МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АЛЬГЕРОН®

Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование лекарственного средства.

Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.

Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Альгерон®

Международное непатентованное название (МНН): цепэгинтерферон альфа-2b

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав
1 мл раствора содержит:
действующее вещество: пегилированный интерферон альфа-2b (цепэгинтерферон альфа-2b) – 200 мкг;
вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 2,617 мг, уксусная кислота ледяная – до pH 5,0, натрия хлорид – 8,0 мг, полисорбат-80 – 0,05 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0,056 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Описание
Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: цитокин.
Код АТХ: L03AB

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Цепэгинтерферон альфа-2b образуется путем присоединения к молекуле интерферона альфа-2b полимерной структуры – полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа (килоДальтон). Биологические эффекты препарата Альгерон® обусловлены интерфероном альфа-2b. Интерферон альфа-2b производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) и вырабатывается штаммом бактерии Escherichia coli, в которую методами генной инженерии введен ген человеческого интерферона альфа-2b. Интерфероны оказывают противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусный эффект интерферона альфа-2b обусловлен связыванием его со специфическими клеточными рецепторами, что в свою очередь запускает сложный механизм последовательных внутриклеточных реакций, включающих индукцию

8 9 7 7 1

определенных ферментов (протеинкиназа R, 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза и белки Mx). В результате происходит подавление транскрипции вирусного генома и ингибирование синтеза вирусных белков. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы. Интерферон повышает цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, фагоцитарную активность макрофагов, способствует дифференцировке Т-хелперов, защищает Т-клетки от апоптоза. Иммуномодулирующее действие интерферона обусловлено также влиянием на продукцию ряда цитокинов (интерлейкинов, интерферона гамма). Все эти эффекты интерферона могут опосредовать его терапевтическую активность.

Препараты пегилированного интерферона альфа вызывают возрастание концентрации эффекторных белков, таких как сывороточный неоптерин и 2'5'-олигоаденилатсинтетаза. При изучении фармакодинамики препарата Альгерон® при однократном введении добровольцам отмечалось дозозависимое увеличение сывороточной концентрации неоптерина, максимальный прирост которой достигался через 48 часов. При введении препарата Альгерон® 1 раз в неделю в дозе 1,5 мкг/кг сывороточная концентрация неоптерина у больных хроническим гепатитом С поддерживалась на постоянно высоком уровне.

Так же как немодифицированный интерферон альфа-2b, Альгерон® обладал противовирусной активностью в экспериментах *in vitro*.

Фармакокинетика

В доклинических экспериментах было показано, что пегилирование молекулы интерферона альфа-2b приводит к значительному замедлению всасывания из места введения, увеличению объема распределения, уменьшению клиренса. Уменьшение клиренса приводит более чем к 10-кратному увеличению длительности терминального периода полувыведения ($T_{1/2}$) по сравнению с немодифицированным интерфероном альфа-2b (32 ч против 2,2 ч). Выведение препарата Альгерон® происходило в течение >153 ч (6,5 дней).

При изучении фармакокинетики препарата Альгерон® при однократном введении добровольцам в терапевтической дозе 1,5 мкг/кг совместно с рибавирином максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) достигалась в среднем через 31 (18-48) ч после введения и составляла 1 401 ± 233 (1250 - 1803) пкг/мл. Площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 168 ч ($AUC_{(0-168)}$) составляла в среднем 144 212 ± 49 839 (106 845 – 226 062) пкг/мл/ч. Клиренс препарата (Cl) в среднем составлял 9,9 ± 3,2 (5,2 – 13) мл/(час*кг), период полувыведения ($T_{1/2}$) - 57,8 ± 8,4 (48-66,5) ч. Значение константы элиминации (K_{el}) в среднем составляло 0,0124±0,002 $ч^{-1}$.

При введении препарата Альгерон® подкожно 1 раз в неделю в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С наблюдалось дозозависимое постепенное увеличение концентрации препарата до 8 недели, после чего дальнейшей кумуляции до 12 недель терапии препаратом Альгерон® не наблюдалось.

Фармакокинетика у больных с нарушенной функцией почек

В исследованиях пэгинтерферона альфа-2a не было выявлено связи между фармакокинетическими параметрами и клиренсом креатинина (КК) у пациентов с нарушением функции почек (КК от 20 до 100 мл/мин). При изучении пэгинтерферона альфа-2b было выявлено увеличение C_{max}, AUC и $T_{1/2}$ пропорционально степени почечной недостаточности.

Больным с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени необходимо проводить тщательное наблюдение и при возникновении побочных реакций снижать дозу препарата Альгерон®.

Фармакокинетика у больных с нарушением функции печени

89771

Фармакокинетические параметры препаратов пэгинтерферона альфа у здоровых лиц и больных гепатитом С одинаковы. У больных с компенсированным циррозом печени фармакокинетические характеристики такие же, как у больных без цирроза. У больных с выраженным нарушением функции печени фармакокинетика препаратов пэгинтерферона альфа не изучалась, поэтому у данной группы больных применение препарата Альгерон® не рекомендуется.

Фармакокинетика у пожилых людей

Параметры фармакокинетики препаратов пэгинтерферона альфа не зависят от возраста, поэтому изменения дозы у пожилых людей не требуется. Фармакокинетика у пациентов старше 70 лет не изучалась.

Показания к применению

- Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК HCV (рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С), в том числе и с клинически стабильной ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/хронический гепатит С, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препаратам интерферона, полиэтиленгликолю и любым другим компонентам препарата Альгерон®.
- Повышенная чувствительность к рибавирину или любому другому компоненту препарата.
- Декомпенсированный цирроз печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен).
- Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у больных с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С (индекс Чайлд-Пью ≥6).
- Аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе.
- Нарушения функции щитовидной железы, которые не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии.
- Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, нестабильные или неконтролируемые в течение, как минимум, 6 месяцев, предшествующих лечению.
- Тяжелые заболевания (в том числе почечная недостаточность, КК <50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа).
- Злокачественные новообразования.
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (при наличии в составе препарата рибавирина лактозы).
- Гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия).
- Беременность и период лактации.
- Проведение терапии у мужчин, партнерши которых беременны.
- Детский возраст до 18 лет.
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения (нейтрофилы <0,5x10^9/л, тромбоциты <25x10^9/л, гемоглобин <85 г/л).
- Тяжелые истощающие состояния.
- Одновременный прием с телбивудином.

