ЛП-№(001104)-(РГ-RU) от 15.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Биннoферон альфа, 1 млн МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 3 млн МЕ/0,9 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 5 млн МЕ/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 6 млн МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 10 млн МЕ/1,0 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 12 млн МЕ/0,6 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Биннoферон альфа, 18 млн МЕ/0,9 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный.

Биннoферон альфа, 1 млн МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 7,0 мкг (1 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Биннoферон альфа, 3 млн МЕ/0,9 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц или 1 ампула содержит 21,0 мкг (3 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Биннoферон альфа, 5 млн МЕ/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 36,0 мкг (5 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Биннoферон альфа, 6 млн МЕ/0,3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 43,0 мкг (6 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Биннoферон альфа, 10 млн МЕ/1,0 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 72,0 мкг (10 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Биннoферон альфа, 12 млн МЕ/0,6 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 86,0 мкг (12 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Биннoферон альфа, 18 млн МЕ/0,9 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

1 шприц содержит 129,0 мкг (18 млн МЕ) интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

* Получено с использованием бактериальных клеток (*Escherichia coli*) по технологии рекомбинантной ДНК.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хронический гепатит В

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

Хронический гепатит С

Монотерапия или в комбинации с рибавирином

Взрослые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лечение пациентов с хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С (ВГС).

Терапия препаратом интерферона альфа-2b по данному показанию наиболее эффективна в комбинации с рибавирином.

Только в комбинации с рибавирином:

Дети

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

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

При принятии решения о необходимости лечения детей важно учитывать, что комбинированная терапия может вызывать задержку роста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от конкретного случая (см. раздел 4.4.).

Волосатоклеточный лейкоз

Лечение волосатоклеточного лейкоза у взрослых в виде монотерапии.

Хронический миелолейкоз

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

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

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

Множественная миелома

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

Поддерживающая терапия удлиняет фазу плато, однако влияние препарата интерферона альфа-2b на общую выживаемость окончательно не установлено.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Фолликулярная лимфома (неходжкинская лимфома)

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

Эффективность терапии препаратами интерферона альфа-2b у пациентов с фолликулярными неходжкинскими лимфомами с низкой опухолевой нагрузкой не была установлена.

Метастатический рак почки

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

Карциноидные опухоли

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

Злокачественная меланома

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение назначает врач, имеющий опыт лечения соответствующего заболевания.

Режим дозирования

Хронический гепатит В

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Рекомендации по коррекции дозы

Дозу препарата следует уменьшить на 50 % при развитии нарушений со стороны системы кроветворения (лейкоциты менее 1500/мм^3, гранулоциты менее 1000/мм^3 у детей и менее 750/мм^3 у взрослых, тромбоциты менее 100000/мм^3 у детей и менее 50000/мм^3 у взрослых).

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

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

Хронический гепатит С

Взрослые

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

Дети от 3 до 18 лет

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

Лечение пациентов с рецидивом (взрослые)

Интерферон альфа-2b применяют только в комбинации с рибавирином. На основании результатов клинических исследований, проводившихся в течение 6 месяцев, рекомендуемая продолжительность комбинированного лечения с рибавирином составляет 6 месяцев.

Лечение пациентов, ранее не получавших терапии (взрослые)

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

Применение в комбинации с рибавирином

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

У пациентов с генотипом 1 вируса и высоким содержанием РНК вируса (по результатам исследования, проведенного до начала терапии), у которых к концу первых 6 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

терапии в сыворотке крови не определяется РНК ВГС, лечение продолжают еще 6 месяцев (т. е. в общей сложности 12 месяцев). При принятии решения о проведении комбинированной терапии в течение 12 месяцев следует также принимать во внимание другие отрицательные прогностические факторы: возраст старше 40 лет, мужской пол, прогрессирующий фиброз.

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

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

Монотерапия препаратом Бинноферон альфа

Оптимальная продолжительность курса монотерапии препаратом Бинноферон альфа до конца не установлена, рекомендуемая продолжительность составляет от 12 до 18 месяцев. Бинноферон альфа рекомендуют применять в течение, по крайней мере, 3–4 месяцев, после этого следует провести определение РНК ВГС. Затем лечение продолжают только в том случае, если РНК ВГС не выявлена.

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

Эффективность и безопасность применения препарата интерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином изучали у детей, ранее не получавших терапию по поводу хронического гепатита С.

