



ЛД 8943 - 2015

КМ № 3 от 31.03.15

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АЛЬТЕВИР®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АЛЬТЕВИР®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

Интерферон альфа-2b

ОПИСАНИЕ: прозрачная бесцветная жидкость.

СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: 1 мл раствора содержит: 3 млн. МЕ, 5 млн. МЕ интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного.

Вспомогательные вещества:

натрия ацетат 0,00164 г, натрия хлорид 0,005844 г, динатрия эдетата дигидрат 0,000075 г, полисорбат - 80 0,0001 г, декстран 40 раствор для инфузий 10% 0,05 г, вода для инъекций до 1,0 мл.

ФОРМА ВЫПУСКА:

раствор для инъекций.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуностимуляторы. Интерферон альфа-2b. Код АТХ: L03AB05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Альтевир®, раствор для инъекций, представляет собой интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, получаемый из клеток *Escherichia coli*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого интерферона альфа-2b. Пептидная последовательность молекулы, биологическая активность и основные фармакологические свойства рекомбинантного белка и человеческого интерферона альфа-2b идентичны.

Альтевир® оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и противоопухолевое действие. Интерферон альфа-2b, взаимодействуя со

специфическими рецепторами на поверхности клетки, инициирует сложную цепь изменений внутри клетки, включающую в себя индукцию синтеза ряда специфических цитокинов и ферментов, нарушает синтез вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков вируса в клетке. Результатом этих изменений является неспецифическая противовирусная и антипролиферативная активность, связанная с предотвращением репликации вируса в клетке, торможением пролиферации клеток и иммуномодулирующим действием интерферона. Интерферон альфа-2b стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, обладает способностью стимулировать фагоцитарную активность макрофагов, а также цитотоксическую активность Т-клеток и «натуральных киллеров», участвующих в противовирусном иммунитете. Предотвращает пролиферацию клеток, особенно опухолевых. Оказывает угнетающее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к ингибированию опухолевого роста.

Иммуногенность интерферона альфа 2в, входящего в состав препарата Альтевир[®], у человека не изучалась.

Фармакокинетика

Фармакокинетика интерферона альфа 2в, входящего в состав препарата Альтевир[®], у человека не изучалась. Согласно литературным данным, при п/к или в/м введении интерферона альфа-2b биодоступность его составляет от 80% до 100%. Время достижения C_{max} составляет 4-12 ч, $T_{1/2}$ - 2-6 ч, соответственно. Через 16 - 24 ч после введения рекомбинантный интерферон в сыворотке крови не определяется. Метаболизм осуществляется в печени. Интерфероны альфа могут нарушать окислительные метаболические процессы, снижая активность «печеночных» микросомальных ферментов системы цитохрома P450. Выводятся в основном почками путем клубочковой фильтрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический гепатит В. Лечение взрослых с хроническим гепатитом В с подтвержденной репликацией вируса гепатита В (наличие ДНК HBV 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 у взрослых больных хроническим гепатитом С, у которых повышена активность трансаминаз, отсутствуют признаки декомпенсации функции печени, и определяется РНК HCV или

антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) в сыворотке крови. При хроническом гепатите С у взрослых больных с рецидивом после терапии интерфероном альфа-2b Альтевир® назначают в комбинации с рибавирином. Перед началом комбинированной терапии следует ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Волосатоклеточный лейкоз. Лечение волосатоклеточного лейкоза у взрослых в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином.

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) достигается 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: назначение Альтевира® в сочетании с цитарабином во время первых 12 мес лечения позволяет существенно увеличить число больших цитогенетических ответов и значительно увеличить общую выживаемость больных по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2b после 3 лет лечения.

Множественная миелома. В качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов, достигших частичного ответа (уменьшение уровня парапротеина в сыворотке крови на 50%) после начальной индукционной терапии. Поддерживающая терапия удлиняет фазу плато, однако влияние препарата на общую выживаемость окончательно не установлено.

Фолликулярная лимфома (Неходжкинская лимфома). Лечение фолликулярной лимфомы с высокой опухолевой массой - в сочетании с адекватной индукционной химиотерапией (например, СНОР-режимом) у взрослых больных. 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 более 38 °С в течение более чем 8 дней, повышенное потоотделение по ночам), спленомегалия (граница селезенки выходит за область пупка), сдавление важных органов или возникновение компрессионного синдрома, вовлечение эпидурального пространства или орбитальной области, лейкопения, значительный выпот. Эффективность терапии Альтевиром® у пациентов с фолликулярными неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности и низкой опухолевой нагрузкой не была установлена.