С осторожностью:

89771

- Тяжелые заболевания легких (например, хронические обструктивные заболевания легких).
- Тяжелые психические заболевания, в частности, депрессии, суицидальные мысли или попытки (в том числе в анамнезе).
- Сахарный диабет с тенденцией к развитию кетоацидотической комы.
- Нарушения, связанные со свертывающей системой крови (например, при тромбофлебите, перенесенной эмболии легочной артерии).
- Нейтрофилы <1,5x10^9/л, тромбоциты <90x10^9/л, гемоглобин <100 г/л.
- В комбинации с миелотоксичными препаратами.
- У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С – число CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл или менее 100 клеток/мкл при уровне РНК ВИЧ более 5000 копий/мл.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препараты пэгинтерферона альфа не следует назначать при беременности.

Тератогенные эффекты препаратов пэгинтерферона альфа не изучались. Применение интерферона альфа-2а в высоких дозах приводило к достоверному увеличению числа спонтанных абортов у животных. У потомства, рожденного в срок, тератогенных эффектов не отмечалось. Однако при лечении препаратами интерферона альфа женщинам детородного возраста следует применять эффективные методы контрацепции.

Нет данных о проникновении пэгинтерферона альфа в грудное молоко, поэтому во избежание нежелательного воздействия на ребенка следует отменить либо грудное вскармливание, либо терапию, с учетом потенциальных преимуществ для матери.

Комбинация препаратов пэгинтерферона альфа с рибавирином противопоказана для назначения во время беременности. В исследованиях на животных рибавирин оказывал выраженные тератогенные эффекты и вызывал смерть плода. Рибавирин противопоказан беременным женщинам и мужчинам, партнерши которых беременны. Терапию рибавирином не следует назначать до получения отрицательного теста на беременность, проведенного непосредственно перед началом терапии. Женщины, способные к деторождению, или мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны быть проинформированы о тератогенных эффектах рибавирина и необходимости проведения эффективной контрацепции (не менее 2 способов) во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии.

Способ применения и дозы

Препарат Альгерон® вводится подкожно, в область передней брюшной стенки или бедра. Рекомендуется чередовать места для инъекции.

Терапия должна быть начата врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом С, и в дальнейшем проводиться под его контролем.

При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется у пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ, в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю. Режим дозирования препарата Альгерон® указан в таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Альгерон® у пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

Масса тела	Доза для введения 1 раз в неделю	Количество раствора препарата Альгерон®	Минимальный объем шприца
40 кг	60 мкг	0,3 мл	Шприц по 0,4 мл
41-46 кг	70 мкг	0,35 мл	
47-53 кг	80 мкг	0,4 мл	

89771

54-60 кг	90 мкг	0,45 мл	Шприц по 0,5 мл
61-66 кг	100 мкг	0,5 мл	
67-73 кг	110 мкг	0,55 мл	Шприц по 0,6 мл
74-80 кг	120 мкг	0,6 мл	
81-86 кг	130 мкг	0,65 мл	Шприц по 0,8 мл
87-93 кг	140 мкг	0,7 мл	
94-100 кг	150 мкг	0,75 мл	
101-106 кг	160 мкг	0,8 мл	
107-113 кг	170 мкг	0,85 мл	Шприц по 1 мл
114-120 кг	180 мкг	0,9 мл	
121-126 кг	190 мкг	0,95 мл	
127-133 кг	200 мкг	1 мл	

Каждый шприц/флакон с препаратом Альгерон® предназначен только для однократного применения. Не следует смешивать раствор, содержащийся в шприце/флаконе, или вводить его параллельно с каким-либо другим препаратом. ***Препарат Альгерон® нельзя вводить внутривенно.***

Рекомендации по применению для пациентов:

1. Выберите удобное для Вас время проведения инъекции. Инъекции желательно делать вечером перед сном.

2. Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.

3. Возьмите одну контурную ячейковую упаковку с заполненным шприцем/ флаконом из картонной пачки, которая должна храниться в холодильнике, и выдержите ее при комнатной температуре в течение нескольких минут для того, чтобы температура препарата сравнялась с температурой окружающего воздуха. В случае появления конденсата на поверхности шприца/флакона подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.

4. Перед использованием следует осмотреть раствор в шприце/флаконе. При наличии взвешенных частиц или изменении цвета раствора или повреждении шприца/флакона препарат Альгерон® не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда шприц/флакон трясут или сильно покачивают, подождите, пока осядет пена.

5. Выберите область тела для инъекции. Альгерон® вводится в подкожную жировую клетчатку (жировой слой между кожей и мышечной тканью), поэтому используйте места с рыхлой клетчаткой вдали от мест растяжения кожи, нервов, суставов и сосудов (см. рис. 1 – одна из четырех возможных областей для инъекции):

- Бедро (передняя поверхность бедер кроме паха и колена);
- Живот (кроме срединной линии и пупочной области).

89771

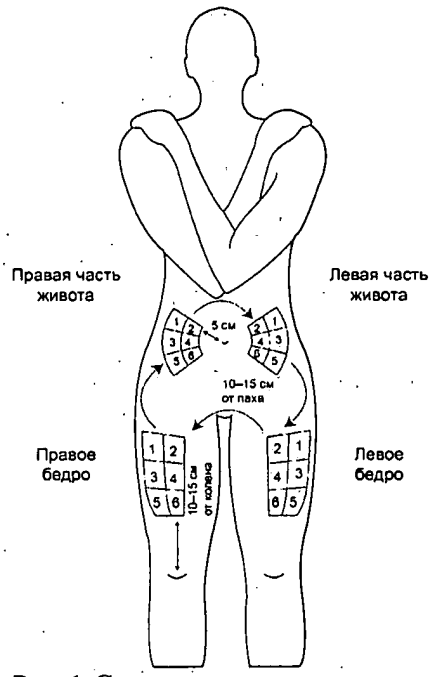


Рис.1 Схема расположения мест инъекций.