Продолжительность лечения у детей

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Взрослые с ко-инфекцией ВГС/ВГВ

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

Волосатоклеточный лейкоз

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

Хронический миелолейкоз

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

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

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

Множественная миелома

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

Фолликулярная лимфома

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Метастатический рак почки

Монотерапия

Бинноферон альфа назначается подкожно в дозе 3-6-9 млн МЕ (с эскалацией дозы) 3 раза в неделю до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Карциноидные опухоли

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

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

Злокачественная меланома

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

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

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

Способ применения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Препарат следует вводить с соблюдением надлежащих правил асептики. Не следует вводить препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы, в места с уплотнением или повреждением, в участки с чувствительной кожей, покраснением.

Препарат Бинноферон альфа и другие препараты, предназначенные для подкожного введения, предпочтительно вводить в разные анатомические области.

Правила приготовления, введения и хранения растворов

Перед введением необходимо визуально убедиться в отсутствии видимых частиц и изменении цвета раствора. Раствор должен быть бесцветным и прозрачным. При наличии видимых механических включений или изменений прозрачности препарат нельзя использовать и необходимо утилизировать в установленном порядке. Содержимое шприца или ампулы используют для лечения только одного пациента.

Бинноферон альфа в шприцах или ампулах можно использовать для внутривенного или подкожного введения. Для подкожного введения препарат следует достать из холодильника за 30 мин до проведения инъекции, чтобы раствор нагрелся до комнатной температуры (до 25 °С).

Препарат, выпускаемый в ампулах, предназначен только для однократного применения. Вскрывают ампулу по точке излома. Вскрытые ампулы хранению не подлежат.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Инфузию следует проводить немедленно после приготовления раствора.

Для извлечения препарата из ампулы и его последующего приготовления и введения необходимы шприц и две иглы: игла для переноса, инъекционная игла, которые отвечают следующим критериям:

- шприц прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный, одноразовый инъекционный;
- игла для переноса – стерильная безлатексная, апирогенная, одноразовая игла из нержавеющей стали;
- инъекционная игла – стерильная безлатексная, апирогенная, одноразовая игла из нержавеющей стали.

Запрещается проводить инъекцию той же иглой, которой проводился забор раствора из ампулы.

Для измерения требуемой дозы препарата можно использовать шприц любого объема; при этом конечная концентрация интерферона альфа-2b в растворе натрия хлорида должна быть не менее 0,3 млн МЕ/мл. Соответствующую дозу препарата добавляют к 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в мешок из поливинилхлорида (ПВХ) или в стеклянный флакон

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

для инфузий и вводят внутривенно (в/в) капельно в течение 20 мин. Недопустимо одновременное введение других препаратов с препаратом Бинноферон альфа.

Применение других растворителей недопустимо.

Использованные шприцы утилизируют в соответствии с локальными требованиями. После вскрытия упаковки препарат рекомендуется использовать в течение 4 недель при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к интерферону альфа-2b или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы (в т. ч. сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые аритмии).
- Выраженные нарушения функции печени или почек, в т. ч. вызванные метастазами.
- Эпилепсия и другие нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС).
- Хронический гепатит с циррозом печени в стадии декомпенсации.
- Хронический гепатит у пациентов, получавших или получающих иммуносупрессанты (за исключением кратковременного курса терапии глюкокортикостероидами).
- Аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание в анамнезе, применение иммуносупрессантов после трансплантации.
- Заболевание щитовидной железы в случае, если оно не контролируется соответствующей терапией.
- Одновременное применение с телбивудином.
- Психические заболевания и расстройства у детей, в частности тяжелая депрессия, мысли о самоубийстве, попытка самоубийства.
- Клиренс креатинина ниже 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Беременность у женщины – партнерши мужчины, которому предполагается лечение препаратом Бинноферон альфа в комбинации с рибавирином.
- Детский возраст до 1 года (хронический гепатит В); до 3 лет (хронический гепатит С); до 18 лет (по остальным показаниям).
- При назначении препарата Бинноферон альфа в комбинации с рибавирином следует также учитывать противопоказания, указанные в инструкции по применению рибавирина.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Выраженная депрессия, суицидальные мысли и попытки, в т. ч. по данным анамнеза (только для взрослых).
- Декомпенсированные заболевания легких (в т. ч. хроническая обструктивная болезнь легких).
- Сахарный диабет, склонный к кетоацидозу.
- Гиперкоагуляция.
- Выраженная миелосупрессия.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аритмии).
- Заболевание щитовидной железы, если оно контролируется соответствующей терапией.
- Псориаз и саркоидоз.
- Репродуктивный возраст у мужчин и женщин (см. раздел 4.6.).
- Пересадка почки и печени.
- Сопутствующая химиотерапия.

