Альгерон



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Цепэгинтерферон альфа-2b

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 мл
цепэгинтерферон альфа-2b	200 мкг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 2.617 мг, уксусная кислота ледяная до pH 5.0, натрия хлорид 8 мг, полисорбат 80 0.05 мг, динатрия эдетата дигидрат 0.056 мг, вода д/и до 1 мл.

0.4 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
0.6 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
0.6 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
0.8 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
1 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
1 мл - шприцы стеклянные (1) трехкомпонентные - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Цепэгинтерферон альфа-2b образуется путем присоединения к молекуле интерферона альфа-2b полимерной структуры - полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа. Биологические эффекты препарата Альгерон обусловлены интерфероном альфа-2b. Интерферон альфа-2b производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК и вырабатывается штаммом бактерии Escherichia coli, в которую методами генной инженерии введен ген человеческого интерферона альфа-2b.

Интерфероны оказывают противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусный эффект интерферона альфа-2b обусловлен связыванием его со специфическими клеточными рецепторами, что в свою очередь запускает сложный механизм последовательных внутриклеточных реакций, включающих индукцию определенных ферментов (протеинкиназа R, 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза и белки Mx). В результате происходит подавление транскрипции вирусного генома и ингибирование синтеза вирусных белков. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы. Интерферон повышает цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, фагоцитарную

активность макрофагов, способствует дифференцировке Т-хелперов, защищает Т-клетки от апоптоза. Иммуномодулирующее действие интерферона обусловлено также влиянием на продукцию ряда цитокинов (интерлейкинов, интерферона гамма). Все эти эффекты интерферона могут опосредовать его терапевтическую активность.

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

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

Фармакокинетика

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

При изучении фармакокинетики препарата Альгерон при однократном введении добровольцам в терапевтической дозе 1,5 мкг/кг совместно с рибавирином максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) достигалась в среднем через 31 (18-48) ч после введения и составляла 1401 ± 233 (1250-1803) пкг/мл. Площадь под кривой "концентрация-время" от 0 до 168 ч (AUC_{0-168})) составляла в среднем 144 212 ± 49 839 (106 845-226 062) пкг/мл/ч. Клиренс препарата (Cl) в среднем составлял 9,9 ± 3,2 (5,2-13) мл/(час×кг), период полувыведения ($T_{1/2}$) - 57,8 ± 8,4 (48-66,5) ч. Значение константы элиминации K_{el} в среднем составляло 0,0124±0,002 $ч^{-1}$.

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

Фармакокинетика у больных с нарушенной функцией почек

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

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

Фармакокинетика у больных с нарушением функции печени

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

Фармакокинетика у пожилых людей

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

Показания к применению:

— лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК HCV при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к препаратам интерферона, полиэтиленгликолю и любым другим компонентам препарата Альгерон;

— повышенная чувствительность к рибавирину или любому другому компоненту препарата;

— декомпенсированный цирроз печени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно расширенных вен);

— цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у больных с коинфекцией ВИЧ/хронический гепатит С (индекс Чайлд-Пью >6);

— аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания в анамнезе;

— нарушения функции щитовидной железы, которые не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии;

— эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы;

— тяжелые психические заболевания, в частности, депрессии, суицидальные мысли или попытки (в том числе в анамнезе);

— тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, включая нестабильные и неконтролируемые формы, существовавшие как минимум в течение 6 месяцев, предшествующих лечению;

— тяжелые заболевания почек (в том числе почечная недостаточность, клиренс креатинина <50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа);

— злокачественные новообразования;

— редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);

— беременность и период лактации;

— проведение терапии у мужчин, партнерши которых беременны;

— детский возраст до 18 лет;

— выраженное угнетение костномозгового кроветворения (нейтрофилы $<0.5\times10^9$/л, тромбоциты $<25\times10^9$/л, гемоглобин <85 г/л).

