

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПЕГИНТРОН®**Международное непатентованное название**

Пегинтерферон альфа-2b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

СОСТАВ**Активное вещество:**

Препарат ПегИнтрон® во флаконах. Пегинтерферон альфа-2b 50, 80, 100 или 120 микрограмм.

Препарат ПегИнтрон® в шприц-ручках. Пегинтерферон альфа-2b 50, 80, 100, 120 или 150 микрограмм .

Вспомогательные вещества:

Препарат ПегИнтрон® во флаконах: натрия гидрофосфат (в пересчёте на безводное основание) 0,75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат 0,75 мг, сахароза 40,00 мг, полисорбат-80 0,05 мг

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

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат белого или почти белого цвета, без посторонних включений. Растворитель (вода для инъекций) – прозрачный бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц.

Пегинтерферон альфа-2b – это ковалентный конъюгат рекомбинантного интерферона альфа-2b и монометоксиполиэтиленгликоля. Средняя молекулярная масса составляет около 31300 дальтон.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуностимуляторы, цитокины и иммуномодуляторы, интерфероны, пегинтерферон альфа-2b.

Код АТХ: L03A B10

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Рекомбинантный интерферон альфа-2b получают из клона *E. coli*, который содержит генно-инженерный плазмидный гибрид, кодирующий интерферон альфа-2b человеческих лейкоцитов. Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что биологическая активность пегинтерферона альфа-2b обусловлена интерфероном альфа-2b. Клеточные эффекты интерферонов обусловлены связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Исследования других интерферонов продемонстрировали их видоспецифичность. Однако определенные виды обезьян, например, макаки-резус, чувствительны к фармакодинамическим эффектам человеческих интерферонов 1 типа. Связываясь с клеточной оболочкой, интерферон инициирует последовательность внутриклеточных реакций, которые включают в себя индукцию определенных ферментов. Полагают, что этот процесс, по крайней мере частично, опосредует различные клеточные эффекты интерферонов, включая подавление репликации вируса в инфицированных клетках, ингибирование пролиферации клеток и иммуномодулирующие свойства, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов и специфичной цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней. Любые или все эти эффекты могут опосредовать терапевтическую активность интерферона. Рекомбинантный интерферон альфа-2b подавляет также репликацию вируса *in vitro* и *in vivo*. Хотя точный механизм противовирусного действия рекомбинантного интерферона альфа-2b не известен, тем не менее, полагают, что препарат изменяет метаболизм клеток организма. Это приводит к подавлению репликации вируса; если она все же происходит, то образующиеся вирионы не способны выйти из клетки.

Фармакодинамику пегинтерферона альфа-2b, входящего в состав препарата ПегИнтрон® в возрастающих дозах изучали при однократном применении у здоровых добровольцев путем изучения изменений температуры в полости рта, концентраций эффекторных белков, таких как сывороточный неоптерин и 2'5'-олигоденилатсинтетаза, а также числа

лейкоцитов и нейтрофилов. У пациентов, получавших препарат ПегИнtron®, наблюдалось небольшое дозозависимое повышение температуры тела. После однократного введения препарата ПегИнtron® в дозе от 0,25 до 2,0 мкг/кг/неделю отмечено дозозависимое увеличение сывороточной концентрации неоптерина. Снижение числа нейтрофилов и лейкоцитов к концу 4-й недели коррелировало с дозой препарата ПегИнtron®.

Фармакокинетика. Пегинтерферон является хорошо изученным пегилированным (т.е. соединенным с полиэтиленгликолем) производным интерферона альфа-2b и состоит в основном из монопегилированных молекул. Период полувыведения пегинтерферона альфа-2b из плазмы превышает период полувыведения непегилированного интерферона альфа-2b. Пегинтерферон альфа-2b может депегилироваться с высвобождением интерферона альфа-2b. Биологическая активность пегилированных изомеров в качественном отношении сходна с таковой свободного интерферона альфа-2b, но более слабая. После подкожного введения сывороточная концентрация достигает пика через 15-44 ч и сохраняется в течение 48-72 ч. C_{max} и AUC пегинтерферона альфа-2b увеличиваются пропорционально дозе. Явный объем распределения составляет в среднем 0,99 л/кг. При повторном применении происходит кумуляция иммунореактивных интерферонов. Однако биологическая активность увеличивается незначительно. Период полувыведения пегинтерферона альфа-2b составляет в среднем около 30,7 ч (от 27 до 33 ч), явный клиренс - 22,0 мл/ч/кг. Механизмы клиренса интерферонов полностью не описаны. Однако известно, что доля почечного клиренса составляет около 30% от общего клиренса пегинтерферона альфа-2b.

При однократном применении в дозе 1,0 мкг/кг у больных с нарушенной функцией почек выявлено увеличение C_{max} , AUC и периода полувыведения - пропорционально степени почечной недостаточности. При применении в той же дозе (1,0 мкг/кг) в течение 4 недель (1 инъекция в неделю) отмечено снижение клиренса пегинтерферона альфа-2b на 17% у больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) и на 44% у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-29 мл/мин) по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. В группе больных с тяжелой почечной недостаточностью клиренс креатинина был одинаковым у больных, находящихся на гемодиализе, и у больных, которым гемодиализ не проводился. При монотерапии необходимо снижать дозу препарата ПегИнtron® у больных, страдающих средней степени тяжести и тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Рекомендации по коррекции дозы»).