Карциноидные опухоли Лечение карциноидных опухолей у взрослых больных при

вовлечении лимфоузлов или с метастазами в печени и с «карциноидным синдромом».

Злокачественная меланома Адьювантная терапия взрослых больных прооперированных по поводу первичной опухоли, при наличии высокого риска системного рецидива.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Лечение назначает врач, имеющий опыт лечения соответствующего заболевания. По решению врача пациент может самостоятельно вводить себе препарат подкожно для продолжения подобранного режима терапии.

Хронический гепатит В. Рекомендуемая доза для взрослых составляет от 30 до 35 млн МЕ в неделю подкожно, либо в дозе 5 млн МЕ ежедневно, либо 10 млн МЕ три раза в неделю в течение 4 месяцев (16 недель). Продолжительность курса лечения 4-6 месяцев (16-24 недели). Лечение прекращают при отсутствии положительной динамики (по данным исследования ДНК вируса гепатита В (HBV)) 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 $1500/\text{мм}^3$, гранулоциты менее $1000/\text{мм}^3$, тромбоциты менее $100\ 000/\text{мм}^3$). Терапию следует прекратить в случае выраженной лейкопении (лейкоциты менее $1200/\text{мм}^3$), нейтропении (гранулоциты менее $750/\text{мм}^3$) или тромбоцитопении (тромбоциты менее $70\ 000/\text{мм}^3$). Лечение может быть возобновлено в прежней дозе после нормализации или возврата к исходному уровню числа лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.

Хронический гепатит С. Альтевир[®] назначают подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (через день) в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином (дозы рибавирина и рекомендации по их подбору - см. инструкцию по применению рибавирина в капсулах в составе комбинированной терапии).

Лечение больных, ранее не получавших терапии. Эффективность Альтевира[®] повышается при одновременном применении с рибавирином. Монотерапию препаратом проводят в основном при наличии противопоказаний к применению или непереносимости рибавирина.

Применение Альтевира[®] в комбинации с рибавирином. 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 терапии в сыворотке крови не определяется РНК вируса гепатита С (РНК HCV), 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. При проведении клинических исследований установлено, что у пациентов, у которых после 6 месяцев терапии по-прежнему определяется РНК HCV, продолжение лечения не приводит к элиминации РНК HCV.

Генотип 1: Рекомендуемая продолжительность терапии составляет 12 месяцев. Вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов не достигших вирусологический ответ на 12 неделе лечения крайне мала.

Генотип 2/3: Рекомендуемая продолжительность терапии составляет 24 недели.

Лечение больных с рецидивом после курса монотерапии альфа-интерфероном. Альтевир® назначают в комбинации с рибавирином. Рекомендуемая продолжительность комбинированного лечения с рибавирином составляет 6 месяцев.

Монотерапия Альтевиром®. Оптимальная продолжительность терапии Альтевиром® полностью не установлена, однако рекомендовано проводить терапию в течение 12 -18 месяцев. Альтевир® рекомендуют применять в течение, по крайней мере, 3-4 месяцев, после этого следует провести определение РНК HCV. Затем лечение продолжают только в том случае, если РНК HCV не выявлена.

Волосатоклеточный лейкоз. Рекомендуемая доза Альтевира® для подкожного введения пациентам после спленэктомии и без нее составляет 2 млн МЕ/м² 3 раза в неделю. В большинстве случаев нормализация одного и более гематологических показателей наступает через 1-2 месяца лечения. Для нормализации показателей периферической крови (числа лейкоцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина) может потребоваться до 6 месяцев лечения Альтевиром®. Этому режима дозирования следует придерживаться постоянно, если только при этом не происходит быстрое прогрессирование заболевания или возникновение тяжелой непереносимости препарата.

Хронический миелолейкоз. Рекомендуемая доза Альтевира® составляет от 4 до 5 млн МЕ/м² ежедневно, подкожно. В некоторых случаях эффективной является комбинация Альтевира® в дозе 5 млн МЕ/м², назначаемого ежедневно подкожно, с цитарабином в дозе 20 мг/м² подкожно в течение 10 дней в месяц (максимальная суточная доза 40 мг). После нормализации числа лейкоцитов Альтевир® вводят в максимальной переносимой дозе (от 4 до 5 млн МЕ/м² в сутки) для поддержания гематологической ремиссии. Альтевир® 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.

