МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛЬГЕРОН®

МИНЗДРАВ РОССИИ
160622
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АЛЬГЕРОН®

Международное непатентованное наименование: 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 – 0,115 мг, уксусная кислота ледяная – до pH 5,0, маннитол – 54,47 мг, L-метионин – 0,2 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0,005 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Описание:

Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: цитокин.

Код АТХ: L03AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цепэгинтерферон альфа-2b образуется путем присоединения к молекуле интерферона альфа-2b полимерной структуры – полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа. 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

146440

обусловлен связыванием его со специфическими клеточными рецепторами, что в свою очередь запускает сложный механизм последовательных внутриклеточных реакций, включающих индукцию определенных ферментов (протеинкиназа R, 2'-5'-олигоаденилат-синтетаза 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 цепэгинтерферона альфа-2b при однократном введении добровольцам отмечалось дозозависимое увеличение сывороточной концентрации неоптерина, максимальный прирост которой достигался через 48 часов. При введении цепэгинтерферона альфа-2b 1 раз в неделю в дозе 1,5 мкг/кг сывороточная концентрация неоптерина у пациентов с хроническим гепатитом С поддерживалась на постоянно высоком уровне. Так же как немодифицированный интерферон альфа-2b, цепэгинтерферона альфа-2b 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 цепэгинтерферона альфа-2b происходило в течение >153 ч (6,5 дней). При изучении фармакокинетики цепэгинтерферона альфа-2b 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 пациентов с нарушенной функцией почек

Пациентам, у которых клиренс креатинина (КК) составляет менее 50 мл/мин, комбинированная терапия препаратом АЛЬГЕРОН® и рибавирином противопоказана.

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

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с компенсированным циррозом печени фармакокинетические характеристики такие же, как у пациентов без цирроза. Поскольку применение препарата АЛЬГЕРОН® противопоказано у моноинфицированных пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен) и у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С с циррозом печени с наличием печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью ≥6), фармакокинетика препарата у таких пациентов не изучалась.

Фармакокинетика у пожилых людей

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 интерферону, полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к рибавирину или любому другому компоненту препарата.
- Декомпенсированный цирроз печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен).
- Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у пациентов 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 грудного вскармливания.
- 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

- 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).
- Угнетение костномозгового кроветворения (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+ лимфоци-

тов менее 200 клеток/мкл или менее 100 клеток/мкл при уровне РНК ВИЧ более 5000 копий/мл.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Следует соблюдать особенные меры предосторожности для предотвращения беременности у женщин, получающих комбинированную терапию препаратом АЛЬГЕРОН® 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

Применение препарата АЛЬГЕРОН® при беременности противопоказано.

Тератогенные эффекты препарата АЛЬГЕРОН® не изучались. При лечении препаратом АЛЬГЕРОН® женщинам детородного возраста следует применять эффективные методы контрацепции.

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.

Комбинация препарата АЛЬГЕРОН® 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.

Период грудного вскармливания

Применение препарата АЛЬГЕРОН® в период грудного вскармливания противопоказано.

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

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 пациентов с 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®
40 кг	60 мкг	0,3 мл
41-46 кг	70 мкг	0,35 мл
47-53 кг	80 мкг	0,4 мл
54-60 кг	90 мкг	0,45 мл
61-66 кг	100 мкг	0,5 мл
67-73 кг	110 мкг	0,55 мл
74-80 кг	120 мкг	0,6 мл
81-86 кг	130 мкг	0,65 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
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 с препаратом АЛЬГЕРОН® предназначен только для однократного применения. Не следует смешивать раствор, содержащийся в шприце, 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 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 подождите еще несколько минут до тех пор, пока конденсат не испарится.

4. Перед использованием следует осмотреть раствор в шприце. При наличии взвешенных частиц или изменении цвета раствора или повреждении шприца препарат АЛЬГЕРОН® не следует применять. Если появилась пена, что бывает, когда шприц 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).

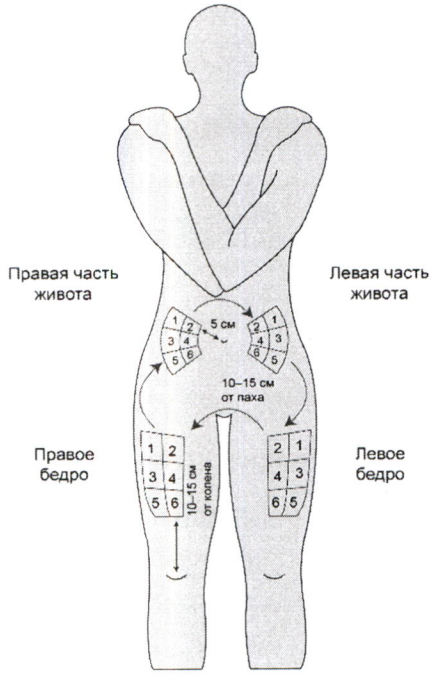


Рис.1 Схема расположения мест инъекций.