Особые указания

Нарушения психики и нарушения со стороны центральной нервной системы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

продолжить наблюдение за пациентом, в случае необходимости обеспечить консультацию психиатра.

Пациенты с серьезными психическими нарушениями, в том числе в анамнезе

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

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

Пациенты, употребляющие наркотические вещества

У пациентов с ВГС, которые употребляют наркотические вещества (алкоголь, марихуана и пр.), риск развития нарушений психики (или ухудшения текущих) повышается при терапии интерфероном альфа. Если у таких пациентов терапия с использованием интерферона альфа необходима, то перед началом терапии следует тщательно оценить наличие сопутствующих психических заболеваний и риск употребления наркотических веществ и провести адекватную терапию. При необходимости специалист в области психических заболеваний или наркомании должен проводить обследование, терапию и наблюдение за такими пациентами. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами во время и после завершения терапии интерфероном. Рекомендуется раннее вмешательство с целью предупреждения повторного возникновения или развития психических нарушений и употребления наркотиков.

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

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

Оценка соотношения польза/риск у детей в каждом случае

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, которая у некоторых пациентов привела к уменьшению итогового роста во взрослом возрасте.

Следует оценить риск с учетом особенностей течения заболевания у ребенка, таких как признаки прогрессирования заболевания (особенно фиброз), наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогрессирование заболевания (например ко-инфекция ВИЧ), а также факторы, влияющие на прогноз, ответ на терапию (генотип ВГС, вирусная нагрузка). По возможности лечение ребенка следует начинать после пубертатного скачка роста, чтобы уменьшить риск задержки роста. Нет данных о долгосрочном влиянии на половое созревание.

Реакции гиперчувствительности

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

Ухудшение показателей свертываемости крови и нарушение функции печени

При развитии тяжелых и среднетяжелых побочных эффектов может потребоваться коррекция режима дозирования или в некоторых случаях прекращение терапии. У пациентов с хроническим гепатитом следует прекратить применение препарата Бинноферон альфа при ухудшении показателей свертываемости крови (увеличение длительности), которые могут указывать на повреждение печени.

При применении препарата Бинноферон альфа у пациентов с циррозом печени риск развития декомпенсации функции печени и летального исхода увеличивается.

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

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

Артериальная гипотензия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Необходимость адекватной гидратации

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

Лихорадка

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

Пациенты с тяжелыми заболеваниями

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

Легочные заболевания

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

Нежелательные явления со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения (включая кровотечения, ватоподобные пятна, серозную отслойку сетчатки, окклюзию вен и артерий) сообщаются в редких случаях после терапии интерферонами альфа. Всем пациентам необходимо провести

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

офтальмологическое обследование до начала терапии. Каждому пациенту, получающему терапию препаратом Бинноферон альфа, следует провести офтальмологическое обследование в случае появления жалоб на изменение остроты или поля зрения, либо другие офтальмологические симптомы. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения сетчатки, например сахарным диабетом или артериальной гипертензией, рекомендуется во время терапии препаратом Бинноферон альфа регулярно проходить офтальмологический осмотр. При появлении или усугублении расстройств зрения следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом Бинноферон альфа.

Нарушение сознания, кома, энцефалопатия

У некоторых пациентов, особенно пожилых, получавших препарат в высоких дозах, наблюдались нарушение сознания, кома, включая случаи развития энцефалопатии. Хотя эти эффекты, как правило, обратимы, у некоторых пациентов для их прекращения требуется до 3 недель. Очень редко при применении препарата интерферона альфа-2b в высоких дозах у пациентов развивались судороги. В случае неэффективности снижения дозы и/или лекарственной коррекции этих нарушений следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Бинноферон альфа.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Гипертриглицеридемия

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

Псориаз и саркоидоз

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пересадка почки и печени

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

Аутоантитела и аутоиммунные заболевания

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

Одновременное проведение химиотерапии

Применение препарата Бинноферон альфа в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, тенипозид, циклофосфамид, доксорубицин) повышает риск развития токсических эффектов (способствует усилению их тяжести и увеличению продолжительности), которые могут угрожать жизни или привести к летальному исходу (вследствие повышенной токсичности при совместном применении препаратов). Наиболее частыми токсическими эффектами, которые могут угрожать жизни или приводят к летальному исходу, являются мукозиты, диарея, нейтропения, нарушения функции почек и электролитного баланса. Учитывая риск и тяжесть токсических эффектов, необходимо тщательно подбирать дозы препарата Бинноферон альфа и химиотерапевтических препаратов. Одновременное применение с гидроксимочевиной может увеличивать частоту и тяжесть васкулита кожи.