С *осторожностью*:

— тяжелые заболевания легких (например, хронические обструктивные заболевания легких);

— сахарный диабет с тенденцией к развитию кетоацидотической комы;

— нарушения, связанные со свертывающей системой крови (например, при тромбофлебите, перенесенной эмболии легочной артерии);

— нейтрофилы < 1.5×10^9/л, тромбоциты $<90\times10^9$/л, гемоглобин < 100 г/л;

— в комбинации с миелотоксичными препаратами;

— у пациентов с коинфекцией ВИЧ/хронический гепатит С - число CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл или менее 100 клеток/мкл при уровне РНК ВИЧ более 5000 копий/мл.

Способ применения и дозы:

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

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

При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю. Режим дозирования препарата Альгерон указан в таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Альгерон у пациентов с хроническим гепатитом С.

Масса тела	Доза для введения 1 раз в неделю	Количество раствора препарата Альгерон	Минимальный объемшприца
40 кг	60 мкг	0,3 мл	Шприц по 0,4 мл
41-46 кг	70 мкт	0,35 мл	
47-53 кг	80 мкг	0.4 мл	
54-60 кг	90 мкг	0,45 мл	Шприц по 0,5 мл
61-66 кг	100 мкг	0,5 мл	
67-73 кг	110 мкг	0,55 мл	Шприц по 0,6 мл
74-80 кг	120 мкг	0,6 мл	
81-86 кг	130 мкг	0,65 мл	Шприц по 0,8 мл
87-93 кг	140 кг	0,7 мл	
94-100 кг	150 кг	0,75 мл	
101-106 кг	160 кг	0,8 мл	
107-113 кг	170 кг	0,85 мл	Шприц по 1 мл
114-120 кг	180 кг	0,9 мл	
121-126 кг	190 кг	0,95 мл	
127-133 кг	200 кг	1 мл	

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

Препарат Альгерон нельзя вводить внутривенно.

Рекомендации по применению для пациентов:

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

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

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

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

5. Выберите область тела для инъекции. Альгерон вводится в подкожную жировую клетчатку (жировой слой между кожей и мышечной тканью), поэтому используйте места с рыхлой клетчаткой вдали от мест растяжения кожи, нервов, суставов и сосудов:

— Бедро (передняя поверхность бедер кроме паха и колена);

— Живот (кроме срединной линии и пупочной области).

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

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

6. Подготовка к инъекции.

Если пациент применяет препарат Альгерон в шприцах

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

Если пациент применяет препарат Альгерон во флаконах

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

через стекло флакона. Переверните флакон, чтобы его горлышко было направлено вниз.

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

Если пациент применяет препарат Альгерон в шприцах

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

Если пациент применяет препарат Альгерон во флаконах

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

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

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

10. Удалите шприц с иглой движением вертикально вверх.

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

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

Не допускается вводить двойную дозу препарата.

Не прекращайте применение препарата Альгерон без консультации с врачом.

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

Таблица 2. Режим дозирования рибавирина при комбинированной терапии с препаратом Альгерон у пациентов с хроническим гепатитом С.

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

Продолжительность лечения зависит от генотипа вируса.

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

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

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

Коррекция режима дозирования

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

Гематологические нарушения. При снижении в периферической крови числа лейкоцитов менее 1,5×10/л, нейтрофилов менее $0,75\times10^9$/л, числа тромбоцитов менее 50×10^9/л рекомендуется снизить дозу препарата Альгерон на величину, равную 1/3 от терапевтической дозы (1/3 ТД). Если число нейтрофилов и тромбоцитов не повышается, дозу препарата Альгерон рекомендуется снизить еще на 1/3 ТД. Повышать дозу рекомендуется, если число лейкоцитов превысит $2,0\times10^9$/л, нейтрофилов - 1×10^9/л, а тромбоцитов - 90×10^9/л на протяжении не менее 4 недель.