Тромбоцитоз у больных хроническим миелолейкозом. Рекомендуются те же дозы, что и при лечении хронического миелолейкоза. Коррекция дозы, используемая для контроля числа лейкоцитов, может также применяться для контроля числа тромбоцитов.

Клинические данные свидетельствуют о том, что примерно у одной четверти (26%) больных хроническим миелолейкозом отмечается сопутствующий тромбоцитоз (число тромбоцитов более $500 \times 10^9/\text{л}$). Снижения числа тромбоцитов удавалось добиться у всех больных после 2 месяцев лечения. Число тромбоцитов никогда не было менее $80 \times 10^9/\text{л}$, при ежемесячном контроле.

Множественная миелома. Поддерживающая терапия: пациентам, у которых в результате индукционной терапии достигнута фаза плато (уменьшение парапротеина более чем на 50%), Альтевир® можно назначать в качестве монотерапии - подкожно в дозе 3-5 млн МЕ/м² 3 раза в неделю.

Фолликулярная лимфома. Альтевир® назначают в сочетании с химиотерапией подкожно в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю (через день) в течение 18 мес. Клинические данные имеются только по применению схемы CHVP (комбинация циклофосфида, доксорубина, тенипозиды и преднизолона) в виде 6-месячных циклов и последующих 6 циклов, проводимых 1 раз в 2 мес.

Карциноидные опухоли. Стандартная доза Альтевира® составляет 5 млн МЕ (3-9 млн МЕ) подкожно 3 раза в неделю (через день). У пациентов с распространённым процессом может потребоваться применение дозы до 5 млн МЕ ежедневно. При хирургическом лечении терапию Альтевиром® 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 Альтевир® назначают внутривенно в разовой дозе 20 млн МЕ/м² в сутки 5 дней в неделю на протяжении 4 недель. Рассчитанную таким образом дозу добавляют к 100 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/м², её вводят подкожно 3 раза в неделю (через день) в течение 48 недель. При развитии тяжелых побочных эффектов во время терапии Альтевиром® (в частности, при снижении числа гранулоцитов менее $500/\text{мм}^3$ или повышении 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 $250/\text{мм}^3$, 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, Альтевир® следует назначать в рекомендуемых

дозах с учетом их возможной коррекции из-за токсического действия, как описано выше.

Применение у больных пожилого возраста (65 лет и старше).

Зависимости фармакокинетики интерферона альфа-2b от возраста не выявлено. Литературные данные о результатах исследования фармакокинетики у пожилых людей после однократного подкожного введения интерферона альфа-2b свидетельствуют о том, что подбора дозы препарата с учетом возраста не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях проведенных при широком спектре показаний и с большим диапазоном доз (от 6 млн МЕ/м² в неделю при волосатоклеточном лейкозе до 100 млн МЕ/м² в неделю при меланоме) наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были лихорадка, усталость, головная боль, миалгия. Лихорадка и усталость проходили через 72 час после прекращения введения препарата. Хотя лихорадка может быть одним из симптомов так называемого «гриппоподобного синдрома», часто встречающегося при лечении интерферонами, следует провести обследование с тем, чтобы исключить другие возможные причины персистирующей лихорадки.

Приведенный ниже профиль безопасности был получен при проведении клинических исследований у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших интерферон альфа-2b в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином в течение 1 года. Все пациенты получали 3 млн МЕ интерферона альфа-2b 3 раза в неделю. В таблице приведены нежелательные явления, отмечавшиеся с частотой большей или равной 10% у пациентов, ранее нелеченных и получавших интерферона альфа-2b (или интерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином) в течение 1 года. В основном отмеченные нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными.

Таблица. Нежелательные явления, отмечавшиеся у пациентов, получавших интерферона альфа-2b (или интерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином) в течение 1 года.