Пациенты с хроническим гепатитом С

Комбинированная терапия с рибавирином

При применении интерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином следует руководствоваться также инструкцией по применению рибавирина.

В клинических исследованиях всем пациентам перед началом терапии препаратом интерферона альфа-2b проводили биопсию печени. Однако в определенных случаях (у пациентов с генотипами 2 и 3 вируса гепатита) лечение может быть начато без гистологического подтверждения диагноза. При решении вопроса о необходимости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

предварительного проведения биопсии следует руководствоваться существующими стандартами лечения таких пациентов.

Монотерапия

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

Дополнительный мониторинг щитовидной железы у детей

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

Сочетанное инфицирование ВГС и ВИЧ

У пациентов, инфицированных одновременно ВГС и ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), может быть повышен риск развития молочнокислого ацидоза. В связи с этим при применении препарата Бинноферон альфа и рибавирина в дополнение к ВААРТ следует проявлять повышенную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

осторожность. У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Биннoферон альфа, рибавирином и зидовудином повышен риск развития анемии.

При наличии сформированного цирроза риск декомпенсации функции печени и смерти у пациентов, инфицированных одновременно ВГС и ВИЧ, и получающих ВААРТ, повышен. Применение интерферонов альфа-2b (без рибавирина или в комбинации с рибавирином) в дополнение к проводимой терапии у данной группы пациентов может увеличить этот риск.

Ко-инфекция ВГС/ВГВ

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

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

Нарушения со стороны зубов и периодонта

Нарушения со стороны зубов и периодонта, которые могут привести к потере зубов, сообщались у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом интерферона альфа-2b и рибавирином. Сухость рта может привести к повреждению зубов и слизистой оболочки рта во время длительной комбинированной терапии препаратом интерферона альфа-2b и рибавирином. Пациентам следует 2 раза в день тщательно чистить зубы и проходить регулярный стоматологический осмотр. У некоторых пациентов возможно появление рвоты. В случае ее появления пациентам следует тщательно прополоскать рот.

Данные лабораторных исследований

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

Во время терапии пациентов с гепатитом В или С рекомендуется следующая схема проведения контроля лабораторных показателей: 1, 2, 4, 8, 12, 16 недели и затем через месяц на протяжении терапии. При повышении активности АЛТ в 2 и более раз от исходного значения лечение препаратом Биннoферон альфа можно продолжать при условии отсутствия признаков печеночной недостаточности. При этом определение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

протромбинового времени, активности АЛТ, ЩФ, концентрации альбумина и билирубина следует проводить через каждые 2 недели.

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

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

Дополнительная информация о вспомогательных веществах

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует с осторожностью применять препарат Бинноферон альфа одновременно с опиоидными анальгетиками, снотворными и седативными средствами.

Взаимодействие между препаратами интерферона альфа-2b и другими лекарственными препаратами до конца не изучено. Следует с осторожностью применять препарат Бинноферон альфа с препаратами, потенциально оказывающими миелосупрессивный эффект.

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

У пациентов, получающих терапию интерфероном альфа, в редких случаях наблюдались легочные инфильтраты, пневмониты и пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом) неясной этиологии. Подобные симптомы чаще наблюдались на фоне одновременного применения с «шосаикото» – средствами китайской народной медицины растительного происхождения (см. раздел 4.4.).

Применение препарата интерферона альфа-2b в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, тенипозид, циклофосфамид, доксорубицин) повышает риск развития токсических эффектов (способствует усилению их тяжести и увеличению продолжительности) (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

При применении препарата Биннoферон альфа в комбинации с рибавирином следует руководствоваться также инструкцией по применению рибавирина.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Комбинированная терапия с рибавирином

Комбинированная терапия с рибавирином противопоказана во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяются ли компоненты препарата Биннoферон альфа с грудным молоком.