Не следует использовать для инъекции болезненные точки, обесцвеченные, покрасневшие участки кожи или области с уплотнениями и узелками.

Каждый раз выбирайте новое место для укола, так вы сможете уменьшить неприятные ощущения и боль на участке кожи в месте инъекции. Внутри каждой инъекционной области есть много точек для укола. Постоянно меняйте точки инъекций внутри конкретной области.

6. Подготовка к инъекции.

Если пациент применяет препарат Альгерон® в шприцах

Возьмите подготовленный шприц в руку, которой вы пишете. Снимите защитный колпачок с иглы.

Если пациент применяет препарат Альгерон® во флаконах

Возьмите флакон с препаратом Альгерон® и осторожно поставьте флакон на ровную поверхность (стол). Пинцетом (или другим удобным приспособлением) снимите крышку флакона. Продезинфицируйте верхнюю часть флакона. Возьмите стерильный шприц в руку, которой вы пишете, снимите защитный колпачок с иглы и, не нарушая стерильность, осторожно введите иглу через резиновый колпачок флакона так, чтобы конец иглы (3-4 мм) был виден через стекло флакона. Переверните флакон, чтобы его горлышко было направлено вниз.

7. Количество раствора препарата Альгерон®, которое нужно ввести при проведении инъекции, зависит от рассчитанной Вашим врачом дозы. Доза препарата Альгерон® выражается в микрограммах (мкг) и рассчитывается с учетом массы тела. Не изменяйте самостоятельно дозировку препарата Альгерон®, если Вам не сказал это делать Ваш врач. Не храните остатки препарата, оставшиеся в шприце/флаконе, для повторного использования.

Если пациент применяет препарат Альгерон® в шприцах

В зависимости от дозы, которую Вам прописал врач, Вам может потребоваться удалить лишний объем раствора препарата из шприца. В случае такой необходимости медленно и аккуратно нажимайте на поршень шприца для удаления лишнего количества раствора. Давите на поршень до тех пор, пока поршень не дойдет до необходимой отметки на поверхности шприца.

Если пациент применяет препарат Альгерон® во флаконах

Медленно оттяните поршень назад и наберите в шприц из флакона необходимый объем раствора, соответствующий дозе препарата Альгерон®, которую Вам прописал врач. Затем, не нарушая стерильность, удалите флакон с иглы, придерживая иглу у основания (следите, чтобы игла не соскочила со шприца). Перевернув шприц вверх иглой, и, двигая поршень, удалите пузырьки воздуха осторожным постукиванием по шприцу и надавливанием на поршень.

8. Предварительно продезинфицировав участок кожи, куда будет введен препарат Альгерон®, слегка соберите кожу в складку большим и указательным пальцами (рис.2).

9. Располагая шприц перпендикулярно месту инъекции, введите иглу в кожу под углом 90° (рис. 3). Вводите препарат, равномерно нажимая на поршень шприца вниз до конца (до его полного опорожнения).

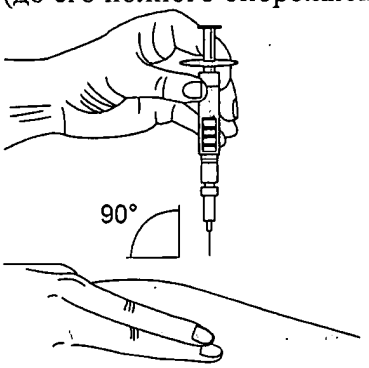


Рис. 2

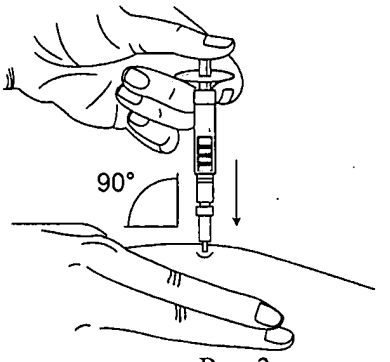


Рис.3

10. Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх.

11. Использованные шприцы/флаконы выбрасывайте только в специально отведенное место, недоступное для детей.

12. Если Вы забыли ввести препарат Альгерон®, сделайте инъекцию немедленно, как только вспомнили об этом.

Не допускается вводить двойную дозу препарата.

Не прекращайте применение препарата Альгерон® без консультации с врачом.

Рибавирин следует принимать внутрь, во время еды, ежедневно. Суточная доза рибавирина рассчитывается в зависимости от массы тела (см. таблицу 2).

Таблица 2. Режим дозирования рибавирина при комбинированной терапии с препаратом Альгерон® у пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

Масса тела, кг	Суточная доза рибавирина, мг	Режим дозирования (в капсулах или таблетках по 200 мг)
≤ 65	800	400 мг утром, 400 мг вечером
65-85	1000	400 мг утром, 600 мг вечером
86-105	1200	600 мг утром, 600 мг вечером
>105	1400	600 мг утром, 800 мг вечером

Продолжительность лечения у пациентов с хроническим гепатитом С

Продолжительность лечения зависит от генотипа вируса.

Генотип HCV 1. Наличие раннего вирусологического ответа (исчезновение HCV РНК либо снижение вирусной нагрузки на 2 $\log_{10}$ (в 100 раз) и более к 12 неделе лечения) может прогнозировать достижение устойчивого ответа. При отсутствии раннего вирусологического ответа достижение ремиссии маловероятно. В клинических исследованиях применения пэгинтерферона альфа при хроническом гепатите С устойчивый ответ достигался лишь у 2 % больных с отрицательным ранним ответом. При достижении раннего вирусологического ответа терапию рекомендуется продолжать еще в течение 9 месяцев (общая продолжительность лечения 48 недель). Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии, если через 12 недель лечения не достигается ранний вирусологический ответ или через 24 недели терапии РНК HCV поддается обнаружению.

