических расстройств. При появлении таких симптомов следует оценить потенциальную опасность и рассмотреть необходимость лекарственной терапии данных состояний. При сохранении или ухудшении симптомов психических расстройств или появлении суицидальных мыслей или мыслей об убийстве рекомендуется прекратить терапию препаратом ПегИнтрон® и продолжить наблюдение за пациентом. В случае необходимости обеспечить консультацию психиатра.

Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, в том числе в анамнезе

Если терапия с применением пэгинтерферона альфа-2b признана необходимой у взрослых пациентов с серьезными психическими расстройствами (в том числе в анамнезе), ее

104345

следует начинать только после тщательной оценки и при необходимости коррекции психического расстройства.

Применение препарата ПегИнтрон® у детей и подростков с тяжелыми расстройствами психики (в том числе в анамнезе) противопоказано. Среди детей и подростков, 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 и подростков наблюдались другие расстройства психики (например, депрессия, эмоциональная неустойчивость, сонливость).

Пациенты, употребляющие наркотические вещества

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, употребляющих наркотические вещества (алкоголь, марихуана и пр.), риск развития расстройств психики (или ухудшения текущих) повышается при терапии интерфероном альфа. Если у таких пациентов терапия с применением 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 показано наблюдение психиатра или нарколога для проведения обследования, терапии и ведения таких пациентов. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами во время и после завершения терапии интерфероном. Рекомендуется принять своевременные меры для предотвращения рецидива или усугубления психических расстройств, а также возобновления употребления наркотиков.

Дети и подростки: влияние на рост и развитие

При проведении курса терапии в течение до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 18 лет частыми нежелательными явлениями были снижение массы тела и замедление скорости роста. Данные длительного наблюдения за детьми, получавшими комбинированную терапию интерфероном и рибавирином, также указывали на существенное замедление роста (снижение скорости роста более чем на 15 процентилей по сравнению с базовым уровнем) у 21% пациентов детского возраста, несмотря на то, что лечение было прекращено более 5 лет назад.

Оценка соотношения польза/риск у детей в каждом случае

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

– Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает замедление роста, обратимость которого неизвестна.

104345

– 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 вируса гепатита С, вирусная нагрузка). По возможности лечение ребенка следует начинать после пубертатного скачка роста, чтобы уменьшить риск замедления роста. Нет данных о долгосрочном влиянии на половое созревание.

Перед включением в клинические исследования всем пациентам с хроническим гепатитом С 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.

Нарушение сознания, кома, энцефалопатия

У некоторых пациентов, обычно у пожилых, получавших препарат в высоких дозах для терапии онкологического заболевания, наблюдались нарушение сознания, кома, включая случаи развития энцефалопатии. Хотя эти нарушения, как правило, были обратимы, у некоторых пациентов для их полного обратного развития требовалось до 3 недель. Очень редко при применении интерферона альфа в высоких дозах у пациентов развивались эпилептические судороги.

Реакции гиперчувствительности

Редко терапия интерфероном альфа-2b осложнялась реакциями гиперчувствительности немедленного типа (например, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия). В случае развития таких реакций на фоне терапии препаратом ПегИнтрон® следует немедленно отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Преходящая кожная сыпь не требует прекращения лечения.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Так же, как и при терапии интерфероном альфа-2b, пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе (например, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, аритмиями) требуется тщательное медицинское наблюдение при применении препарата ПегИнтрон®. Пациентам с заболеваниями сердца рекомендуется проведение ЭКГ до и во время терапии. Возникающие аритмии (в основном наджелудочковые) как правило поддаются стандартной терапии, но могут потребовать отмены препарата ПегИнтрон®. Нет данных о применении препарата у подростков и детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

104345

Печеночная недостаточность

При применении препарата ПегИнтрон® увеличивается риск развития декомпенсации функции печени и смерти у пациентов с циррозом печени. Как и для других интерферонов, следует прекратить применение препарата ПегИнтрон® при ухудшении показателей свертываемости крови (увеличение времени кровотечения), которое может указывать на декомпенсацию функции печени. Следует контролировать функцию печени с определением сывороточного билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на 2-ой, 8-ой и 12-ой неделях лечения и далее каждые 6 месяцев во время терапии препаратом ПегИнтрон®. Следует полностью прекратить терапию препаратом ПегИнтрон® в случае выявления тяжелого повреждения печени (3 степени согласно модифицированным критериям ВОЗ (повышение активности АЛТ, и/или АСТ, и/или ЩФ в 5,1-10 раз от исходных значений и/или повышение сывороточной концентрации билирубина в 5,1-10 раз от верхней границы нормы)) или декомпенсации функции печени (индекс Чайлд-Пью >6 (класс В и С)).