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

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Препарат следует с осторожностью применять у мужчин репродуктивного возраста.

Комбинированная терапия с рибавирином

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

или их партнерши должны использовать надежный метод контрацепции во время терапии и в течение 7 месяцев после ее завершения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Побочные эффекты рибавирина при одновременном применении с интерфероном альфа-2b у пациентов с хроническим гепатитом С указаны в инструкции по медицинскому применению рибавирина.

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

Резюме нежелательных реакций

Взрослые

В клинических исследованиях у пациентов с гепатитом С применяли препарат интерферона альфа-2b в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином в течение 1 года. Все пациенты получали препарат интерферона альфа-2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. В таблице 1 указана частота нежелательных явлений (связанных с терапией), полученная при проведении клинических исследований в течение 1 года у ранее нелеченых пациентов. В основном наблюдавшиеся нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными. Нежелательные реакции, перечисленные в таблице, приведены на основании данных клинических исследований и пострегистрационного периода использования препарата. Эти реакции перечислены в таблице по органам и системам с указанием частоты их возникновения (при наличии соответствующих данных) согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 % и < 10 %), нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %), редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %), очень редко (< 0,01 %). В каждом ряду нежелательные явления расположены в порядке убывания серьезности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Таблица 1. Нежелательные реакции, которые сообщались при проведении клинических исследований или в пострегистрационный период при использовании препарата интерферона альфа-2b в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином.

Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень частые	Фарингит*, вирусная инфекция*.
Частые	Бронхит, синусит, инфекция, вызванная устойчивым вирусом простого герпеса, ринит.
Нечастые	Бактериальная инфекция.
Редкие	Пневмония**, сепсис.
Неизвестно	Реактивация гепатита В у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень частые	Лейкопения.
Частые	Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения.
Очень редкие	Апластическая анемия.
Неизвестно	Истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы**	
Очень редкие	Саркоидоз, ухудшение течения саркоидоза.
Неизвестно	Системная красная волчанка, васкулит, ревматоидный артрит (появление или ухудшение течения), синдром Фогта – Коянаги – Харада, реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию**.
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Частые	Гипотиреоз**, гипертиреоз**.
Очень редкие	Сахарный диабет, ухудшение течения сахарного диабета.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень частые	Анорексия.
Частые	Гипокальциемия, дегидратация, гиперурикемия, жажда.
Очень редкие	Гипергликемия, гипертриглицеридемия**, повышение аппетита.
Нарушения психики**	
Очень частые	Депрессия, бессонница, тревожность, эмоциональная лабильность*, возбуждение, нервозность.
Частые	Спутанность сознания, нарушение сна, снижение либидо.
Редкие	Мысли о самоубийстве.
Очень редкие	Самоубийство, попытки самоубийства, агрессивное поведение (в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Частота	Нежелательные реакции
	некоторых случаях направленное на других людей), психоз, включая галлюцинации.
Неизвестно	Мысли об убийстве, изменение психического статуса**, мании, биполярные расстройства.
Нарушения со стороны нервной системы**	
Очень частые	Головокружение, головная боль, нарушение концентрации, сухость во рту.
Частые	Тремор, парестезия, гипестезия, мигрень, приливы, сонливость, извращение вкуса.
Нечастые	Периферическая нейропатия.
Очень редкие	Цереброваскулярное кровотечение, цереброваскулярная ишемия, судороги, нарушение сознания, энцефалопатия.
Неизвестно	Мононейропатия, кома**.
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень частые	Нечеткость зрения.
Частые	Конъюнктивит, нарушение зрения, нарушения со стороны слезной железы, боль в глазах.
Редкие	Кровоизлияние в сетчатку**, ретинопатии (включая отек диска зрительного нерва), окклюзия вен или артерий сетчатки**, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, снижение остроты зрения или ограничение полей зрения, ватоподобные пятна**.
Неизвестно	Серозная отслойка сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Частые	Вертиго, шум в ушах.
Очень редкие	Потеря слуха, нарушение слуха.
Нарушения со стороны сердца	
Частые	Ощущение сердцебиения, тахикардия.
Редкие	Кардиомиопатия, перикардит.
Очень редкие	Инфаркт миокарда, ишемия сердца.
Неизвестно	Хроническая сердечная недостаточность, перикардиальный выпот, аритмия.
Нарушения со стороны сосудов	
Очень частые	Повышение артериального давления.
Очень редкие	Периферическая ишемия, понижение артериального давления**.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень частые	Диспноэ*, кашель*.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Частота	Нежелательные реакции
Частые	Носовое кровотечение, нарушение дыхания, заложенность носа, ринорея, непродуктивный кашель.
Очень редкие	Легочный инфильтрат**, пневмонит**, фиброз легких.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень частые	Тошнота/рвота, боль в животе, диарея, стоматит, диспепсия.
Частые	Язвенный стоматит, боль в правом верхнем квадранте живота, глоссит, гингивит, запор, жидкий стул.
Очень редкие	Панкреатит, ишемический колит, язвенный колит, кровотечение из десен.
Неизвестно	Нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов**, пигментация языка.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частые	Гепатомегалия.
Очень редкие	Гепатотоксичность (в т. ч. с летальным исходом).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень частые	Алопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*, повышенная потливость.
Частые	Псориаз (появление или ухудшение течения)**, макуло-папулезная сыпь, эритематозная сыпь, экзема, эритема, нарушения со стороны кожи.
Очень редкие	Синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень частые	Миалгия, артралгия, мышечно-скелетная боль.
Частые	Артрит.
Очень редкие	Рабдомиолиз, миозит, судороги в ногах, боль в спине.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Частые	Частое мочеиспускание.
Очень редкие	Почечная недостаточность, нефротический синдром.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Частые	Аменорея, боль в молочной железе, дисменорея, меноррагия, нарушение менструации, нарушение со стороны влагалища.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень частые	Воспаление в месте введения, реакция в месте введения*, усталость, озноб, лихорадка**, гриппоподобные симптомы**, астения, раздражительность, боль в груди, недомогание.
Частые	Боль в месте инъекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Частота	Нежелательные реакции
Очень редкие	Некроз в месте введения, отек лица.
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень частые	Снижение массы тела.