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.

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

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, для повторного использования.

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.

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).

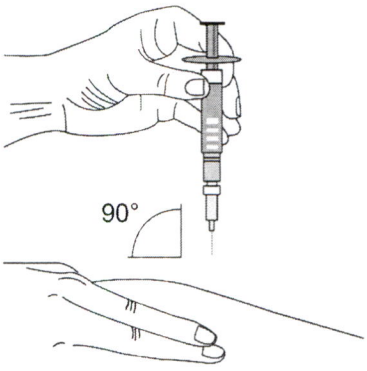


Рис. 2

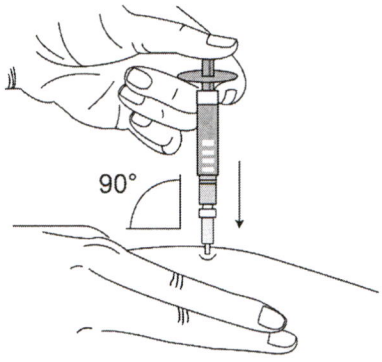


Рис.3

10. Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх.

11. Использованные шприцы 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 % пациентов 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 пациентов 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.

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. Препарат противопоказан для

применения у детей младше 18 лет.

Нарушения со стороны печени. При компенсированном циррозе печени коррекции доз препарата АЛЬГЕРОН® не требуется. При декомпенсированном циррозе печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен) применение препарата противопоказано. 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 противопоказана. 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

Лабораторные показатели	Снижение дозы рибавирина до 600 мг в сутки**	Снижение дозы препарата АЛЬГЕРОН®	Прекращение введения препарата АЛЬГЕРОН® и приема рибавирина
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 снизить дозу препарата АЛЬГЕРОН® до половины терапевтической и рибавирина до 600 мг в сутки и постоянно использовать сниженную дозу.

Если уровень гемоглобина у пациентов 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).

Особые указания для пациентов

При необходимости допустимо однократное хранение пациентами невскрытого шприца в защищенном от света месте не более 30 суток при температуре не выше 25 °С. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке.

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.

Ниже приведены сведения о нежелательных реакциях в соответствии с терминологией MedDRA.

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).

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата АЛЬГЕРОН®

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Лейкопения*, анемия*, нейтропения*, тромбоцитопения*, повышение СОЭ (скорости оседания эритроцитов), лимфоцитоз, моноцитоз
Часто	Лимфопения, лимфаденопатия, эозинофилез, моноцитопения
Нечасто	Пойкилоцитоз
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Тахикардия, боли в области сердца
Нечасто	Аритмия
Нарушения со стороны уха и лабиринтные нарушения	
Часто	Шум в ушах
Эндокринные нарушения	
Часто	Гипотиреоз
Нечасто	Тиреотоксикоз, тиреоидит
Нарушения со стороны глаз	
Часто	Блефарит, конъюнктивит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Диарея, тошнота
Часто	Боли в животе, сухость во рту, рвота, изжога, изменение вкуса, стоматит, гингивит, ангулярный стоматит.
Нечасто	Эрозивный гастрит, панкреатит, хейлит, глоссит
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Очень часто	Воспаление и зуд в месте введения, лихорадка, гриппоподобный синдром, астения, повышенная утомляемость
Часто	Боль, инфильтрат, жажда, обморок
Гепатобилиарные нарушения	

Нечасто	Холецистит
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	Поллиноз
Инфекции и инвазии	
Часто	Острые респираторные вирусные инфекции, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.
Лабораторные отклонения	
Очень часто	Гипербилирубинемия, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ).
Часто	Снижение концентрации ТТГ
Частота не установлена	Повышение активности АЛТ, АСТ.
Нарушения обмена веществ и питания	
Очень часто	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипогликемия, гипергликемия, снижение массы тела.
Часто	Снижение аппетита, гипохолестеринемия
Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани	
Очень часто	Боли в суставах, мышечные боли
Часто	Оссалгии
Нечасто	Периостит
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Парестезии.
Нечасто	Мышечная слабость, нарушение координации движений, спутанность речи
Психические нарушения	
Очень часто	Раздражительность, эмоциональная лабильность, депрессия
Часто	Нарушения сна, расстройства памяти и внимания, тревожность, беспокойство
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	
Часто	Нарушение показателей мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	
Часто	Дисменорея

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостенья	
Очень часто	Сухой кашель
Часто	Ринит, заложенность носа, першение, боль в горле, одышка, пневмония
Нечасто	Бронхообструктивный синдром, тонзиллит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алопеция, сухость и шелушение кожи, кожный зуд, сыпь
Часто	Повышенная потливость, фурункулез
Нечасто	Эритема, розацеа
Сосудистые нарушения	
Часто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, носовое кровотечение

*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 % пациентов. 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 % пациентов.