Фармакокинетика пегинтерферона альфа-2b у больных с выраженным нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика пегинтерферона альфа-2b при однократном подкожном применении в дозе 1,0 мкг/кг не зависела от возраста, поэтому изменения дозы у пожилых людей не требуется.

Фармакокинетика рибавирина у детей и подростков с массой тела равной или более 27 кг аналогична фармакокинетике рибавирина у взрослых.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– **Хронический гепатит В.** Лечение больных хроническим гепатитом В в возрасте от 18 лет при отсутствии декомпенсации заболевания печени.

– **Хронический гепатит С.**

У взрослых

- Лечение больных хроническим гепатитом С, которым ранее лечение не проводилось, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности;
- Лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее не проводилось, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (ко-инфекцией);
- Лечение больных гепатитом С, ранее получавших лечение интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа и имевших благоприятный ответ на проведённую терапию (с нормализацией активности АЛТ к концу лечебного курса), у которых впоследствии возник рецидив заболевания;
- Лечение больных хроническим гепатитом С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, с повышенной активностью АЛТ, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, при наличии фиброза или выраженной воспалительной активности, которым лечение ранее проводилось, и у которых предшествующая

терапии интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной.

У детей и подростков

- лечение детей в возрасте от 3 лет и подростков, больных хроническим гепатитом С, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к любому интерферону.
- Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание в анамнезе.
- Тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе, в частности тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки.
- Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 месяцев.
- Нарушение функции щитовидной железы, которую не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии.
- Нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).
- Декомпенсированное заболевание печени.
- Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у больных с коинфекцией ВГС/ВИЧ (индекс Чайлд-Пью ≥ 6).
- Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы.
- Редкие наследственно передаваемые заболевания – непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы (в связи с наличием сахарозы в составе препарата).
- Беременность; в том числе беременность у женщины – партнерши мужчины, которому предполагается лечение ПегИнтероном в комбинации с рибавирином.
- Грудное вскармливание;
- Детский возраст до 3 лет.

61475

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Хронический гепатит В

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

Препарат ПегИнтрон® назначается подкожно в дозе от 1.0 до 1.5 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 недель. Дозу следует выбирать индивидуально, исходя из ожидаемой эффективности и безопасности применения препарата. Пациентам с трудно поддающимся лечению хроническим гепатитом В, вызванным вирусом генотипа С или D, для достижения лечебного эффекта могут потребоваться более высокие дозы препарата и более длительный курс лечения.

Рекомендуется чередовать места для инъекции.

Хронический гепатит С

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

Монотерапия

Препарат ПегИнтрон® вводят подкожно в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг один раз в неделю в течение, по крайней мере, 6 месяцев. Дозу выбирают с учетом предполагаемой эффективности и безопасности. Если после первых 6 месяцев лечения происходит элиминация РНК вируса из сыворотки, то лечение продолжают еще в течение 6 месяцев (т.е. в целом в течение 1 года). Если же через 6 месяцев лечения не происходит элиминации РНК вируса, то лечение прекращают. Монотерапия препаратом ПегИнтрон® у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С не изучалась.

Рекомендуется каждый раз выбирать новое место для подкожной инъекции.

Если во время лечения наблюдаются нежелательные явления или изменения лабораторных показателей, то дозу препарата ПегИнтрон® корректируют (см. раздел «Рекомендации по коррекции дозы»). При сохранении нежелательных эффектов или их повторном появлении после изменения дозы лечение препаратом ПегИнтрон® прекращают.

Применение при нарушении функции почек. (см. «Рекомендации по коррекции дозы»).

Применение при нарушении функции печени. Безопасность и эффективность лечения препаратом ПегИнтрон® больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась, поэтому у таких больных применять препарат ПегИнтрон® не следует.

Применение у больных пожилого возраста (65 лет и старше). Зависимости фармакокинетики пегинтерферона альфа-2b от возраста не выявлено. Результаты исследования фармакокинетики у пожилых людей после однократного подкожного введения препарата ПегИнтрон® свидетельствуют о том, что подбора дозы препарата с учетом возраста не требуется.

Рекомендуется каждый раз выбирать новое место для подкожной инъекции.

Комбинированная терапия с рибавирином

Взрослые

При комбинированной терапии с рибавирином препарат ПегИнтрон® назначается в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю.

Рибавирин следует принимать внутрь ежедневно. Прием рибавирина совмещается с приемом пищи. Суточная доза рибавирина при комбинированной терапии рассчитывается в зависимости от массы тела:

Масса тела (кг)	Суточная доза рибавирина (мг)	Количество капсул по 200 мг (шт.)
< 65	800	4 ^а
65 – 85	1000	5 ^б
> 85	1200	6 ^в

а: 2 утром + 2 вечером

б: 2 утром + 3 вечером

в: 3 утром + 3 вечером

При комбинированной терапии можно, также, руководствоваться объединенной таблицей по дозированию препарата ПегИнтрон® и рибавирина:

Масса тела (кг)	Препарат ПегИнтрон®		рибавирин	
	Дозировка шприц-ручки или флакона (мкг/0.5 мл)	Доза для введения 1 раз в неделю (мл)	Суточная доза (мг)	Количество капсул (по 200 мг)
< 40	50	0.5	800	4 ^а
40-50	80	0.4	800	4 ^а
51-64	80	0.5	800	4 ^а
65-75	100	0.5	1000	5 ^б
76-85	120	0.5	1000	5 ^б
> 85	150*	0.5	1200	6 ^в

*эта дозировка – только шприц-ручки.