Лихорадка

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

Необходимость адекватной гидратации

При терапии препаратом ПегИнтрон® необходимо обеспечить адекватную гидратацию организма, т.к. в некоторых случаях артериальная гипотензия развивалась в результате уменьшения объема циркулирующей крови при применении интерферонов альфа. Может потребоваться дополнительное введение жидкости.

Заболевания дыхательной системы

У пациентов, получавших терапию интерфероном альфа, в редких случаях наблюдались легочные инфильтраты, пневмониты и пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом). 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. Своевременная отмена интерферона альфа и назначение глюкокортикостероидов (ГКС) способствуют исчезновению побочных эффектов со стороны дыхательной системы.

Аутоиммунные заболевания

104345

При лечении интерферонами альфа отмечались 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, получавших терапию интерферонами, сообщались случаи развития синдрома ФКХ. Данный синдром является гранулематозным воспалительным заболеванием, влияющим на орган зрения, орган слуха, мягкие мозговые оболочки и кожу. В случае подозрения на синдром ФКХ следует прекратить антивирусную терапию и рассмотреть необходимость применения ГКС.

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения (включая кровоизлияние в сетчатку, экссудаты в сетчатке, серозную отслойку сетчатки, обструкцию вен или артерий сетчатки) сообщались в редких случаях после терапии интерферонами альфа. Всем пациентам необходимо провести офтальмологическое обследование до начала терапии. Каждому пациенту, получающему терапию препаратом ПегИнтрон®, следует провести офтальмологическое обследование в случае появления жалоб на изменение остроты или поля зрения. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения сетчатки, например, сахарным диабетом или артериальной гипертензией, рекомендуется во время терапии препаратом ПегИнтрон® регулярно проходить офтальмологический осмотр. При появлении или усугублении расстройств зрения следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом ПегИнтрон®.

Нарушения со стороны щитовидной железы

На фоне терапии интерфероном альфа хронического гепатита С у взрослых пациентов редко наблюдались нарушения со стороны щитовидной железы — гипотиреоз или гипертиреоз. Примерно у 21% детей, получавших комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, увеличивалась концентрация ТТГ, у 2% наблюдалось преходящее уменьшение концентрации ниже нижней границы нормы. Перед началом терапии препаратом ПегИнтрон® следует определить концентрацию ТТГ и при выявлении любого нарушения провести соответствующую терапию. Если во время терапии возникает подозрение на нарушение функции щитовидной железы, следует определить концентрацию ТТГ. При нарушенной функции щитовидной железы терапия препаратом ПегИнтрон® может быть продолжена, если концентрацию ТТГ удается поддерживать в пределах нормы при помощи лекарственной терапии. У детей и подростков следует определять концентрацию ТТГ каждые три месяца.

104345

Нарушения метаболизма

В связи с тем, что сообщались случаи развития гипертриглицеридемии или прогрессирования гипертриглицеридемии (в некоторых случаях тяжелой степени), рекомендуется контроль за концентрацией липидов.

Ко-инфекция вирусом гепатита С и ВИЧ

Митохондриальная токсичность и лактатацидоз

У пациентов, инфицированных одновременно вирусами гепатита С и ВИЧ и получающих ВААРТ, может быть повышен риск развития лактатацидоза. В связи с этим при применении препарата ПегИнтрон® и рибавирина в дополнение к ВААРТ следует проявлять повышенную осторожность.

Декомпенсация функции печени

При наличии выраженного цирроза печени риск декомпенсации функции печени и летального исхода у пациентов, инфицированных одновременно вирусом гепатита С и ВИЧ и получающих ВААРТ, повышен. Применение интерферонов альфа (без рибавирина или в комбинации с рибавирином) в дополнение к проводимой терапии может увеличить этот риск у данной группы пациентов. К другим факторам риска декомпенсации функции печени у ВИЧ-инфицированных пациентов относятся лечение диданозином и повышенные сывороточные концентрации билирубина.

Необходимо постоянно наблюдать за пациентами с ко-инфекцией, получающими антиретровирусную терапию и лечение по поводу гепатита С, и периодически оценивать индекс Чайлд-Пью. При декомпенсации функции печени следует немедленно прекратить лечение гепатита С и пересмотреть антиретровирусную терапию.

Изменения со стороны системы крови

У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получающих комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином одновременно с ВААРТ, риск развития изменений со стороны системы крови (таких как нейтропения, тромбоцитопения и анемия) выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Эти нарушения в большинстве случаев удается устранить путем снижения дозы, однако у данной категории пациентов следует тщательно контролировать показатели крови. У пациентов, получающих препарат ПегИнтрон® и рибавирин в сочетании с зидовудином, повышен риск развития анемии. Поэтому совместное применение комбинированной терапии и зидовудина не рекомендовано.

Пациенты с низким числом CD4-клеток

104345

Сведения об эффективности и безопасности лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С с числом CD4-клеток менее 200 на мкл ограничены, поэтому в таких случаях необходимо соблюдать осторожность.