Генотип HCV 2 и 3. Если к 12 неделе лечения будет достигнут ранний вирусологический ответ (исчезновение HCV РНК либо снижение вирусной нагрузки на 2 $\log_{10}$ (в 100 раз) и более), рекомендуется проводить лечение на протяжении еще 12 недель (общая продолжительность лечения 24 недели). Более продолжительная терапия не имеет преимуществ.

Генотип HCV 4. В целом, пациенты с генотипом 4 трудно поддаются лечению. Отсутствие специальных исследований обусловливает возможность применения той же тактики лечения, что и при генотипе 1.

Продолжительность лечения у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса гепатита С.

Коррекция режима дозирования

При возникновении нежелательных явлений или отклонений лабораторных показателей средней степени тяжести необходимо снизить дозы препарата Альгерон® или рибавирина, либо приостановить лечение. При нормализации состояния или лабораторных показателей можно рассмотреть вопрос о повышении дозы, вплоть до первоначальной. Если после коррекции дозы переносимость терапии не улучшится, лечение рекомендуется прекратить.

Гематологические нарушения. При снижении в периферической крови числа лейкоцитов менее $1{,}5 \times 10^9$/л, нейтрофилов менее $0{,}75 \times 10^9$/л, числа тромбоцитов менее 50×10^9/л рекомендуется снизить дозу препарата Альгерон® на величину, равную 1/3 от терапевтической дозы (1/3 ТД). Если число нейтрофилов и тромбоцитов не повышается, дозу препарата Альгерон® рекомендуется снизить еще на 1/3 ТД. Повышать дозу рекомендуется, если число лейкоцитов превысит $2{,}0 \times 10^9$/л, нейтрофилов – 1×10^9/л, а тромбоцитов – 90×10^9/л на протяжении не менее 4 недель.

Коррекция дозы рибавирина. При снижении гемоглобина до уровня менее 100 г/л дозу рибавирина рекомендуется снизить до 600 мг/сут. Лечение в прежней дозе можно возобновить после того, как уровень гемоглобина превысит 100 г/л на протяжении не менее 4 недель. При снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л Альгерон® и рибавирин необходимо отменить. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) при снижении гемоглобина на ≥20 г/л в течение любых 4 недель лечения рекомендуется снизить дозу препарата Альгерон® до половины терапевтической и рибавирина до 600 мг в сутки и постоянно использовать сниженную дозу. Если уровень гемоглобина у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) менее 120 г/л через 4 недели после снижения дозы – введение препарата Альгерон® и прием рибавирина отменяют.

После прекращения приема рибавирина при нормализации уровня гемоглобина возможно возобновление лечения в сниженной дозировке – 600 мг в сутки, без дальнейшего повышения дозы.

Нарушения со стороны печени. При компенсированном циррозе печени коррекции дозы препарата Альгерон® не требуется. При декомпенсации печеночной функции применение препарата не рекомендуется.

Если концентрация свободного билирубина повышается до 85,5 мкмоль/л, дозу рибавирина рекомендуется снизить до 600 мг/сут.

При прогрессирующем повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза от исходного значения или более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН), введение препарата Альгерон® и прием рибавирина отменяют. Если повышается концентрация связанного билирубина более чем в 2,5 раза от ВГН или свободного билирубина >68,4 мкмоль/л в течение не менее 4 недель с признаками декомпенсации функции печени, Альгерон® и рибавирин необходимо отменить.

Пациенты с депрессией. При депрессии легкой степени коррекции дозы не требуется. При развитии депрессии средней тяжести дозу препарата Альгерон® рекомендуется снизить на 1/3 ТД, если требуется – еще на 1/3 ТД. Если состояние не меняется, лечение рекомендуется продолжать в сниженной дозировке. Если наступает улучшение, которое отмечается на протяжении не менее 4 недель, можно повышать дозу препарата Альгерон®. При развитии депрессии тяжелой степени, а также суицидальных мыслей необходимо отменить Альгерон® и рибавирин и проводить специфическое лечение под наблюдением психиатра.

Почечная недостаточность. При назначении комбинированной терапии при легкой почечной недостаточности (КК >50 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность в отношении развития анемии. При КК менее 50 мл/мин комбинированная терапия препаратом Альгерон® и рибавирином не должна назначаться. Если во время терапии концентрация креатинина повышается >0,177 ммоль/л, Альгерон® и рибавирин необходимо отменить.

Таблица 3. Алгоритм коррекции доз препарата Альгерон® и рибавирина при возникновении побочных реакций.

Лабораторные показатели	Снижение дозы рибавирина до 600 мг в сутки**	Снижение дозы препарата Альгерон®	Прекращение введения препарата Альгерон® и приема рибавирина
Содержание гемоглобина*	<100 г/л	–	<85 г/л
Число лейкоцитов	–	$<1,5x10^9$/л***	$<1,0x10^9$/л
Число нейтрофилов	–	$<0,75x10^9$/л***	$<0,5x10^9$/л
Число тромбоцитов	–	$<50x10^9$/л***	$<25x10^9$/л
Содержание связанного билирубина	–	–	>2,5 ВГН
Содержание свободного билирубина	>85,5 мкмоль/л	–	>68,4 мкмоль/л (>4 недель)
Содержание креатинина	–	–	>0,177 ммоль/л
Активность АЛТ, АСТ	–	–	2х (от исходного значения) или >10 ВГН

*У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) при снижении гемоглобина на ≥20 г/л в течение любых 4 недель лечения рекомендуется

89771

снизить дозу препарата Альгерон® до половины терапевтической и рибавирина до 600 мг в сутки и постоянно использовать сниженную дозу.
Если уровень гемоглобина у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) менее 120 г/л через 4 недели после снижения дозы – введение препарата Альгерон® и прием рибавирина отменяют.
**Рибавирин в дозе 600 мг в сутки принимают по 1 капсуле 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером, во время еды.
***Первое снижение дозы препарата Альгерон® на 1/3 ТД (до 1,0 мкг/кг/нед), второе снижение (при необходимости) препарата Альгерон® - уменьшение еще на 1/3 ТД (до 0,5 мкг/кг/нед).