а: 2 утром + 2 вечером

б: 2 утром + 3 вечером

в: 3 утром + 3 вечером

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1: У пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, у которых после 12 недель лечения не отмечается элиминации РНК вируса из сыворотки крови, появление стойкого вирусологического ответа при продолжении лечения весьма маловероятно. Пациентам, имеющим вирусологический ответ после 12 недель лечения, лечение следует продолжать еще в течение 9 месяцев (общая продолжительность лечения – 48 недель). Пациентам с низкой концентрацией вируса (не выше 2000000 копий/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация РНК вируса и РНК вирус не выявлялся в последующий период – до 24 недели лечения, лечение после 24 недели может быть прекращено (общая продолжительность курса – 24 недели) или продолжено еще на 24 недели (общая продолжительность курса – 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса лечения выше, чем после 48-недельного курса.

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 2 или 3: Рекомендуемая продолжительность лечения всем пациентам этой группы – 24 недели, исключая пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4: В целом отмечено, что пациенты этой группы поддаются лечению с трудом. Ограниченные клинические данные (66 больных) показывают возможность применения у пациентов этой группы той же тактики лечения, что и в группе пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.

Проведение повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель независимо от генотипа вируса.

Оценка вероятности ответа на лечение у больных с рецидивом заболевания, получающих повторный курс терапии

- ранний вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки по крайней мере на 2 log или элиминация РНК вируса через 12 недель) позволяет предсказать достижение устойчивого вирусологического ответа. У пациентов с 1 и 4 генотипом вируса, получавших ранее терапию непегилированным интерфероном, достигших раннего вирусологического ответа на 12 неделе повторного курса терапии, частота устойчивого вирусологического ответа достигла 73%..

- неопределяемый уровень вирусной нагрузки на 12 неделе терапии характерен для 37% пациентов. В данной группе пациентов частота достижения устойчивого вирусологического ответа составила 57%.
- пациенты, не достигшие раннего вирусологического ответа на 12 неделе терапии, имеют крайне низкий шанс на достижение устойчивого вирусологического ответа. Таким пациентам следует рассмотреть вопрос о прекращении текущего курса терапии пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином и смене терапевтической тактики.

При возникновении серьёзных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата ПегИнtron® следует скорректировать дозу или приостановить приём препарата до прекращения нежелательных явлений.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов: Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса.

Оценка вероятности ответа на лечение у больных с коинфекцией ВГС/ВИЧ

Ранний вирусологический ответ – снижение вирусной нагрузки по крайней мере на 2 log или элиминация РНК вируса через 12 недель – позволяет предсказать устойчивый вирусологический ответ. Отрицательный предсказательный индекс у больных с коинфекцией, получавших комбинированную терапию препаратом ПегИнtron® и рибавирином в клиническом исследовании, составил 99% (67/68), а положительный предсказательный индекс – 50% (52/104).

Дети и подростки

Дозы для детей и подростков рассчитывают исходя из массы тела (для рибавирина) и площади поверхности тела (для пегинтерферона альфа-2b). Рекомендуемая доза пегинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м²/нед подкожно в комбинации с 15 мг/кг/сут рибавирина внутрь, во время еды, разделёнными на два приёма (утром и вечером). Пациенты, которым во время лечения комбинированной терапией ребетолом и препаратом ПегИнtron® исполнилось 18 лет, должны оставаться на детской схеме терапии.

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1: рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. При экстраполировании данных клинических исследований комбинированной терапии, включающей стандартный интерферон, у детей (отрицательный предсказательный индекс составил 96 % для комбинации интерферон альфа-2b/рибавирин) можно предположить, что у пациентов, не достигших желаемого вирусологического ответа через 12 недель, вероятность получения устойчивого

вирусологического ответа крайне маловероятна. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом ПегИнтрон®, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения.

Пациенты, инфицированные ВГС генотипов 2 и 3: рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 4: Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом ПегИнтрон®, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня РНК ВГС составляет менее 2 log (в 100 раз) в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови РНК ВГС через 24 недели лечения.

Все пациенты

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения препарата ПегИнтрон® или его комбинации с рибавирином следует скорректировать дозу или приостановить прием препаратов до прекращения нежелательных явлений.

Снижение дозы пегинтерферона альфа-2b у детей и подростков выполняют путём уменьшения рекомендуемой дозы в два приёма: с исходной дозы 60 мкг/м²/нед до 40 мкг/м²/нед при необходимости.

Монотерапия

Лабораторные показатели	Снижение дозы пегинтерферона альфа-2b до половины терапевтической дозы, если	Прекращение инъекций пегинтерферона альфа-2b, если:
Число нейтрофилов	$< 0,75 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$< 25 \times 10^9/\text{л}$

Комбинированная терапия с рибавирином.