За информацией о токсических эффектах антиретровирусных препаратов, которые планируется применять в сочетании с препаратом ПегИнтрон® и рибавирином, и возможных перекрестных токсических реакциях следует обратиться к инструкциям по применению соответствующих препаратов.

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 ПегИнтрон® и рибавирином. Сухость в полости рта может привести к повреждению зубов и слизистой оболочки рта во время длительной комбинированной терапии препаратом ПегИнтрон® и рибавирином. Пациентам следует тщательно чистить зубы 2 раза в день и проходить регулярный стоматологический осмотр. У некоторых пациентов возможно появление рвоты. В случае ее появления пациентам следует тщательно прополоскать рот.

Пересадка органов

Эффективность и безопасность применения препарата ПегИнтрон® (в комбинации с рибавирином или при монотерапии) для терапии гепатита С у реципиентов при пересадке органов не изучались. Предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия интерфероном альфа может повысить риск отторжения трансплантата почки. Сообщалось также об отторжении трансплантата печени.

Псориаз и саркоидоз

В связи с сообщениями об обострении течения псориаза или саркоидоза у пациентов, получавших терапию интерфероном альфа, применение препарата ПегИнтрон® у пациентов с данными заболеваниями рекомендовано только в случаях, когда предполагаемая польза от лечения оправдывает потенциальный риск.

Лабораторные исследования

Всем пациентам до начала и во время лечения препаратом ПегИнтрон® рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови и исследование функции щитовидной железы. Допустимыми являются следующие исходные значения показателей крови:

- Тромбоциты: $\geq 100000/мм^3$
- Нейтрофилы: $\geq 1500/мм^3$
- ТТГ: в пределах нормы

104345

Последующие лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой и 4-ой неделях лечения и далее регулярно по мере необходимости. Периодически на фоне лечения следует определять уровень РНК вируса гепатита С.

Долгосрочная поддерживающая терапия

Данные клинических исследований показали, что пэгинтерферон альфа-2b в низких дозах (0,5 мкг/кг в неделю) не эффективен в качестве долгосрочной поддерживающей монотерапии (средняя продолжительность 2,5 года) для предотвращения прогрессирования заболевания у пациентов с компенсированным циррозом печени, не ответивших на предыдущий курс противовирусной терапии. Не наблюдалось статистически значимого влияния на период до развития первого клинического признака (декомпенсации функции печени, печеночно-клеточного рака, летального исхода и/или необходимости трансплантации) по сравнению с отсутствием лечения. ПегИнтрон® не следует применять в качестве долгосрочной поддерживающей монотерапии.

Дополнительная информация о вспомогательных веществах

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями (непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы) применение препарата ПегИнтрон® противопоказано.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 0,7 мл раствора, то есть практически «не содержит натрий».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Необходимо предупредить пациентов о возможности развития слабости, сонливости, нарушения сознания на фоне терапии препаратом ПегИнтрон® и рекомендовать избегать управления транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 50, 80, 100, 120 мкг в стеклянных флаконах типа I, герметично укупоренных пробкой из серого бутилового каучука с алюминиевым колпачком и полипропиленовой крышечкой. Растворитель – вода для инъекций – по 0,7 мл* в стеклянных ампулах вместимостью 2 мл.

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле с растворителем в контурной ячейковой упаковке с инструкцией по применению в пачке картонной.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 50, 80, 100, 120, 150 мкг и растворитель (вода для инъекций 0,7 мл*) в стеклянном двухкамерном картридже, помещенном в шприц-ручку двухкамерную типа REDIPEN или шприц-ручку двухкамерную типа CLEARCLICK. Двухкамерный картридж выполнен из бесцветного

104345

стекла типа I; камеры разделены плунжером серого цвета из бромбутилового каучука. Другой плунжер, идентичный первому, закрывает двухкамерный картридж с одной стороны. С другой стороны, где прикрепляется игла, двухкамерный картридж закрыт резиновым диском, заключенным в пластиковое кольцо.

По 1 шприц-ручке в контурной ячейковой упаковке, состоящей из двух частей – поддона и крышечки, в комплекте со стерильной иглой с защитным пластиковым наконечником в пластиковом кожухе, закрытом мембраной с язычком, двумя салфетками в запаянных пакетиках, листком-вкладышем (рекомендации по использованию шприц-ручки) и инструкцией по применению в пачке картонной.

* Первичная упаковка содержит 0,2 мл избытка для компенсации потерь при растворении лиофилизата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Ирландия (Бринни), Ирландия (флаконы)

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

МСД Интернэшнл ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур (шприц-ручки двухкамерные)

MSD International GmbH (Singapore Branch), 60 Tuas West Drive, 638413, Singapore

Упаковано:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

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

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Выпускающий контроль качества:

104345

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

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

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Старший специалист отдела

по работе с регуляторными органами

ООО "МСД Фармасьютикалс" Казанская А.Н.

104345