Применение у особых групп пациентов
Пожилые пациенты. Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.
Дети. У детей и подростков в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность препарата Альгерон® в комбинации с рибавирином не изучалась.
Больные после трансплантации печени и других органов. Эффективность и безопасность препаратов пэгинтерферона альфа не установлена.

Побочное действие
При проведении комбинированной терапии препаратом Альгерон® в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином побочные реакции в основном были легкими или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.
Для описания частоты побочных реакций использовались следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), нечасто (≥1/1000; <1/100), редко (≥1/10000; <1/1000), очень редко (<1/10000).

Очень частыми побочными реакциями (≥ 1/10) были:
Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение.
Со стороны психики: раздражительность, эмоциональная лабильность, депрессия.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухой кашель.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боли в суставах, мышечные боли.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, сухость и шелушение кожи, кожный зуд, сыпь.
Реакции в месте введения: воспаление и зуд в месте введения.
Общие симптомы: лихорадка, гриппоподобный синдром, астения, повышенная утомляемость, снижение массы тела.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, повышение СОЭ (скорости оседания эритроцитов), лимфоцитоз, моноцитоз. Снижение гематологических показателей, как правило, отмечалось в первые четыре недели лечения; они улучшались после коррекции дозы в пределах 4–8 недель. Тромбоцитопения менее $75x10^9$/л наблюдалась примерно у 6 % больных. В большинстве случаев изменения показателей крови удавалось устранить с помощью препаратов колониестимулирующего гранулоцитарного фактора или путем снижения дозы, поэтому выявленные отклонения не приводили к досрочному прекращению лечения. Модификация дозы рибавирина по поводу анемии требовалась примерно у 7 % больных.

89771

Лабораторные показатели: гипербилирубинемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипогликемия, гипергликемия, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ).

Частые побочные реакции (≥1/100; <1/10):
Со стороны центральной и периферической нервной системы: парестезии.
Со стороны психики: нарушения сна, расстройства памяти и внимания, тревожность, беспокойство.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, боли в животе, сухость во рту, рвота, изжога, изменение вкуса.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: ринит, заложенность носа, першение, боль в горле, носовое кровотечение, одышка, пневмония.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: шум в ушах.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: оссалгии.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца, тахикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: повышенная потливость, фурункулез.
Со стороны слизистых оболочек: блефарит, конъюнктивит, стоматит, гингивит, ангулярный стоматит.
Реакции в месте введения: боль, инфильтрат.
Общие симптомы: жажда, обморок.
Инфекционные и паразитарные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: лимфопения, лимфаденопатия, эозинофилез, моноцитопения.
Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз.
Со стороны иммунной системы: поллиноз.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение показателей мочи.
Со стороны половых органов и молочной железы: дисменорея.
Лабораторные показатели: снижение концентрации ТТГ, гипохолестеринемия.

При использовании препарата Альгерон® в дозе 2,0 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином помимо нежелательных явлений, которые наблюдались при применении препарата Альгерон® в дозе 1,5 мкг/кг/нед, были также отмечены следующие побочные реакции: меноррагия (2%), в местах введения (2%) – цианоз, точечное кровоизлияние, фурункул.

Нечастые побочные реакции (≥1/1000; <1/100):
Со стороны центральной и периферической нервной системы: мышечная слабость, нарушение координации движений, спутанность речи.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: эрозивный гастрит, холецистит, панкреатит, хейлит, глоссит.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхообструктивный синдром, тонзиллит.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: периостит.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: эритема, розацеа.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: пойкилоцитоз.
Со стороны эндокринной системы: тиреотоксикоз, тиреоидит.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Альгерон® для лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов:

89771

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С, получавших терапию препаратом Альгерон® в комбинации с рибавирином, наблюдались следующие нежелательные явления, которые отсутствовали у пациентов с моноинфекцией: зубная боль (2,86%), заторможенность (1,43%), апатия (1,43%), галлюцинации (1,43%), гипомания (1,43%), боль в спине (5,71%), желтушность кожи (1,43%), боль в ухе (1,43%); среди лабораторных отклонений – повышение активности АСТ (40%), АЛТ (35,71%), гаммаглутамилтранспептидазы (30%), щелочной фосфатазы (10%); гипераль буминемия (22,86%); повышение (15,71%) или снижение (2,86%) концентрации креатинина; нейтрофилез (2,86%), лейкоцитоз (1,43%), тромбоцитоз (1,43%). У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалось снижение числа CD4+ лимфоцитов (11,43%) и чаще, чем у пациентов с моноинфекцией, регистрировалась лимфопения (61,43%).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении аналогичных препаратов пэгинтерферона альфа-2b у взрослых пациентов в сочетании с рибавирином или без него:

Очень частые побочные реакции (≥1/10):

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение.

Со стороны психики: депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность нарушение концентрации, бессонница.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, тошнота, боль в животе, диарея, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, артралгия, мышечно-скелетные боли.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, зуд, сухость кожи, сыпь.

Реакции в месте введения: реакция в месте введения, воспаление в месте введения.

Общие симптомы: усталость, астения, чувствительность, озноб, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, боль.

Инфекционные и паразитарные заболевания: вирусные инфекции, фарингит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, нейтропения.

Со стороны обмена веществ и питания: анорексия.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение массы тела.

Частые побочные реакции (≥1/100; <1/10):

Со стороны центральной и периферической нервной системы: амнезия, расстройства памяти, синкопе, мигрень, атаксия, спутанность сознания, невралгия, парестезия, гипестезия, гиперстезия, гипертонус мышц, сонливость, нарушение внимания, тремор, дисгевзия.