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:

1. *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:*

Часто: меноррагия.

2. Общие расстройства и реакции в месте введения:

Часто: цианоз в месте введения, точечное кровоизлияние в месте введения, фурункул в месте введения.

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

Ниже представлены нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С, получавших терапию препаратом АЛЬГЕРОН® в комбинации с рибавирином, и отсутствовавшие у пациентов с моноинфекцией при применении препарата АЛЬГЕРОН®.

Таблица 5. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С, получавших терапию препаратом АЛЬГЕРОН® в комбинации с рибавирином, и отсутствовавшие у пациентов с моноинфекцией при применении препарата АЛЬГЕРОН®

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Снижение числа CD4+ лимфоцитов, лимфопения
Часто	Нейтрофилез, лейкоцитоз, тромбоцитоз
Нарушения со стороны уха и лабиринтные нарушения	
Часто	Боль в ухе
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Зубная боль
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Часто	Боль в спине
Гепатобилиарные нарушения	
Часто	Желтушность кожи
Лабораторные отклонения	
Очень часто	Повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение уровня креатинина, гипераль буминемия
Часто	Снижение уровня креатинина
Психические нарушения	
Часто	Заторможенность, апатия, галлюцинации, гипомания

Нежелательные реакции по данным клинических исследований и в пострегистрационный период у взрослых пациентов, получавших как монотерапию, так и комбинированную с рибавирином терапию препаратом пэгинтерферона альфа-2b.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением, наблюдавшимися в клинических исследованиях при применении пэгинтерферона альфа-2b 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

пэгинтерферона альфа-2b, 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 пэгинтерферона альфа-2b. Эти реакции перечислены в таблице 6 в соответствии с системно-органными классами и частотой (очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <l/10), нечасто (≥1/1000 и <l/100), редко (≥1/10000 и <l/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 6. Нежелательные реакции, сообщенные в клинических исследованиях и пострегистрационный период, у взрослых пациентов, получавших как монотерапию, так и комбинированную с рибавирином терапию пэгинтерферона альфа-2b

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
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
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, легочная артериальная гипертензия**
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
Очень редко	Язвенный колит
Неизвестно	Пигментация языка
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 пэгинтерферона альфа-2b, при проведении клинических исследований.

**Подтвержденный классовый эффект для препаратов интерферона. Смотри ниже «легочная артериальная гипертензия».

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 пэгинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином (3 степень по классификации ВОЗ – 21 % (39 из 186 пациентов), 4 степень – 7% (13 из 186)).

В клинических исследованиях примерно у 1,2% пациентов, получавших интерферон альфа-2b или пэгинтерферона альфа-2b 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.

О случаях легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при применении препаратов

интерферона альфа в основном сообщалось у пациентов с наличием факторов риска развития ЛАГ (таких как портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, цирроз). Несмотря на то, что о случаях развития ЛАГ сообщалось на разных этапах лечения, преимущественно нежелательная реакция развивалась через несколько месяцев после начала 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)).Указанные в данном разделе нежелательные реакции также могут наблюдаться при применении препарата АЛЬГЕРОН®.

Хронический гепатит С с коинфекцией ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С, получавших пэгинтерферона альфа-2b 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 (139/0), 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

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 пэгинтерфероном альфа-2b 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 наблюдалось у 4% (8/194) пациентов, получавших препарат пэгинтерферона альфа-2b 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 пэгинтерфероном альфа-2b 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 пэгинтерферона альфа-2b 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).

Указанные в данном разделе нежелательные реакции также могут наблюдаться при применении препарата АЛЬГЕРОН® у пациентов с хроническим гепатитом С и коинфекцией ВИЧ.

Передозировка

В клинических исследованиях препарата АЛЬГЕРОН® при использовании дозы 2 мкг/кг, по сравнению с рекомендованной – 1,5 мкг/кг, чаще требовалось корректировать вводимые дозы вследствие дозозависимых нежелательных явлений.

Специфический антидот отсутствует. В случае передозировки рекомендовано симптоматическое лечение и тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 пэгинтерферона альфа-2b и телбивудина противопоказано.

Метадон

У пациентов с хроническим гепатитом С, получающих постоянную поддерживающую терапию метадоном и не леченных пэгинтерфероном альфа-2b, терапия пегилированным интерфероном альфа-2b 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 пациентов, получающих высокую дозу метадона, следует тщательно оценить риск удлинения интервала QT.