Нежелательные явления	Монотерапия (n=806)	Комбинированная терапия (n=1010)
Местные реакции		
Воспалительные реакции в месте введения	9-16%	6-17%
Другие реакции в месте введения	5-8%	3-36%
Общие реакции		
Головная боль	51-64%	48-64%

Усталость	42-79%	43-68%
Озноб	15-39%	19-41%
Лихорадка	29-39%	29-41%
Гриппоподобный синдром	19-37%	18-29%
Астения	9-30%	9-30%
Снижение массы тела	6-11%	9-19%
Реакции со стороны ЖКТ		
Тошнота	18-31%	25-44%
Анорексия	14-19%	19-26%
Диарея	12-22%	13-18%
Боли в животе	9-17%	9-14%
Рвота	3-10%	6-10%
Реакции со стороны костно-мышечной системы		
Миалгия	41-61%	30-62%
Артралгия	25-31%	21-29%
Боли в костях и мышцах	15-20%	11-20%
Реакции со стороны ЦНС		
Депрессия	16-36%	25-34%
Раздражительность	13-27%	18-34%
Бессонница	21-28%	33-41%
Беспокойство	8-12%	8-16%
Нарушение способности к концентрации внимания	8-14%	9-21%
Эмоциональная лабильность	8-14%	5-11%
Реакции со стороны кожи		
Алопеция	22-31%	26-32%
Зуд	6-9%	18-37%
Сухость кожи	5-8%	10-21%
Сыпь	5-7%	15-24%
Реакции со стороны дыхательной системы		
Фарингит	3-7%	7-13%
Кашель	3-7%	8-11%
Диспное	2-9%	10-22%
Прочие		

Головокружение	8-18%	10-22%
Вирусная инфекция	0-7%	3-10%

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов с вирусным гепатитом С, соответствуют тем, которые были отмечены при применении Альтевира® по другим показаниям с некоторым дозозависимым увеличением по частоте развития. По другим показаниям наблюдались следующие нежелательные явления:

Со стороны организма в целом: очень редко - отек лица. Сообщалось об астенических состояниях (астения, недомогание и усталость), обезвоживании, сердцебиении, псориазе, грибковой инфекции и бактериальной инфекции (включая сепсис).

Со стороны иммунной системы: очень редко - саркоидоз или обострение саркоидоза. При применении альфа-интерферонов сообщалось о развитии различных аутоиммунных и опосредованных иммунной системой нарушений, в т.ч. идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, васкулита и синдрома Фогта-Коянаги-Харады.

Сообщалось о случаях острых реакций гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический аллергический отёк и анафилаксию.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - аритмии (обычно возникали у пациентов с предшествующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в анамнезе или с предшествующей кардиотоксической терапией), преходящая обратимая кардиомиопатия (отмечена у пациентов безотягощенного анамнеза со стороны сердечно-сосудистой системы); очень редко - артериальная гипотензия, ишемия миокарда и инфаркт миокарда.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко - суицидальные наклонности, очень редко - агрессивное поведение, в т.ч. направленное на других людей, суицидальные попытки, суицид, психоз (в т.ч. галлюцинации), нарушения сознания, нейропатии, полинейропатии, энцефалопатия, цереброваскулярная ишемия, цереброваскулярная геморрагия, периферические невропатии, судороги.

Со стороны органа слуха: очень редко - нарушение слуха.

Со стороны эндокринной системы: очень редко - сахарный диабет, ухудшение течения имеющегося сахарного диабета.

Со стороны ЖКТ: очень редко - панкреатит, повышение аппетита, кровоточивость десен, колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом).

Изменения со стороны зубов и периодонта. У пациентов, получавших комбинированную терапию Альтевиром® и рибавирином, отмечались патологические изменения со стороны зубов и периодонта. Сухость во рту при длительной комбинированной терапии рибавирином и Альтевиром® может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны чистить зубы щеткой 2 раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога. Кроме того, у некоторых пациентов может наблюдаться рвота.

Со стороны обмена веществ: редко - гипергликемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - рабдомиолиз (иногда тяжелый), судороги в ногах, боль в спине, миозит.

Со стороны кожи: очень редко - мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, некроз в месте инъекции.

Со стороны дыхательной системы: редко - пневмония, очень редко - легочные инфильтраты, пневмониты.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - нефротический синдром, нарушения функции почек, почечная недостаточность.

Со стороны системы кроветворения: очень редко при применении Альтевира® в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином отмечались апластическая анемия и полная аплазия красного костного мозга.