*– Данные нежелательные явления были частыми у пациентов, получавших монотерапию препаратом интерферона альфа-2b.

**– См. раздел 4.4.

Данные нежелательные явления также наблюдались при монотерапии препаратом интерферона альфа-2b.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с вирусным гепатитом С, соответствуют тем, которые наблюдались при применении препарата интерферона альфа-2b по другим показаниям с некоторым дозозависимым увеличением частоты развития. Например, в исследовании адъювантной терапии с применением высоких доз препарата интерферона альфа-2b у пациентов с меланомой частота усталости, лихорадки, миалгии, нейтропении/анемии, анорексии, тошноты, рвоты, диареи, озноба, гриппоподобных симптомов, депрессии, алопеции, извращения вкуса и головокружения была выше, чем в исследованиях у пациентов с гепатитом С. Тяжесть также увеличивалась при терапии в высоких дозах (3 и 4 степень тяжести по классификации ВОЗ наблюдалась у 66 % и 14 % пациентов, соответственно), по сравнению с обычно легкой или умеренной тяжестью при терапии низкими дозами. Нежелательные явления обычно контролировались изменением дозы.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности аритмия, скорее всего, связаны с предшествующим заболеванием ССС или ранее проводившейся терапией средствами, обладающими кардиотоксическим действием. Кардиомиопатия, которая могла быть обратимой после прекращения терапии интерфероном альфа, у пациентов, не имевших заболевания ССС в анамнезе, наблюдалась редко (см. раздел 4.4.).

При применении интерферонов альфа сообщалось о широком спектре аутоиммунных и опосредованных иммунной системой организма нарушений, включая нарушения щитовидной железы, системную красную волчанку, развитие или ухудшение течения ревматоидного артрита, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, васкулит, нейропатии (включая мононейропатии) (см. раздел 4.4.).

Клинически значимые изменения лабораторных показателей (чаще наблюдались при применении препарата в дозах более 10 млн МЕ в сутки) включали снижение числа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

гранулоцитов и лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов, повышение активности ЩФ, ЛДГ, концентрации креатинина и азота мочевины сыворотки крови. Сообщались случаи умеренно-выраженной панцитопении, которая обычно была обратима. Наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови при применении препарата у пациентов без гепатита, а также у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отсутствии ДНК ВГВ.