Влияние пэгинтерферона альфа-2b на совместно назначенные препараты

Потенциальное взаимодействие пэгинтерферона альфа-2b с субстратами метаболических ферментов изучали при многократном применении в трех исследованиях клинической фармакологии. В этих исследованиях было изучено действие пэгинтерферона альфа-2b 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 6). Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между пэгинтерфероном альфа-2 b и толбутамидом, мидазоламом и 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 алфа-2b с кофеином и дезипрамином незначительно увеличивается экспозиция кофеина и дезипрамина. Маловероятно, что уменьшение активности цитохрома Р450 клинически значимо при совместном применении препаратов пэгинтерферона альфа-2b с препаратами, метаболизирующимися посредством изоферментов CYP1A2 и CYP2D6, за исключением препаратов с узким окном терапевтического действия (см. таблицу 8).

Таблица 7. Влияние пэгинтерферона альфа-2b на совместно применяемые препараты.

Совместно применяемый препарат	**Доза пэгинтерферона альфа-2b**	**Исследуемая популяция**	**Значение среднего геометрического (значение с/без пэгинтерферона 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	Здоровые	1,36 (1,25;	1,16 (1,10;

	(2 недели)	добровольцы (n=13)	1,49)	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 (n=24)	0,90* (0,81; 1,00)	Не применимо
	3 мкг/кг/неделя (2 недели)	Здоровые добровольцы (n=13)	0,95 (0,80; 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 CYP3F4)	1,5 мкг/кг/неделя (4 недели)	Пациенты с хроническим гепатитом С (n=22)	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=22)	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 8. Меры предосторожности при совместном применении (препарат АЛЬГЕРОН® следует применять с осторожностью при совместном приеме с нижеуказанными препаратами).

Препарат	Признаки, симптомы и лечение	Механизм и факторы риска
Теофиллин	Совместное применение теофиллина с препаратами пегилированного интерферона альфа-2b может увеличивать концентрацию теофиллина в крови. Рекомендуется тщательный контроль при совместном применении препарата АЛЬГЕРОН® и теофиллина. При совместном применении необходимо также руководствоваться инструкцией по медицинскому применению теофиллина.	Метаболизм теофиллина снижается в результате ингибирования изофермента CYP1A2 препаратами пегилированного интерферона альфа-2b.
Тиоридазин	Совместное применение тиоридазина с препаратом АЛЬГЕРОН® может увеличивать концентрацию тиоридазина в крови. Рекомендуется тщательный контроль при совместном применении препарата АЛЬГЕРОН® и тиоридазина. При совместном применении необходимо также руководствоваться инструкцией по медицинскому применению тиоридазина.	Метаболизм тиоридазина снижается в результате ингибирования изофермента CYP2D6 препаратами пегилированного интерферона альфа-2b.
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 АЛЬГЕРОН®.	Метаболизм других препаратов в печени может снижаться.
Зидовудин	При совместном применении с другими препаратами	Механизм действия неизвестен, однако считается, что

	интерферона супрессивное действие на функцию костного мозга может быть усилено, в результате чего может произойти снижение числа клеток крови, например, лейкоцитов.	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

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

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

Препарат 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 пациентов с нарушением свертываемости крови (например, при тромбофлебите, тромбоэмболии легочной артерии) 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. Пациенты с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями (в т.ч. в анамнезе) должны находиться под постоянным наблюдением. У пациентов 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 противопоказана. 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. Комбинированная терапия препаратом АЛЬГЕРОН® и рибавирином противопоказана пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен).

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 пациентов, 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 пациентов, 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 пациентам следует проводить рентгенографию грудной клетки. При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких или признаков нарушения функции легких следует установить более тщательное наблюдение за пациентами 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 пациентов, 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.

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 пациентов 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 пациентов 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 ≥100 г/л, 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.

Препарат АЛЬГЕРОН® следует применять с осторожностью при следующих значениях лабораторных показателей: абсолютное число нейтрофилов – <1,5x10^9/л, число тромбоцитов <90x10^9/л, гемоглобин < 100 г/л.

Применение препарата АЛЬГЕРОН® противопоказано при следующих значениях лабораторных показателей: абсолютное число нейтрофилов – <0,5x10^9/л, число тромбоцитов <25x10^9/л, гемоглобин <85 г/л.

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 1,0 мл препарата в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутилкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень, и поршнем. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок 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

Хранить при температуре от 2 до 8°С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Производитель

ЗАО «БИОКАД», Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, с. Петрово-Дальнее, ул. Промышленная, д. 5, к. 1 .

ЗАО «БИОКАД», Россия, г. Санкт-Петербург, внутригородское муниципальное образование Санкт-Петербурга п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1 .

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34; e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Руководитель направления регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ Чуракова Н.В.
ЗАО «БИОКАД» «____»_____20___г.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО * г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ * ОГРН 1025002867196 * "БИОКАД" для документов * РОССИЯ *

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 1 2
ФГБУ НЦЭСМП

146440