Со стороны органа зрения: редко - кровоизлияния в сетчатку, очаговые изменения глазного дна, тромбоз артерий и вен сетчатки, снижение остроты зрения, уменьшение полей зрения, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва.

Клинически значимые изменения лабораторных показателей: (чаще отмечались при назначении препарата в дозах более 10 млн МЕ в сутки) - снижение числа гранулоцитов и лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов, повышение активности ЩФ, ЛДГ, уровня креатинина и азота мочевины сыворотки крови. Повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови отмечается как патологическое при применении по всем показаниям, кроме гепатитов, а также у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В при отсутствии ДНК HBV. Если во время применения Альтевира® по любому показанию развиваются нежелательные явления, следует уменьшить дозу или временно прервать лечение до тех пор, пока нежелательные явления не будут ликвидированы. Если развивается постоянная или повторная непереносимость

при применении адекватного режима дозирования, или заболевание прогрессирует, терапию Альтевиром® следует отменить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рекомбинантному интерферону альфа-2b или любому из компонентов препарата. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность, перенесенный в течение предыдущих 6 месяцев инфаркт миокарда, выраженные нарушения сердечного ритма). Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, в том числе, вызванная наличием метастазов. Эпилепсия и другие тяжелые нарушения функций центральной нервной системы, особенно выражающиеся депрессией, суицидальными мыслями и попытками (в том числе, в анамнезе). Хронический гепатит с декомпенсированным циррозом печени.

Проводимое или проведенное в течение предыдущих 6 месяцев лечение иммунодепрессивными лекарственными средствами, не считая заверченный кратковременный курс лечения глюкокортикостероидами.

Аутоиммунный гепатит или иное аутоиммунное заболевание, заболевание щитовидной железы, не поддающееся контролю общепринятыми терапевтическими методами.

Декомпенсированные заболевания легких, в том числе, хроническая обструктивная болезнь легких, декомпенсированный сахарный диабет, гиперкоагуляция, в том числе, при тромбозе, тромбозе легочной артерии.

Выраженная миелосупрессия.

Заболевание щитовидной железы в случае, если оно не контролируется соответствующей терапией.

Сочетание интерферон альфа-2b с телбивудином.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях не было зарегистрировано случаев непреднамеренной передозировки. В случае превышения дозы, в том числе увеличения разового объема или частоты приема в неделю, немедленно сообщите врачу. В случае передозировки пациент должен быть госпитализирован для наблюдения и проведения при необходимости поддерживающей терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушения психики и нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Серьезные нарушения со стороны ЦНС, в особенности депрессия, суицидальные мысли и попытки суицида, наблюдались у некоторых пациентов при терапии препаратом, а также после прекращения терапии (в основном в течение 6 месяцев). Другие нарушения со стороны ЦНС, включая агрессивное поведение (в некоторых случаях направленное на других людей, например, мысли об убийстве), биполярные расстройства, мании, спутанность сознания и изменение умственного статуса, наблюдались у пациентов, получавших 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 рекомендуется прекратить терапию и продолжить наблюдение за пациентом, в случае необходимости провести психиатрическое вмешательство.

Пациенты с серьезными психическими нарушениями, в том числе в анамнезе. Если терапия с использованием интерферонов альфа-2b признана необходимой у взрослых пациентов с серьезными нарушениями психики (в том числе в анамнезе), ее следует начинать, только если проводится соответствующий индивидуальный скрининг и терапия психического нарушения.

Пациенты, употребляющие наркотические вещества. У пациентов с вирусом гепатита С, которые употребляют наркотические вещества (алкоголь, марихуана и пр.), риск развития нарушения 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, провести адекватную терапию. При необходимости, специалист в области психических заболеваний или наркомании должен обследовать, проводить 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.

Для всех пациентов

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) встречаются редко. В случае развития таких реакций препарат следует немедленно отменить и назначить 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 при ухудшении показателей свертываемости крови (увеличение длительности), которые могут указывать на разрушение печени. В случае появления на фоне применения препарата признаков нарушения функции печени за больным необходимо установить тщательное наблюдение и при прогрессировании симптомов отменить препарат.

Гипотензия

На фоне применения Альтевира® или в течение 2 дней после отмены лечения возможно развитие артериальной гипотензии, требующей назначения соответствующей терапии.