Дети от 3 до 18 лет

Хронический гепатит С – комбинированная терапия с рибавирином

В клинических исследованиях с участием 118 детей (в возрасте от 3 до 16 лет) терапию в связи с нежелательными реакциями прекратили у 6 % пациентов. В целом профиль нежелательных реакций у детей был сопоставим с таковым у взрослых, однако для данной группы пациентов существует специфичная нежелательная реакция – задержка роста, которая выражается в уменьшении процентиля роста (в среднем на 9 процентилей) и процентиля веса (в среднем на 13 процентилей). После пятилетнего наблюдения после проведения терапии у детей средний рост соответствовал 44 процентилям, что ниже медианы роста в общей популяции и меньше среднего значения процентиля роста до начала терапии (48 процентиль). У 20 из 97 детей (21 %) уменьшение процентиля роста составило более 15, у 10 из них данное уменьшение составило более 30 процентилей от начала терапии до конца наблюдения (до 5 лет). Для 14 из этих пациентов известен итоговый рост во взрослом возрасте (10–12 лет после окончания терапии), который показал, что у 12 пациентов наблюдался дефицит роста (более 15 процентилей). Во время комбинированной терапии в течение до 48 недель препаратом интерферона альфа-2b и рибавирином наблюдалась задержка роста, в результате которой рост некоторых пациентов был ниже ожидаемого во взрослом возрасте. В частности, уменьшение среднего процентиля роста от исходного значения к концу периода долгосрочного наблюдения было наиболее выражено при проведении терапии у детей препубертатного возраста.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

взрослыми пациентами. Изменить дозу потребовалось у 30 % пациентов, чаще всего в связи с анемией и нейтропенией.

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице, приведены на основании данных 2 клинических исследований у детей. Эти реакции перечислены в таблице 2 по органам и системам с указанием частоты их возникновения (при наличии соответствующих данных) согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 % и < 10 %).

Таблица 2.

Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень частые	Фарингит, вирусная инфекция.
Частые	Грибковая инфекция, бактериальная инфекция, легочная инфекция, средний отит, абсцесс зуба, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, инфекция мочевыводящих путей, вагинит, гастроэнтерит.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Частые	Новообразования (неуточненные).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень частые	Анемия, нейтропения.
Частые	Тромбоцитопения, лимфаденопатия.
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Очень частые	Гипотиреоз*.
Частые	Гипертиреоз*, вирилизм.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень частые	Анорексия.
Частые	Гипертриглицеридемия*, гиперурикемия, повышение аппетита.
Нарушения психики*	
Очень частые	Депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница.
Частые	Мысли о самоубийстве, агрессия, спутанность сознания, нарушение поведения, возбуждение, сомнамбулизм, тревожность, нервозность, нарушение сна, необычные сновидения, апатия.
Нарушения со стороны нервной системы*	
Очень частые	Головокружение, головная боль.
Частые	Тремор, гиперкинезия, дисфония, парестезия, гипестезия, гиперестезия, нарушение концентрации, сонливость.
Нарушения со стороны органа зрения	
Частые	Конъюнктивит, боль в глазах, нарушение зрения, нарушения слезной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Частота	Нежелательные реакции
Частые	Повреждение кожи.

*- См. раздел 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

До настоящего времени не описано случаев передозировки, сопровождающихся какими-либо острыми клиническими симптомами.

Лечение

Однако, как и при передозировке любого лекарственного препарата, следует проводить симптоматическую терапию с мониторированием функций жизненно важных органов и с регулярным контролем состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: цитокин

Код АТХ: L03AB05

5.1. Фармакодинамические свойства

Активность препарата Бинноферон альфа выражают в международных единицах (МЕ). 1 мг интерферона альфа-2b соответствует $2,6\times10^8$ МЕ. Активность в МЕ определяется сравнением активности рекомбинантного интерферона альфа-2b со стандартом интерферона человеческих лейкоцитов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Интерфероны – это группа небольших белковых молекул с примерной молекулярной массой от 15000 до 21000 дальтон. Они синтезируются и выделяются клетками в ответ на вирусные инфекции или различные искусственные или биологические стимулы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Определено 3 основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма. Данные классы неоднородны и содержат различные виды интерферонов. Известно более 14 генетически различных человеческих интерферонов. Действующее вещество препарата Биннoферон альфа классифицировано как рекомбинантный интерферон альфа-2b.