Лабораторные показатели	Снижение дозы только рибавирина (см. Примечание 1), если:	Снижение дозы только пегинтерферона альфа-2b (см. Примечание 2), если:	Прекращение терапии, если:
Содержание гемоглобина	< 100 г/л	-	< 85 г/л
<u>Взрослые:</u> содержание гемоглобина у больных заболеванием сердца в стабильной форме	Содержание гемоглобина снизилось на ≥ 20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)		< 120 г/л через 4 недели после снижения дозы
<u>Дети:</u> содержание гемоглобина	Не применимо (см. "Особые указания")		
Число лейкоцитов	-	< $1,5 \times 10^9$ /л	< $1,0 \times 10^9$ /л
Число нейтрофилов	-	< $0,75 \times 10^9$ /л	< $0,5 \times 10^9$ /л
Число тромбоцитов	-	<u>Взрослые:</u> < 50×10^9 /л <u>Дети:</u> < 70×10^9 /л	<u>Взрослые:</u> < 25×10^9 /л <u>Дети:</u> < 50×10^9 /л
Содержание связанного билирубина	-	-	$2,5 \times \text{ВГН}^{**}$
Содержание свободного билирубина	> 0,05 г/л	-	<u>Взрослые:</u> > 0,04 г/л <u>Дети:</u> > 0,04 г/л в течение > 4 недель
Содержание креатинина в сыворотке	-	-	> 0,02 г/л
Клиренс креатинина			Отменить Ребетол®, если < 50 мл/мин
Аланинаминотрансфераза/ Аспартат-аминотрансфераза	-	-	2 x (базовое значение) и > 10 x ВГН ^{**} или 2 x (базовое значение) и > 10 x ВГН [*]

* - Примечание 1. Пациенты, которым сократили дозу ребетола до 600 мг в день, должны принимать одну капсулу 200 мг утром и две капсулы по 200 мг вечером.

У детей и подростков первое снижение дозы ребетола производят до 12 мг/кг/сут, второе снижение дозы ребетола производят до 8 мг/кг/сут.

Примечание 2. У взрослых пациентов снижают только дозу пегинтерферона альфа-2b до половины исходной дозы.

У детей и подростков первое снижение дозы пегинтерферона альфа-2b производят до 40 мкг/м²/нед, второе снижение дозы пегинтерферона альфа-2b производят до 20 мкг/м²/нед.

** - верхняя граница нормы.

Если после коррекции дозы переносимость терапии не улучшится, применение препарата ПегИнтрон® и/или рибавирина следует прекратить.

Коррекция дозы при почечной недостаточности. При *монотерапии* у пациентов, страдающих почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), начальная доза препарата ПегИнтрон® должна быть снижена на 25%. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-29 мл/мин), включая пациентов, которым проводится гемодиализ, начальная доза препарата ПегИнтрон® должна быть снижена на 50%. Если во время лечения содержание креатинина в сыворотке повышается выше 2 мг/дл терапию препаратом ПегИнтрон® следует прекратить.

При назначении *комбинированной терапии* препаратом ПегИнтрон® и рибавирином пациентам с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина не ниже 50 мл/мин) следует проявлять осторожность в отношении возможного развития анемии. Комбинированная терапия препаратом ПегИнтрон® и рибавирином пациентам с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин проводиться не должна.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ

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

Препарат ПегИнтрон® во флаконах. Лиофилизат препарата ПегИнтрон® следует разводить только прилагаемым растворителем. Препарат ПегИнтрон® нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами. С помощью стерильного шприца 0,7 мл воды для

инъекций вводят во флакон с препаратом ПегИнтрон®. Флакон осторожно встряхивают до полного растворения порошка. Время растворения не должно превышать 10 минут; обычно порошок растворяется быстрее. Необходимую дозу набирают в стерильный шприц. Для введения используют до 0,5 мл раствора. Как и любые другие препараты для парентерального применения готовый раствор следует осмотреть перед введением. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать видимых частиц. В случае изменения цвета или появления видимых частиц раствор использовать не следует. Готовый раствор следует использовать немедленно. При невозможности сразу использовать приготовленный раствор, его можно хранить не более 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С. Раствор, оставшийся после введения, дальнейшему применению не подлежит и его необходимо утилизировать в соответствии с действующим порядком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монотерапия. В основном, нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.

Наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 10\%$ больных) были головная боль, боль и воспаление в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, лихорадка, депрессия, боль в суставах, тошнота, алоpecia, мышечно-скелетные боли, раздражительность, гриппоподобные симптомы, бессонница, диарея, боль в животе, астения, фарингит, снижение массы тела, анорексия, чувство тревоги, нарушение концентрации внимания, головокружение, реакции в месте инъекции.

Менее частыми нежелательными явлениями ($\geq 2\%$, $< 10\%$ больных) были зуд, сухость кожи, недомогание, потливость, боль в правом подреберье, нейтропения, сыпь, рвота, сухость во рту, эмоциональная лабильность, нервозность, одышка, вирусные инфекции, сонливость, изменения щитовидной железы, боль в груди, диспепсия, приливы, парестезии, кашель, возбуждение, синусит, гипертония, гиперестезия, затуманивание зрения, спутанность сознания, вздутие живота, снижение либидо, эритема, боль в глазу, апатия, гипестезия, неустойчивый стул, конъюнктивит, заложенность носа, запор, меноррагия, менструальные нарушения.

Редко отмечались серьезные нарушения со стороны центральной нервной системы, в том числе суицидальные мысли и попытки, агрессивное поведение, иногда направленное на окружающих, психоз, включая галлюцинации.