Необходимость адекватной гидратации

При лечении необходимо обеспечить адекватную гидратацию организма путем дополнительного введения жидкости, т.к. в некоторых случаях артериальная гипотензия может развиваться в результате уменьшения 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 Альтевир® с осторожностью назначают пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как хронические обструктивные болезни легких, сахарный диабет со склонностью к кетоацидозу. Особая осторожность требуется при применении препарата у пациентов с нарушениями свертываемости крови (в т.ч. с тромбофлебитами, тромбозами легочной артерии), а также при выраженной миелосупрессии.

Легочные заболевания

У пациентов, получавших терапию интерфероном альфа, в редких случаях наблюдаются пневмониты и пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом) неясной этиологии. Подобные симптомы встречались чаще на фоне применения «шоसाикото» - средства китайской народной медицины растительного происхождения. Любому 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. Своевременная отмена интерферона альфа и назначение ГКС способствует купированию легочных синдромов.

Нежелательные явления со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения (включая кровотечения, ватоподобные пятна, обструкция вен и артерий) сообщаются в редких случаях при терапии интерферонами альфа. Всем пациентам необходимо провести офтальмологическое обследование до начала терапии. При жалобах на нарушение зрения, изменение полей зрения или любые другие офтальмологические нарушения, необходима немедленная консультация окулиста. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения сетчатки, например сахарным диабетом или артериальной гипертензией, рекомендуется во время терапии Альтевиром® регулярно проходить офтальмологический осмотр. При появлении или усугублении расстройств зрения следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Нарушение сознания

У некоторых пациентов, особенно пожилых, получавших препарат в высоких дозах, наблюдались нарушение сознания, кома и судороги, включая случаи развития энцефалопатии. В случае неэффективности снижения дозы и/или медикаментозной коррекции этих нарушений, следует решить вопрос о прекращении терапии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, аритмиями) требуется тщательное медицинское наблюдение при назначении Альтевира®. Пациентам с заболеваниями сердца и/или прогрессирующим онкологическим заболеванием рекомендуется проведение ЭКГ до и во время терапии Альтевиром®. Возникающие аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются стандартной терапии, но могут потребовать и отмены Альтевира®.

Триглицеридемия

У некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня триглицеридов. В связи с этим всем пациентам рекомендуется контролировать уровень липидов крови.

Псориаз и саркоидоз

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

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 альфа-интерферонами отмечались появление аутоантител и возникновение аутоиммунных заболеваний. Риск 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 интерферонами, сообщались случаи развития синдрома Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ). Данный синдром является гранулематозным воспалительным нарушением, влияющим на органы зрения, органы слуха, мягкие мозговые оболочки и кожу. В случае подозрения на синдром ФКХ следует прекратить противовирусную терапию и рассмотреть необходимость применения глюкокортикостероидов.

Одновременное проведение химиотерапии

Применение Альтевира[®] в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид) 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 являются мукозиты, диарея, нейтропения, нарушения функции почек и электролитного баланса. Учитывая риск и тяжесть токсических эффектов, необходимо тщательно подбирать дозы препарата Альтевир[®] и химиотерапевтических средств. Одновременное применение с гидроксимочевинной может увеличивать частоту и тяжесть подкожного васкулита.

Пациенты с хроническим гепатитом С

Комбинированная терапия с рибавирином

При применении Альтевира[®] в комбинации с рибавирином следует руководствоваться также Инструкцией по медицинскому применению рибавирина. В клинических

испытаниях всем пациентам перед началом терапии проводили биопсию печени. Однако в определенных случаях (в том числе у больных с генотипами 2 и 3 вируса) лечение может быть начато без гистологического подтверждения диагноза. При решении вопроса о необходимости предварительного проведения биопсии следует руководствоваться существующими рекомендациями по тактике ведения таких больных.

Монотерапия

При монотерапии Альтевиром[®] редко развивается дисфункция щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз). В клинических исследованиях у 2,8% пациентов, получавших интерферон альфа-2b, развивалась патология щитовидной железы, которая контролировалась соответствующей терапией. Механизм развития такого действия неизвестен. Перед началом терапии следует определить концентрацию ТТГ. При выявлении любой патологии необходимо провести соответствующее лечение. Если медикаментозная терапия позволяет поддерживать ТТГ на уровне нормы, то назначение Альтевира[®] возможно. Если во время лечения возникло подозрение на нарушение функции щитовидной железы, следует определить уровень ТТГ. При нарушенной функции щитовидной железы лечение Альтевиром[®] может быть продолжено, если уровень ТТГ удастся поддерживать в пределах нормы при помощи медикаментозных средств. Отмена препарата не влияет на дисфункцию щитовидной железы, выявленной в процессе лечения.