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

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

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

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

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

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

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

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

Лабораторные показатели	Снижение дозы рибавирина до 600 мг в сутки**	Снижение доза препарата Альгерон	Прекращение введения препарата Альгерон и приема рибавирина
Содержание гемоглобина*	<100 г/л	-	<85 г/л
Число лейкоцитов	-	$<1,5\times10^9$/л***	$<1,0\times10^9$/л
Число нейтрофилов	-	$<0,75\times10^9$/л***	$<0,5\times10^9$/л
Число тромбоцитов	-	$<50\times10^9$/л***	$<25\times10^9$/л
Содержание связанного билирубина	-	-	>2,5 ВГН
Содержание свободного билирубина	>85,5 мкмоль/л	-	>68,4 мкмоль/л (>4 недель)
Содержание креатинина		-	>0,177 ммоль/л
Активность АЛТ, АСТ			2х (от исходного значения) или >10ВГН

*У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) при снижении гемоглобина на >20 г/л в течение любых 4 недель лечения рекомендуется снизить дозу препарата Альгерон до половины

терапевтической и рибавирина до 600 мг в сутки и постоянно использовать сниженную дозу.

Если уровень гемоглобина у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в фазе компенсации) менее 120 г/л через 4 недели после снижения дозы - введение препарата Альгерон и прием рибавирина отменяют.

**Рибавирин в дозе 600 мг в сутки принимают по 1 капсуле 200 мг утром и 2 капсулы по 200 мг вечером, во время еды.

***Первое снижение дозы препарата Альгерон на 1/3 ТД (до 1,0 мкг/кг/нед), второе снижение дозы (при необходимости) препарата Альгерон - уменьшение еще на 1/3 ТД (до 0,5 мкг/кг/нед).

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты. Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Дети. У детей и подростков в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность препарата Альгерон в комбинации с рибавирином не изучалась.

Больные после трансплантации печени и других органов. Эффективность и безопасность препаратов пэгинтерферона альфа не установлена.

Побочное действие:

При проведении комбинированной терапии препаратом Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином побочные реакции в основном были легкими или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.

Для описания частоты побочных реакций использовались следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), нечасто (≥1/1000; <1/100), редко (≥1/10000; <1/1000), очень редко (<1/10000).

Наиболее частыми побочными реакциями (≥1/10) были:

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, раздражительность, депрессия, эмоциональная лабильность.

Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея.

Со стороны органов дыхания: сухой кашель.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в суставах, мышечные боли.

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

Реакции в месте введения: воспаление в месте введения.

Общие симптомы: лихорадка, гриппоподобный синдром, астения, повышенная утомляемость, снижение массы тела.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Снижение гематологических показателей, как правило, отмечалось в первые четыре недели лечения; они улучшались после коррекции дозы в пределах 4-8 недель. Тромбоцитопения менее 75×10% наблюдалась примерно у 6% больных. В большинстве случаев изменения показателей крови удавалось устранить путем снижения дозы, поэтому они не приводили к досрочному прекращению лечения. Модификация дозы рибавирина по поводу анемии требовалась у 2% больных.

Лабораторные показатели: гипогликемия, гипертриглицеридемия.

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

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головокружение.

Со стороны ЖКТ: снижение аппетита, боли в животе, сухость во рту, изжога.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция.

Со стороны слизистых оболочек: стоматит, гингивит, конъюнктивит, блефарит.

Реакции в месте введения: боль, инфильтрат, зуд в месте введения.

Лабораторные показатели: гипергликемия, изменения уровней гормонов щитовидной железы (повышение концентрации ТТГ).

При использовании препарата Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином помимо нежелательных явлений, которые наблюдались при применении препарата Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг/нед, были также отмечены следующие побочные реакции: боли в области сердца (6%), меноррагия (2%), в местах введения (2%) — цианоз, точечное кровоизлияние, фурункул.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении аналогичных препаратов пэгинтерферона альфа -2b в сочетании с рибавирином:

Наиболее частые побочные реакции (≥1/10):

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, бессонница, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, раздражительность, чувство тревоги.

Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, боль в животе, снижение аппетита.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, фарингит.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в суставах, костно-мышечные боли.

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

Реакции в месте введения: боль и воспаление в месте введения.

Общие симптомы: лихорадка, гриппоподобный синдром, астения, повышенная утомляемость, озноб, снижение массы тела.