Кроме того, у 4% и 7% больных, получавших препарат ПегИнтрон® в дозах 0,5 и 1,0 мкг/кг соответственно наблюдалась гранулоцитопения ($< 0,75 \times 10^9/\text{л}$), а у 1% и 3% больных – тромбоцитопения ($< 70 \times 10^9/\text{л}$).

Редкими нежелательными явлениями, отмеченными при терапии интерфероном альфа-2b, были припадки, панкреатит, гипертриглицеридемия, аритмия, диабет и периферическая нейропатия.

Комбинированная терапия с рибавирином. Помимо нежелательных явлений, которые наблюдались при монотерапии препаратом ПегИнтрон®, а также при проведении и первичного, и повторного курсов комбинированной терапии, были также отмечены следующие нежелательные явления: тахикардия, ринит, извращение вкуса (эти нежелательные явления встречались с частотой от 5% до 10% случаев), гипотензия, обморок, гипертензия, поражение слезной железы, тремор, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, язвенный стоматит, нарушение/потеря слуха, шум в ушах, сердцебиение, жажда, агрессивное поведение, грибковая инфекция, простатит, средний отит, бронхит, респираторные нарушения, ринорея, экзема, повышенная ломкость волос, реакции повышенной чувствительности к солнечному свету и лимфаденопатия (эти нежелательные явления встречались с частотой от 2% до 5% случаев). Очень редко комбинированное лечение рибавирином и интерфероном альфа-2b может ассоциироваться с апластической анемией и полной аплазией красного костного мозга.

Монотерапия или комбинированная терапия с рибавирином. Редко – офтальмологические нарушения, в том числе ретинопатии (включая отек диска зрительного нерва), кровоизлияния в сетчатку глаза, закупорка вен или артерий сетчатки, очаговые изменения сетчатки, снижение остроты зрения или ограничение полей зрения, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности аритмия, скорее всего, связаны с предшествующим заболеванием ССС и ранее проводившейся терапией средствами, обладающими кардиотоксическим действием. Редко у пациентов, не имевших заболевания ССС в анамнезе, отмечается кардиомиопатия, которая может быть обратимой после прекращения терапии интерфероном альфа.

Очень редко отмечались: рабдомиолиз, миозит, нарушение функции почек, почечная недостаточность, ишемия сердца, инфаркт миокарда, ишемия мозга, мозговое кровоизлияние, энцефалопатия, язвенный или ишемический колит, саркоидоз (или обострение саркоидоза), мультиформная эксудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, некроз в месте инъекции.

При применении альфа-интерферонов отмечался широкий спектр аутоиммунных и опосредованных иммунной системой организма нарушений, включая идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных

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

Митохондриальная токсичность:

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

Лабораторные показатели:

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

Снижение числа CD4-лимфоцитов:

Лечение препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+ клеток в течение первых 4 недель, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+ клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия препаратом ПегИнтрон® и рибавирином не оказывала явного негативного влияния на уровень РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С с числом CD4+ клеток $<200/\text{мкл}$ ограничены (N= 25).

Комбинированная терапия хронического гепатита С у детей и подростков

У детей и подростков профиль нежелательных реакций был таким же, как у взрослых, но у детей также была зарегистрирована задержка роста. Далее использована

следующая классификация частоты нежелательных явлений: очень часто – $\geq 1/10$, часто – $\geq 1/100$ и $< 1/10$, нечасто – $\geq 1/1000$ и $< 1/100$. В каждой группе, сформированной по частоте, побочные действия перечисляются в порядке убывания их серьёзности.

Инфекционные заболевания: *часто* – грибковая инфекция, грипп, герпес полости рта, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит; *нечасто* – пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит.

Нарушения со стороны системы крови и кроветворных органов: *очень часто* – анемия, лейкопения, нейтропения; *часто* – тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Со стороны эндокринной системы: *часто* – гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ и питания: *очень часто* – анорексия, снижение аппетита.

Со стороны психики: *часто* – депрессия, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, злость, житация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, бессонница; *нечасто* – нарушения поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, тревожные сновидения.

Со стороны нервной системы: *очень часто* – головная боль, головокружение; *часто* – дизгезия, обмороки, нарушения концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна; *нечасто* – невралгия, летаргия, парестезии, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор.

Со стороны органа зрения: *часто* – боль в глазах; *нечасто* – кровоизлияния в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечёткость зрения, фотофобия.

Со стороны органов слуха и равновесия: *часто* – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* – сердцебиение, тахикардия, "приливы"; *нечасто* – понижение артериального давления, бледность.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: *часто* – кашель, носовое кровотечение, боль в глотке; *нечасто* – чихание, дискомфорт в носу, ринорея.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – боль в животе, боль в верхних отделах живота, рвота, тошнота; *часто* – диарея, афтозный стоматит, хейлоз, язвенный стоматит, дискомфорт в желудке, боль в ротовой полости; *нечасто* – диспепсия, гингивит.

Со стороны гепатобилиарной системы: *нечасто* – гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: *очень часто* – алопеция, зуд, сухость кожи; *часто* – зуд, сыпь, эритематозная сыпь, экзема, акне, мультиформная эксудативная эритема; *нечасто* – реакция фоточувствительности, макулопапулёзная

сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменение цвета кожи.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *очень часто* – миалгия, артралгия; *часто* – боли в мышцах и костях, боль в конечности, боль в спине; *нечасто* – мышечные контрактуры, подергивания мышц.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: *нечасто* – протеинурия.