Со стороны психики: агрессия, возбуждение, гнев, изменение настроения, изменение поведения, нервозность, нарушения сна, снижение либидо, апатия, необычные сновидения, плаксивость.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматит, язвенный стоматит, глоссодиния, кровоточивость десен, запор, метеоризм, геморрой, хейлит, вздутие живота, гингивит, глоссит, нарушения со стороны зубов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия, гепатомегалия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, приливы.

89771

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: 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.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нарушение/потеря слуха, шум в ушах, вертиго.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: псориаз, реакции фоточувствительности, макуло-папулезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, экзема, ночная потливость, гипергидроз, акне, фурункул, эритема, крапивница, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей.
Реакции в месте введения: боль в месте инъекции.
Общие симптомы: боль в груди, дискомфорт в груди, недомогание, отек лица, периферический отек, чувство дискомфорта, жажда.
Инфекционные и паразитарные заболевания: бактериальные инфекции (включая сепсис), грибковые инфекции, грипп, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, ринит.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия.
Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз.
Со стороны органа зрения: нарушение зрения, нечеткость зрения, светобоязнь, конъюнктивит, раздражение глаз, нарушения слезоотделения, боль в глазах, сухость глаз.
Со стороны обмена веществ и питания: гипокальциемия, гиперурикемия, дегидратация, повышение аппетита.
Со стороны почек и мочевыделительной системы: учащенное мочеиспускание, полиурия, нарушение показателей мочи.
Со стороны половых органов и молочной железы: аменорея, боль в молочной железе, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушение со стороны яичников, нарушение со стороны влагалища, сексуальная дисфункция, простатит, эректильная дисфункция.

Нечастые побочные реакции (≥1/1000; <1/100):
Со стороны центральной и периферической нервной системы: нейропатия, периферическая нейропатия.
Со стороны психики: самоубийство, попытка самоубийства, мысли о самоубийстве, психоз, галлюцинации, панические атаки.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, боль в полости рта.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: боль в ухе.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в костях, мышечная слабость.
Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции в месте введения, инфекции нижних дыхательных путей.
Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности к лекарственному препарату.
Со стороны обмена веществ и питания: сахарный диабет, гипертриглицеридемия.
Со стороны органа зрения: экссудат в сетчатке.

Редкие побочные реакции (≥1/10000; <1/1000):
Со стороны центральной и периферической нервной системы: судороги.

Со стороны психики: биполярные расстройства.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: ишемический колит.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, аритмия, перикардит, васкулит.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз, миозит, ревматоидный артрит.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожная форма саркоидоза (кожный саркоидоз).
Реакции в месте введения: некроз в месте введения.
Со стороны иммунной системы: саркоидоз.
Со стороны обмена веществ и питания: диабетический кетоацидоз.
Со стороны органа зрения: 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.
Со стороны почек и мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Очень редкие побочные реакции (<1/10000):
Со стороны центральной и периферической нервной системы: цереброваскулярное кровотечение, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенный колит.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемия сердца.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная легочная болезнь.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: апластическая анемия.
Со стороны иммунной системы: саркоидоз (или обострение саркоидоза).

Частота не установлена:
Со стороны центральной и периферической нервной системы: паралич лицевого нерва, мононейропатия.
Со стороны психики: мысли об убийстве, мания.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардиальный выпот.
Со стороны системы крови и лимфатической системы: истинная эритроцитарная аплазия.
Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая ангионевротический отек, анафилаксию и анафилактические реакции, включая анафилактический шок, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка.
Со стороны органа зрения: серозная отслойка сетчатки.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении аналогичных препаратов пэгинтерферона альфа-2b для лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов
У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших аналогичный препарат пэгинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином в крупных исследованиях, наблюдались следующие побочные реакции с частотой выше 5%, которые отсутствовали у пациентов с моноинфекцией: кандидоз полости рта (14%), приобретенная липодистрофия (13%), снижение числа CD4+ лимфоцитов (8%), снижение аппетита (8%), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (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%).

Передозировка

При передозировке препаратов пэгинтерферона альфа-2b серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Возможно усиление дозозависимых побочных эффектов. При случайном приеме дозы пэгинтерферона альфа-2b, превышавшей рекомендуемую не более чем в 2 раза, серьезных симптомов передозировки не наблюдалось. Нежелательные явления проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. Сообщались случаи применения пэгинтерферона альфа-2b в дозах, превосходящих рекомендованную в 10,5 раз. Максимальная суточная доза составила 1200 мкг. Наблюдаемые при передозировке нежелательные явления согласуются с имеющимися данными о профиле безопасности пегилированных интерферонов альфа.

Описаны случаи передозировки пэгинтерферона альфа-2a при введении препарата в течение двух дней подряд (без соблюдения недельного интервала) и при ежедневном введении на протяжении одной недели (суммарная доза 1260 мкг в неделю). Каких-либо необычных, серьезных и влияющих на лечение нежелательных явлений не отмечено.

Специфический антидот отсутствует. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны. При необходимости проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между препаратами пэгинтерферона альфа и рибавирином.

Терапия пэгинтерфероном альфа-2a в дозе 180 мкг в неделю в течение 4 недель не влияла на фармакокинетический профиль толбутамида (CYP 2C9), мефенитоина (CYP 2C19), дебризохина (CYP 2D6) и дапсона (CYP 3A4) у здоровых мужчин добровольцев. Терапия пэгинтерфероном альфа-2b (по 1,5 мг/кг в неделю в течение 4 недель) не влияла на активность изоферментов CYP1A2, CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы, однако отмечено увеличение активности изоферментов CYP2C8/C9 и CYP2D6.

Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Альгерон® совместно с лекарственными средствами, в метаболизме которых участвуют изоферменты CYP2C8/C9 или CYP2D6.