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

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

Со стороны центральной и периферической нервной системы: нарушение вкусовых ощущений, атаксия, парестезия, гипестезия, эмоциональная лабильность, агрессивное поведение, снижение либидо, сонливость, гиперестезия, спутанность сознания, возбудимость, апатия, тремор, обморок.

Со стороны ЖКТ: диспепсия, неустойчивый стул, запоры, рвота, вздутие живота, сухость во рту, кровоточивость десен, стоматит, язвенный стоматит, глоссит.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатомегалия, желтуха.

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

Со стороны органов дыхания: ринит, бронхит, синусит, заложенность носа, респираторные нарушения, ринорея, непродуктивный кашель.

Со стороны костно-мышечной системы: артрит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: псориаз, ухудшение течения уже существовавшего псориаза, экзема, реакции фотосенсибилизации, макулопалулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, акне, фурункулез, нарушения со стороны кожи, гематома, повышенная потливость, нарушение структуры волос, нарушение со стороны ногтей.

Общие симптомы: недомогание, боли в грудной клетке, жажда, боли в правом подреберье.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, лимфаденопатия.

Снижение CD4+ лимфоцитов

Лечение препаратами пэгинтерферона альфа ВИЧ-инфицированных больных сопровождалось снижением абсолютного количества CD4+ лимфоцитов без изменения их процентного содержания. Данные изменения были полностью обратимы. Назначение препаратов пэгинтерферона альфа не оказывало негативного влияния на уровень вирусной нагрузки ВИЧ у больных с коинфекцией ВИЧ/хронический гепатит С во время и иосле лечения.

Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз, гипертиреоз.

Со стороны органов зрения: конъюнктивит, затуманивание зрения, боль в глазу, поражение слезной железы.

Со стороны органов слуха: нарушение/потеря слуха, шум в ушах, средний отит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: учащенное мочеиспускание, полиурия.

Со стороны репродуктивной системы: женщины - аменорея, гиперменорея, дисменорея, боль в молочных железах, дисфункция яичников, нарушения со стороны влагалища; мужчины - импотенция, простатит, нарушения половой

функции (без указания точного диагноза).

Прочие: вирусные инфекции, грибковые инфекции.

Лабораторные показатели: повышение активности АЛТ, гипербилирубннемия, изменения уровней гормонов щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), гипо- и гипергликемия, гиперурикемия, гипокальциемия.

Редкие побочные реакции (≥1/10000; <1/1000):

Со стороны центральной и периферической нервной системы: суицидальные мысли и попытки, агрессивное поведение, иногда направленное на окружающих, психоз, включая галлюцинации, периферическая нейропатия, судорожные припадки.

Со стороны ЖКТ: панкреатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, кардиомиопатия.

Со стороны костно-мышечной системы: рабдомиолиз, миозит.

Со стороны почек и мочевыделитепьной системы: нарушенная функция почек, почечная недостаточность.

Со стороны органов зрения: ретинопатия, кровоизлияние 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.

Очень редкие побочные реакции (<1/10000):

Со стороны центральной и периферической нервной системы: кровоизлияние в мозг, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия, полинейропатия.

Со стороны ЖКТ: ишемический колит, язвенный колит.

Со стороны органов дыхания: легочные инфильтраты, пневмонит, интерстициальный невмонит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: панцитопения, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нефротический синдром.

Со стороны иммунной системы: саркоидоз (или обострение саркоидоза).

Лабораторные показатели: гипертриглицеридемия, гиперлактатацидемия, лактатацидоз.

Частота не установлена:

Со стороны центральной и периферической нервной системы: паралич лицевого нерва, нейропатии (включая мононейропатии).

Со стороны ЖКТ: нарушения со стороны периодонта, нарушения со стороны зубов.

Со стороны иммунной системы: синдром Фогла-Коянаги-Харады, системная красная волчанка, ревматоидный артрит (впервые возникший или ухудшение состояния), васкулит, реакции острой гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксию.