Со стороны системы репродуктивных органов и молочных желез: *нечасто* – женщины: дисменорея.

Со стороны организма в целом, а также реакции в месте введения: *очень часто* – эритема в месте инъекции, утомляемость, лихорадка, озноб, гриппоподобные симптомы, астения, боль, недомогание, раздражительность; *часто* – реакции в месте инъекции, зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, сухость в месте инъекции. Боль в месте инъекции, чувство холода; *нечасто* – боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, боль в лице.

Со стороны лабораторно-инструментальных данных: *очень часто* – снижение массы тела; *часто* – повышение уровня тиреотропного гормона, повышение уровня тиреоглобулина; *нечасто* – положительные антитела к щитовидной железе.

Снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение уровня билирубина может потребовать снижения дозы или отмены терапии (см. "Способ применения и дозы"). Обнаруженные в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и пегинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Психическая сфера и центральная нервная система (ЦНС). При необходимости назначения ПегИнтрона пациентам с тяжелыми психическими нарушениями (в том числе пациентам, имеющим указания на такие нарушения в анамнезе), лечение может быть начато только после проведения тщательного индивидуального обследования и соответствующей терапии психического расстройства.

У некоторых больных во время терапии препаратом ПегИнтрон® наблюдались тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки самоубийства. При лечении интерфероном альфа встречались, также, другие нарушения со стороны ЦНС, в том числе агрессивное поведение, иногда направленное на окружающих, спутанность сознания и другие

изменения психического состояния. У некоторых пациентов, особенно пожилого возраста, принимавших повышенные дозы интерферона альфа-2b, отмечались заметное снижение болевой чувствительности, кома, энцефалопатия. Хотя эти явления в основном обратимы, у некоторых пациентов для полного восстановления может потребоваться до 3 недель. При появлении психических изменений или нарушений ЦНС, в том числе признаков депрессии, рекомендуется обеспечить постоянное наблюдение за такими больными во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания, учитывая потенциальную серьезность подобных нежелательных явлений. При сохранении или нарастании симптомов, особенно депрессии, суицидальных намерений или агрессивного поведения, следует отменить лечение препаратом ПегИнтрон® и обеспечить своевременную консультацию психиатра.

Детям и подросткам с тяжёлыми психическими нарушениями в настоящее время или в анамнезе не следует назначать рибавирин в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b. При комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b наблюдалась более высокая частота суицидальных мыслей и попыток самоубийства, чем у взрослых, как во время лечения, так и в последующие 6 мес.

Сердечно-сосудистая система. При лечении препаратом ПегИнтрон®, как и интерфероном альфа-2b, больные, страдающие или страдавшие сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями, должны находиться под постоянным наблюдением. У больных с заболеваниями сердца перед началом и во время лечения рекомендуется проводить электрокардиографию. Аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются обычной терапии, но могут потребовать отмены препарата ПегИнтрон®. Данные о детях и подростках с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отсутствуют.

Повышенная чувствительность немедленного типа. В редких случаях терапия интерфероном альфа-2b осложнялась реакциями повышенной чувствительности немедленного типа (крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, анафилаксией). При появлении таких реакций следует отменить препарат ПегИнтрон® и немедленно назначить адекватную симптоматическую терапию. Преходящие сыпи не требуют прекращения лечения.

Функция почек. Рекомендуется проводить исследование функции почек у всех пациентов до начала терапии препаратом ПегИнтрон®. Во время лечения больных с нарушением функции почек за ними следует вести тщательное наблюдение. При необходимости дозу препарата ПегИнтрон® уменьшают (см. Рекомендации по коррекции дозы).

При назначении препарата ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином пациентам со сниженной функцией почек, а также пациентам в возрасте старше 50 лет, следует тщательно мониторировать их состояние в отношении возможного развития анемии.

Функция печени. При появлении признаков декомпенсации заболевания печени следует прекратить лечение препаратом ПегИнтрон®.

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

Гидратация. У больных, получающих терапию препаратом ПегИнтрон®, необходимо обеспечивать адекватную гидратацию, так как у некоторых пациентов наблюдалась гипотония, связанная с уменьшением объема жидкости в организме. В таких случаях может потребоваться заместительное введение жидкости.

Заболевания, приводящие к инвалидизации. Препарат ПегИнтрон® следует применять с осторожностью при заболеваниях, приводящих к инвалидизации, таких как заболевания легких (например, хронические обструктивные заболевания легких) или сахарный диабет с тенденцией к развитию кетоацидоза. Необходимо также соблюдать осторожность у больных с нарушением свертываемости крови (например, при тромбозе, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии) или выраженной миелосупрессией.

Изменения в легких. В редких случаях у больных, получавших интерферон альфа, в легких развивались инфильтраты неясной этиологии, пневмониты или пневмонии, в том числе с фатальным исходом. При появлении лихорадки, кашля, одышки и других респираторных симптомов всем больным следует проводить рентгенографию грудной клетки. При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких или признаков нарушения функции легких за такими больными следует установить более тщательное наблюдение и, при необходимости, отменить интерферон альфа. Хотя подобные реакции чаще встречались у больных хроническим гепатитом С, получавших интерферон альфа, тем не менее, их также регистрировали при лечении этим препаратом больных с онкологическими заболеваниями. Немедленная отмена интерферона альфа и лечение глюкокортикостероидами приводят к исчезновению нежелательных явлений со стороны легких.