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

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

Рекомбинантный интерферон альфа-2b оказывает антипролиферативное действие как в отношении культуры клеток человека и животных, так и в отношении ксенотрансплантатов опухолей человека в животных. Показана значительная иммуномодулирующая активность рекомбинантного интерферона альфа-2b *in vitro*. Рекомбинантный интерферон альфа-2b также подавляет репликацию вируса *in vitro* и *in vivo*. Хотя точный механизм противовирусного действия рекомбинантного интерферона альфа-2b неизвестен, тем не менее полагают, что препарат изменяет метаболизм клеток организма. Это приводит к подавлению репликации вируса, а если она все же происходит, то образующиеся вирионы не способны выйти из клетки.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику препарата интерферона альфа-2b изучали у здоровых добровольцев при однократном введении в дозе 5 млн МЕ/м^2 и 10 млн МЕ/м^2 подкожно, 5 млн МЕ/м^2 внутримышечно и посредством внутривенной инфузии в течение 30 мин. Средние концентрации интерферона в сыворотке крови были сравнимы после подкожного и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

внутримышечного введения. При этом максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) достигалась через 3–12 ч после введения в дозе 5 млн МЕ/м^2, через 6–8 ч – в дозе 10 млн МЕ/м^2 подкожно. Период полувыведения составлял около 2–3 ч и 6–7 ч, соответственно. Концентрация интерферона в сыворотке крови была ниже предела обнаружения через 16 и 24 ч после введения соответственно. Биодоступность препарата при подкожном и внутримышечном введении составляла более 100 %.

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

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

Дети

Фармакокинетические показатели многократного совместного применения препарата интерферона альфа-2b и капсул рибавирина у детей (в возрасте от 5 до 16 лет) с хроническим гепатитом С приведены в таблице 2. Фармакокинетические показатели совместного применения препарата интерферона альфа-2b с рибавирином (нормализованные по дозе) одинаковы у взрослых и детей.

Таблица 3. Средние значения (коэффициент вариации, %) показателей фармакокинетики при многократном совместном применении препарата интерферона альфа-2b и капсул рибавирина у детей с хроническим гепатитом С.

Показатель	**Рибавирин** 15 мг/кг в день, разделенные на 2 приема (n = 17)	**Интерферон альфа-2b** 3 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю (n = 54)
Время достижения максимальной концентрации, T_{max} (ч)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (нг/мл)	3275 (25)	51 (48)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Площадь под кривой «концентрация — время», AUC*	29774 (26)	622 (48)
Кажущийся клиренс, л/ч/кг	0,27 (27)	Не проводили

*AUC_{12} (нг*ч/мл) для рибавирина; AUC_{0-24} (МЕ*ч/мл) для препарата интерферона альфа-2b.

Содержание в сперме

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Натрия хлорид

Дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты

Полисорбат 80

Гидроксиэтилкрахмал 200

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,3 мл (1 млн МЕ интерферона альфа-2b),

или 0,9 мл (3 млн МЕ интерферона альфа-2b),

или 0,5 мл (5 млн МЕ интерферона альфа-2b),

или 0,3 мл (6 млн МЕ интерферона альфа-2b),

или 1,0 мл (10 млн МЕ интерферона альфа-2b),

или 0,6 мл (12 млн МЕ интерферона альфа-2b),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

или 0,9 мл (18 млн МЕ интерферона альфа-2b) препарата в стерильном одноразовом шприце объемом 1 мл, с градуировкой (деления шкалы 0,1 мл) или без градуировки. На шприц наклеивают этикетку.

Цилиндр шприца, изнутри покрытый силиконом, оснащен встроенной инъекционной иглой, уплотнителем поршня из эластомера I типа, штоком поршня пластиковым, гибким резиновым колпачком, жестким колпачком (или без него), устройством защиты иглы (или без него), бекстопером (или без него).

По 1 или 3 шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, покрытую пленкой полиэтиленовой, или без покрытия.

По 1 или 2 (для 3-х шприцев) контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению вкладывают в картонную пачку.

ИЛИ

По 0,9 мл (3 млн МЕ интерферона альфа-2b)

препарата в ампулы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 1 мл с точкой излома.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Биннофарм»

124460, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Конструктора Гуськова, д. 3, стр. 1.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «Биннофарм»

124460, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Конструктора Гуськова, д. 3, стр. 1.

Тел.: (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.07.2022 № 17120
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП - № (001104) – (РГ - RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.08.2022 г

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бинноферон альфа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eaeunion.org.