Сочетанное инфицирование вирусом гепатита С и ВИЧ

У пациентов, инфицированных одновременно вирусом гепатита С и ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) может развиваться молочнокислый ацидоз. В связи с этим при назначении Альтевира[®] и рибавирина в дополнение к ВААРТ следует проявлять повышенную осторожность. При наличии сформированного цирроза риск декомпенсации функции печени и смерти у больных, инфицированных одновременно вирусом гепатита С и ВИЧ, повышен. Назначение Альтевира[®] (без рибавирина или в комбинации с рибавирином) в дополнение к проводимой терапии у данной группы больных может еще более увеличить этот риск.

Нарушения со стороны зубов и перидонта

Нарушения со стороны зубов и перидонта, которые могут привести к потере зубов, сообщались у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Альтевир[®] 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 полоскать рот.

Данные лабораторных исследований Перед началом лечения Альтевиром® и систематически в процессе терапии всем пациентам проводят общий клинический анализ крови (с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов), биохимических показателей крови, включая определение уровня электролитов, печеночных ферментов, билирубина, общего белка и креатинина. Во время терапии пациентов с хроническим гепатитом В или С рекомендуется следующая схема проведения контроля лабораторных показателей: 1, 2, 4, 8, 12, 16 недели и затем ежемесячно, даже после прекращения терапии, до решения врача о его необходимости. Если АЛТ повышается до величины, вдвое или более превышающей исходное значение, лечение Альтевиром® можно продолжать, при условии отсутствия признаков печеночной недостаточности. При этом определение АСТ, протромбинового времени, щелочной фосфатазы, 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 назначении в комбинации с рибавирином пациентам со сниженной функцией почек и в возрасте старше 50 лет, за ними следует установить тщательное наблюдение в связи с возможным развитием анемии.

Применение в период беременности и кормления грудью. Препарат Альтевир® не применяют в период беременности и грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами. Пациентов необходимо предупредить о возможности развития слабости, сонливости, нарушений сознания на фоне терапии препаратом Альтевир® и рекомендовать избегать управления транспортными средствами и механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие Альтевира® с другими лекарственными средствами полностью не изучено. С осторожностью следует применять Альтевир® одновременно со снотворными и седативными средствами, наркотическими анальгетиками и препаратами, оказывающими миелосупрессивный эффект.

При одновременном применении Альтевира® и теофиллина необходимо контролировать концентрацию последнего в сыворотке крови и при необходимости изменять режим его дозирования.

При применении Альтевира® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами (цитарабин, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид) повышается риск развития токсических эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в недоступном для детей месте. Не замораживать. Допускается кратковременное хранение в течение 10 дней при температуре не выше 25 °С.

Транспортирование при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Допускается кратковременное транспортирование в течение 10 дней при температуре не выше 25 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не подлежит применению по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту врача

УПАКОВКА

Раствор для инъекций 3 млн. МЕ/мл, 5 млн. МЕ/мл.

По 1 мл раствора, содержащего 3 млн. МЕ/мл, 5 млн. МЕ, в герметично запаянные бесцветные стеклянные ампулы из стекла марки НС-1 (первый гидролитический класс)

По 1 мл раствора, содержащего 3 млн. МЕ/мл, в шприцах инъекционных стерильных однократного применения из боросиликатного стекла I-го гидролитического класса с вклеенной иглой и защитным колпачком из полипропилена со вставкой из резины.

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

По 1 наполненному шприцу с вставленным поршнем в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной с покрытием фольгой алюминиевой печатной лакированной с нанесением печати по диагонали бегущей строкой или без фольги.

По 1 контурной ячейковой упаковке с ампулами или с наполненным шприцем вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ООО «ФАРМАПАРК», 117246, Россия, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 411-85-94, факс: +7 (495) 644-37-97,

www.pharmapark.ru

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Тел./факс: +7 (347) 272-92-85,

www.pharmstd.ru