Аутоиммунные заболевания. При лечении интерфероном альфа отмечали появление аутоантител. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний, по-видимому, чаще возникают при лечении интерфероном больных, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений.

Изменения органа зрения. Любому пациенту, пожаловавшемуся на снижение остроты зрения или ограничение полей зрения, следует провести офтальмологическое обследование. Подобные нежелательные реакции чаще возникают при наличии сопутствующих заболеваний, поэтому больным сахарным диабетом или артериальной гипертонией перед началом лечения препаратом ПегИнтрон® рекомендуется провести обследование глаз.

Изменения со стороны зубов и периодонта. У пациентов, получавших комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином, отмечались патологические изменения со стороны зубов и околозубных тканей. Сухость во рту при длительной комбинированной терапии рибавирином и пегинтерфероном альфа-2b может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны чистить зубы щеткой 2 раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога. Пациенты, у которых отмечается рвота, должны после этого тщательно прополаскивать рот.

Изменения щитовидной железы. До начала терапии пегинтерфероном альфа-2b необходимо определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), при выявлении любых отклонений функции щитовидной железы необходимо назначить соответствующее лечение. При появлении на фоне терапии симптомов возможной дисфункции щитовидной железы определяют уровень ТТГ. При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию препаратом ПегИнтрон® и рибавирином можно продолжить, при условии если есть возможность медикаментозно поддерживать уровень ТТГ в пределах нормальных значений. В противном случае при нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию следует отменить при невозможности достижения медикаментозной компенсации. У детей и подростков каждые 3 мес следует исследовать функцию щитовидной железы (например, определять уровень ТТГ).

Применение у детей и подростков. Препарат ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином можно применять у детей и подростков с массой тела равной или более 27 кг.

На фоне курса лечения продолжительностью до 48 недель у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет часто наблюдались потеря массы тела и задержка роста. Имеющиеся данные долговременных наблюдений за детьми, получавшими комбинированную терапию, включавшую стандартный курс интерферона/рибавирина, также указывают на существенное снижение роста у 21 % детей в течение 5 и более лет после отмены лечения. Необходимо тщательно взвесить ожидаемую пользу от лечения с учётом данных о безопасности у детей и подростков, полученных в клинических исследованиях:

- важно учитывать, что комбинированная терапия вызывает задержку роста, обратимость которой остаётся неясной;

- следует взвесить риск относительно характеристик заболевания у ребёнка, таких как прогрессирование заболевания (особенно фиброз), сопутствующих заболеваний, которые могут ускорить прогрессирование основного (таких как коинфекция ВИЧ), а также прогностических факторов ответа на лечение (генотип ВГС и вирусная нагрузка).

По возможности лечение следует проводить после пубертатного скачка роста для снижения риска задержки роста. Данные о долгосрочном влиянии терапии на половое созревание отсутствуют.

Псориаз и саркоидоз. Учитывая имеющиеся описания случаев обострения псориаза и саркоидоза при лечении интерфероном альфа-2b, применять препарат ПегИнтрон® у больных псориазом или саркоидозом следует только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает возможный риск.

Пересадка органов. Эффективность и безопасность применения препарата ПегИнтрон® (в комбинации с рибавирином или при монотерапии) у реципиентов при пересадке органов изучены недостаточно. Предварительные данные свидетельствуют об учащении случаев отторжения пересаженной почки. Имеются сообщения об отторжении пересаженной печени, однако причинно-следственной связи с приемом интерферона альфа не установлено.

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

- Тромбоциты $\geq 100,000$ в мм^3
- Нейтрофилы $\geq 1,500$ в мм^3
- Тиреотропный гормон в пределах нормы
- Гемоглобин ≥ 120 г/л (женщины), ≥ 130 г/л (мужчины),
 ≥ 110 г/л (девочки), ≥ 120 г/л (мальчики)

Последующие лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой, 4-ой и 8-ой неделях лечения и далее регулярно, по мере необходимости. Периодически на фоне лечения следует определять уровень РНК вируса гепатита С.

В связи с наблюдением случаев гипертриглицеридемии, а также увеличения случаев триглицеридемии, иногда выраженной, всем больным рекомендуется проводить мониторинг уровня липидов в крови.

Митохондриальная токсичность и лактацидоз:

У ВИЧ-инфицированных больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), повышен риск развития лактацидоза. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата ПегИнtron® и рибавирина на фоне ВААРТ (см. инструкцию по применению рибавирина).

У больных, получающих препарат ПегИнtron® и рибавирин в сочетании с зидовудином, повышен риск развития анемии.

Декомпенсация цирроза печени у больных с коинфекцией:

У ВИЧ-инфицированных больных с далеко зашедшим циррозом, вызванным вирусом гепатита С, получающих ВААРТ, повышен риск декомпенсации заболевания печени и фатального исхода. Применение интерферонов альфа в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином может привести к увеличению риска в этой группе пациентов. К другим факторам риска декомпенсации заболевания печени у ВИЧ-инфицированных больных относится лечение диданозином и повышенный сывороточный уровень билирубина.