Передозировка:

При передозировке препаратов пэгинтерферона альфа-2b серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Возможно усиление дозозависимых побочных эффектов. При случайном приеме дозы пэгинтерферона альфа-2b, превышавшей рекомендуемую не более чем в 2 раза, серьезных симптомов передозировки не наблюдалось. Нежелательные явления проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. Описаны случаи передозировки пэгинтерферона альфа-2а при введении препарата в течение двух дней подряд (без соблюдения недельного интервала) и при ежедневном введении на протяжении одной недели (суммарная доза 1260 мкг в неделю). Каких-либо необычных, серьезных и влияющих на лечение нежелательных явлений не отмечено.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препараты пэгинтерферона альфа не следует назначать при беременности.

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

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

Комбинация препаратов пэгинтерферона альфа с рибавирином противопоказана для назначения во время беременности.

В исследованиях на животных рибавирин оказывал выраженные тератогенные эффекты и вызывал смерть плода.

Рибавирин противопоказан беременным женщинам и мужчинам, партнерши которых беременны. Терапию рибавирином не следует назначать до получения отрицательного теста на беременность, проведенного непосредственно перед началом терапии. Женщины, способные к деторождению, или мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны быть проинформированы о тератогенных эффектах рибавирина и необходимости проведения эффективной контрацепции (не менее 2 способов) во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между препаратами пэгинтерферона альфа и рибавирином.

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

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

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

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

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

Не выявлено взаимодействия между рибавирином и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ламивудин, зидовудин, ставудин). Не рекомендуется комбинация диданозина н рибавирина. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат), что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической нейропатии, панкреатита, симптоматического лактатацидоза.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

Психическая сфера и ЦНС. При необходимости назначения препарата Альгерон пациентам с тяжелыми психическими нарушениями (в т.ч. пациентам, имеющим указания на такие нарушения в анамнезе) лечение может быть начато

только после проведения тщательного индивидуального обследования и соответствующей терапии психического расстройства.

У больных, получающих интерфероны, могут развиваться тяжелые побочные реакции со стороны психики, в частности, депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. 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. Пациентов с депрессией в анамнезе необходимо наблюдать на предмет появления признаков депрессии во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. Пациенты должны немедленно сообщать врачу о любом признаке депрессии. При сохранении или нарастании симптомов, особенно депрессии, суицидальных намерений или агрессивного поведения, следует отменить лечение и обеспечить своевременное вмешательство психиатра.

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

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

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

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

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

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

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

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

Аутоиммунные нарушения. При лечении интерфероном альфа в отдельных случаях отмечали появление аутоантител. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний чаще возникают при лечении больных, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений. Описано обострение или возникновение псориаза, саркоидоза и других аутоиммунных заболеваний. У больных псориазом и саркоидозом Альгерон следует применять с осторожностью, а при обострении заболевания рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Изменения со стороны органа зрения. При появлении жалоб на снижение остроты зрения или ограничение полей зрения следует провести офтальмологическое обследование. Подобные нарушения чаше возникают при наличии сопутствующих заболеваний, поэтому больным сахарным диабетом или артериальной гипертензией рекомендуется провести обследование перед началом лечения. Пациентам с заболеваниями органа зрения рекомендуется проводить регулярные осмотры во время лечения.

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

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

удается.

Лабораторные исследования. До начала лечения препаратом Альгерон необходимо провести стандартные клинические и биохимические анализы крови. Также их рекомендуется проводить во время терапии каждые 2 недели (клинический анализ крови) и каждые 4 недели (биохимический анализ крови). Альгерон можно применять при следующих лабораторных показателях: гемоглобин ≥120 г/л (женщины) и ≥130 г/л (мужчины), число тромбоцитов $>90\times10^9$/л (у больных с циррозом или переходом в цирроз - $>75\times10^9$/л), абсолютное число нейтрофилов - $> 1,5\times10^9$/л, концентрации ТТГ и тироксина в пределах нормы или функция щитовидной железы медикаментозно контролируется.

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

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

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

При нарушениях функции почек

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

При нарушениях функции печени

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

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

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

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Применение в детском возрасте

противопоказано детям до 18 лет. У детей и подростков в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность препарата Альгерон в комбинации с рибавирином не изучалась.

Условия хранения:

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

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Algeron