Учитывая свойство пэгинтерферона альфа ингибировать активность изофермента 1A2 цитохрома P450 и увеличивать AUC теофиллина (примерно на 25 %) при одновременном приеме препарата Альгерон® и теофиллина, необходимо контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке и проводить соответствующую коррекцию его дозы.

Терапия пэгинтерфероном альфа-2a в дозе 180 мкг в неделю ассоциировалась с увеличением средних уровней метаболитов метадона на 10-15 %. Хотя клиническое значение этого взаимодействия не определено, рекомендуется тщательно контролировать симптомы интоксикации метадоном во время лечения препаратом Альгерон®.

У больных ВИЧ, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), повышен риск развития лактатацидоза. Поэтому при добавлении комбинации Альгерон®+рибавирин к ВААРТ следует соблюдать осторожность.

Не выявлено взаимодействия между рибавирином и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ламивудин, зидовудин, ставудин). Ухудшение течения анемии, обусловленное приемом рибавирина, наблюдалось на фоне терапии ВИЧ с применением зидовудина. Совместное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется, так как приводит к повышенному риску развития анемии. Не рекомендуется комбинация диданозина и рибавирина. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат), что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической нейропатии, панкреатита, симптоматического лактатацидоза.

8 9 7 7 1

Результаты клинического исследования, в рамках которого изучали применение телбивудина (600 мг ежедневно) в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2а (180 мкг 1 раз в неделю подкожно), продемонстрировали повышенный риск развития периферической нейропатии при использовании данной комбинации. Механизм данного явления неизвестен. Кроме того, безопасность и эффективность телбивудина в комбинации с интерферонами альфа для лечения хронического гепатита В не были подтверждены. Совместное применение препарата Альгерон® и телбивудина противопоказано.

Особые указания

Эффективность и безопасность препарата Альгерон® в монотерапии или комбинации с рибавирином у лиц моложе 18 лет, а также у больных после трансплантации печени или других органов не установлены.

Альгерон® следует применять с осторожностью при таких заболеваниях, как хроническое обструктивное заболевание легких или сахарный диабет с тенденцией к развитию кетоацидоза. Необходимо также соблюдать осторожность у больных с нарушением свертываемости крови (например, при тромбофлебите, тромбоэмболии легочной артерий) или выраженной миелосупрессией.

Психическая сфера и центральная нервная система (ЦНС). Серьезные нарушения со стороны ЦНС, особенно депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида, наблюдались у некоторых пациентов на фоне терапии препаратами интерферона альфа, 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 психических расстройств или появлении суицидальных мыслей рекомендуется прекратить терапию препаратом Альгерон® и продолжить наблюдение за пациентом, в случае необходимости обеспечить консультацию психиатра.

У некоторых пациентов, обычно у пожилых, получавших интерферон альфа 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.

Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, в том числе в анамнезе. При необходимости назначения препарата Альгерон® пациентам с тяжелыми психическими нарушениями (в т. ч. пациентам, имеющим указания на такие нарушения в анамнезе) лечение может быть начато только после проведения тщательного индивидуального обследования и соответствующей терапии психического расстройства.

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, 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.

Сердечно-сосудистая система. Больные с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями (в т.ч. в анамнезе) должны находиться под постоянным наблюдением. У больных с заболеваниями сердца перед началом и во время лечения рекомендуется проводить ЭКГ (электрокардиографию). Аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются обычной терапии, но могут потребовать отмены препарата Альгерон®. Анемия, вызванная приемом рибавирина, может усугубить течение сердечно-сосудистых заболеваний. В случае ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний терапию следует прервать или отменить.

Повышенная чувствительность. В редких случаях терапия препаратами пэгинтерферона альфа осложнялась реакциями гиперчувствительности немедленного типа. При развитии анафилактических реакций, крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма препарат отменяют и незамедлительно назначают соответствующую терапию. Преходящая сыпь не требует отмены терапии.

Функция почек. Рекомендуется проводить исследование функции почек у всех пациентов до начала терапии препаратом Альгерон®. При КК менее 50 мл/мин комбинированная терапия препаратом Альгерон® и рибавирином не должна применяться. В случае повышения концентрации креатинина >0,177 ммоль/л в процессе проведения терапии введение препарата Альгерон® и прием рибавирина необходимо отменить.

У пациентов со сниженной функцией почек, а также в возрасте старше 50 лет при применении препарата Альгерон® в комбинации с рибавирином следует тщательно отслеживать их состояние в отношении возможного развития анемии.

Функция печени. При развитии печеночной недостаточности лечение препаратом Альгерон® и рибавирином отменяют.

Лихорадка. Лихорадка может наблюдаться в рамках гриппоподобного синдрома, который часто регистрируют при лечении интерферонами, тем не менее, необходимо исключить другие причины стойкой лихорадки.

Гидратация. Рекомендуется обеспечивать адекватную гидратацию больных, поскольку у некоторых пациентов при лечении пэгинтерфероном альфа-2b наблюдалась артериальная гипотензия, связанная с уменьшением объема жидкости в организме.

Заболевания легких. В редких случаях у больных, получавших интерферон альфа, в легких развивались инфильтраты неясной этиологии, пневмониты или пневмонии, в т.ч. с летальным исходом. При появлении лихорадки, кашля, одышки и других респираторных симптомов всем больным следует проводить рентгенографию грудной клетки. При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких или признаков нарушения функции легких следует установить более тщательное наблюдение за больными и, при необходимости, отменить Альгерон®. Немедленная отмена интерферона и назначение глюкокортикостероидов приводят к исчезновению нежелательных явлений со стороны легких.

Аутоиммунные нарушения. При лечении интерфероном альфа в отдельных случаях отмечали появление аутоантител. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний чаще возникают при лечении больных, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений. 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 Фогта-Коянаги-Харады. Данный синдром является гранулематозным воспалительным заболеванием, влияющим на орган зрения, орган слуха, мягкие мозговые оболочки и кожу. В случае подозрения на синдром Фогта-Коянаги-Харады следует прекратить антивирусную терапию и рассмотреть необходимость применения глюкокортикостероидов.