Необходимо постоянно наблюдать больных с коинфекцией, получающих антиретровирусную терапию и лечение по поводу гепатита С, и периодически оценивать индекс Чайлд-Пью. При декомпенсации заболевания печени следует немедленно прекратить лечение гепатита С и пересмотреть антиретровирусную терапию.

Изменения крови у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С:

У ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированное лечение пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином одновременно с ВААРТ, риск развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Эти изменения в большинстве случаев удастся устранить путем снижения дозы, однако у данной категории пациентов следует тщательно контролировать показатели крови.

Пациенты с низким числом CD4-клеток:

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

Информацию о токсических эффектах антиретровирусных препаратов, которые планируется применять в сочетании с препаратом ПегИнtron® и рибавирином, и возможных перекрестных токсических реакциях – см. в инструкциях по применению соответствующих препаратов.

Влияние на способность вождения автомобиля и пользования сложной техникой.

При появлении утомляемости, сонливости или спутанности сознания на фоне терапии препаратом ПегИнтрон® не рекомендуется управлять автомобилем или сложной техникой.

Применение во время беременности и лактации

В исследовании на приматах было показано, что интерферон альфа-2b обладает abortивным действием. Скорее всего, препарат ПегИнтрон® также обладает таким действием. Поэтому препарат ПегИнтрон® противопоказано во время беременности.

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

Сведений о выведении компонентов этого препарата с грудным молоком нет. В связи с этим женщинам, кормящим грудью, следует прекратить лечение препаратом ПегИнтрон® или грудное вскармливание, с учетом ожидаемой пользы от лечения для матери и потенциального риска для младенца.

В связи с выраженным тератогенным и эмбриотоксическим действием рибавирина, приводящим к врожденным уродствам и гибели плода у животных при применении в дозе, составляющей 1/20 от рекомендуемой терапевтической дозы, комбинированная терапия препаратом ПегИнтрон® и рибавирином во время беременности противопоказана.

Терапия препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином должна начинаться только после получения отрицательного теста на беременность.

Женщины детородного возраста, получающие лечение препаратом ПегИнтрон® в комбинации с рибавирином, и их партнеры-мужчины должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами во время всего периода лечения и в течение, как минимум, 6 месяцев после его окончания, т.к. рибавирин накапливается внутриклеточно и выводится из организма чрезвычайно медленно. В течение всего этого времени необходимо ежемесячно повторять тест на беременность.

Следует предпринять все возможные меры по предохранению от беременности женщины - партнерши мужчины, получающего лечение препаратом ПегИнтрон® и рибавирином. Для этого необходимо, чтобы каждый из них пользовался эффективным контрацептивным средством.

Назначение препарата ПегИнтрон® и рибавирина женщинам детородного возраста возможно лишь при условии использования ими в период лечения эффективного противозачаточного средства.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При неоднократном совместном применении препарата ПегИнtron® и рибавирина признаков фармакокинетического взаимодействия между ними не выявлено.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных

Нуклеозидные аналоги: рибавирин *in vitro* ингибировал фосфорилирование зидовудина и ставудина. Клиническое значение этого эффекта не установлено. Однако данные *in vitro* свидетельствуют о том, что сочетанное применение рибавирина с зидовудином или ставудином может привести к повышению концентрации РНК ВИЧ в плазме. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать уровень РНК ВИЧ в плазме при применении рибавирина в сочетании с этими двумя препаратами. При ее увеличении целесообразно пересмотреть возможность применения рибавирина в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы (см. инструкцию по применению рибавирина).

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

В исследовании применения повторных доз препарата ПегИнtron® (по 1,5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель) подавления активности цитохромов CYP1A2, CYP3A4 или N-ацетилтрансферазы не выявлено, при этом отмечено увеличение активности цитохромов CYP2C8/C9 и CYP2D6. Поэтому требуется соблюдать осторожность при назначении препарата ПегИнtron® совместно с лекарственными средствами, в метаболизме которых участвуют CYP2C8/C9 или CYP2D6.

ИНФОРМАЦИЯ О ПЕРЕДОЗИРОВКЕ

В клинических исследованиях были зарегистрированы случаи непреднамеренной передозировки препарата. Во всех отмеченных случаях принятая доза превышала рекомендуемую терапевтическую не более, чем в два раза. Серьезных реакций не было. Нежелательные явления проходили самостоятельно и не требовали отмены терапии препаратом ПегИнtron®.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг в стеклянных флаконах типа I, герметично укупоренных пробкой из серого бутилового каучука с алюминиевым колпачком и полипропиленовой крышечкой.

Растворитель – вода для инъекций – по 0,7* мл в стеклянных ампулах вместимостью 2 мл.

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

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг, 150 мкг с растворителем (вода для инъекций 0,7 мл³) в шприц-ручках двухкамерных. Двухкамерный отсек выполнен из бесцветного стекла типа I; камеры разделены плунжером серого цвета из бромбутилового каучука. Другой плунжер, идентичный первому, закрывает двухкамерный отсек с одной стороны. С другой стороны, где навинчивается игла, двухкамерный отсек закрыт резиновым диском, заключённым в пластиковое кольцо.

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

*Примечание. Растворитель поставляется в избыточном количестве – для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не использовать по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

61475