89771

Псориаз и саркоидоз. В связи с сообщениями об обострении течения псориаза или саркоидоза у пациентов, получавших терапию интерфероном альфа, применение препарата Альгерон® у пациентов с данными заболеваниями рекомендовано только в случаях, когда предполагаемая польза от лечения оправдывает потенциальный риск. При обострении псориаза или саркоидоза у пациентов, получающих терапию препаратом Альгерон®, должен быть рассмотрен вопрос об отмене препарата.

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

Изменения со стороны зубов и периодонта. У пациентов, получавших комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, отмечались патологические изменения со стороны зубов и околозубных тканей. Сухость во рту при длительной терапии может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациентам рекомендуется соблюдать гигиену полости рта и регулярно проходить осмотр у стоматолога.

Состояние щитовидной железы. Механизм влияния интерферона альфа на функцию щитовидной железы неизвестен. У больных хроническим гепатитом С, получавших интерферон альфа-2b, в 2,8 % случаев развивались гипотиреоз или гипертиреоз. Эти нарушения контролировали с помощью стандартной терапии. До начала лечения препаратом Альгерон® у больных следует определить сывороточные концентрации ТТГ и при выявлении нарушений функции щитовидной железы назначить стандартную терапию. Концентрацию ТТГ следует определять также при появлении симптомов нарушения функции щитовидной железы на фоне лечения интерфероном альфа. Лечение препаратом Альгерон® не следует проводить, если активность ТТГ на нормальном уровне поддерживать не удается.

Лабораторные исследования. До начала лечения препаратом Альгерон® необходимо провести стандартные клинические и биохимические анализы крови. Также их рекомендуется проводить во время терапии каждые 2 недели (клинический анализ крови) и каждые 4 недели (биохимический анализ крови). Альгерон® можно применять при следующих лабораторных показателях: гемоглобин ≥120 г/л (женщины) и ≥130 г/л (мужчины), число тромбоцитов >90x10^9/л, абсолютное число нейтрофилов – >1,5x10^9/л, концентрации ТТГ и тироксина в пределах нормы или функция щитовидной железы медикаментозно контролируется.

При выраженной гипертриглицеридемии, прежде чем корректировать дозу препарата Альгерон®, необходимо назначить диету или медикаментозную терапию с учетом концентрации триглицеридов в сыворотке крови натощак. После отмены препарата гипертриглицеридемия быстро исчезает.

Терапия интерфероном альфа может сопровождаться развитием язвенного и геморрагического и/или ишемического колита в течение 12 недель с момента начала терапии. Абдоминальные боли, наличие крови в кале, лихорадка – типичные симптомы манифестации колита. При появлении соответствующих жалоб Альгерон® должен быть немедленно отменен. Восстановление обычно наступает через 1-3 недели после отмены препарата.

При лечении пэгинтерфероном альфа-2а в комбинации с рибавирином отмечались случаи развития панкреатита, иногда фатального. При развитии симптомов панкреатита терапию препаратом Альгерон® и рибавирином следует отменить.

При приеме препаратов интерферона альфа описаны серьезные инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), иногда фатальные. Некоторые из них сопровождались развитием нейтропении. При возникновении тяжелых инфекционных осложнений следует отменить терапию и назначить соответствующее лечение.

Ко-инфекция ВИЧ/хронический гепатит С. Перед началом лечения следует внимательно ознакомиться с возможными побочными эффектами антиретровирусных препаратов, которые пациент будет принимать совместно с препаратами для терапии хронического гепатита С. У пациентов, одновременно получавших ставудин и интерферон с или без рибавирина, частота возникновения панкреатита и/или лактатацидоза составила 3%.

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С, ВААРТ, могут находиться в группе риска в отношении развития лактатацидоза. Поэтому следует соблюдать осторожность при добавлении препарата Альгерон® и рибавирина к ВААРТ (см. инструкцию по медицинскому применению рибавирина).

Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения анемии. Необходим тщательный мониторинг на предмет выявления признаков и симптомов печеночной декомпенсации (включая асцит, энцефалопатию, кровотечение из варикозно расширенных вен, нарушение синтетической функции печени; показатель ≥7 баллов по шкале Чайлд-Пью) у пациентов с ко-инфекцией. Показатель по шкале Чайлд-Пью не всегда достоверно отражает наличие печеночной декомпенсации и может изменяться под влиянием таких факторов, как повышенная концентрация непрямого (свободного) билирубина в крови, гипоальбуминемия вследствие медикаментозной терапии. При развитии печеночной декомпенсации терапию препаратом Альгерон® следует немедленно отменить.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Альгерон® пациентам с низким уровнем CD4+ лимфоцитов. Недостаточно данных об эффективности и безопасности применения препаратов пегилированных интерферонов альфа у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

Пересадка органов. Эффективность и безопасность применения препарата Альгерон® (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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При проведении лечения возможно появление слабости, головокружения, сонливости, спутанности сознания. При возникновении данных явлений следует отказаться от вождения автомобиля или работы с машинами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 200 мкг/мл.

По 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 или 1,0 мл в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла.

По 1 шприцу в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1,0 мл во флаконы из бесцветного нейтрального стекла, укупоренные пробками с тефлоновым покрытием, обжатые алюминиевыми колпачками.

89771

По 1 или 4 флакона в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности
2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения
При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
ЗАО «БИОКАД»
Россия, 198515, Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, литер А.
Произведено:
ЗАО «БИОКАД»
Россия, 143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее;
телефон: (495) 992-66-28; факс: (495) 992-82-98; e-mail: biocad@biocad.ru.

Вице-президент
по разработкам и исследованиям
ЗАО «БИОКАД» Иванов Р.А.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ ОГРН 1025002867156 БИОКАД Для документов РОССИЯ

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГБУ ЦМЭСМП