ПегАльтевир



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Пэгинтерферон 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:

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета; растворитель - прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса.

	0.5 мл готового р-ра
пэгинтерферон альфа-2b	100 мкг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, сахароза - 40 мг, полисорбат 80 - 0.05 мг, вода д/и - до 0.5 мл (на дозу).

Растворитель: вода д/и - 0.7 мл*.
* - растворитель добавляется в избыточном количестве для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

100 мкг - флаконы стеклянные (1) в компл. с растворителем 0.7 мл амп. 1 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета; растворитель - прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса.

	0.5 мл готового р-ра
пэгинтерферон альфа-2b	120 мкг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, сахароза - 40 мг, полисорбат 80 - 0.05 мг, вода д/и - до 0.5 мл (на дозу).

Растворитель: вода д/и - 0.7 мл*.
* - растворитель добавляется в избыточном количестве для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

120 мкг - флаконы стеклянные (1) в компл. с растворителем 0.7 мл амп. 1 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета; растворитель - прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса.

	0.5 мл готового р-ра
пэгинтерферон альфа-2b	150 мкг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, сахароза - 40 мг, полисорбат 80 - 0.05 мг, вода д/и - до 0.5 мл (на

дозу).

Растворитель: вода д/и - 0.7 мл*.
* - растворитель добавляется в избыточном количестве для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

150 мкг - флаконы стеклянные (1) в компл. с растворителем 0.7 мл амп. 1 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета; растворитель - прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса.

	0.5 мл готового р-ра
пэгинтерферон альфа-2b	50 мкг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, сахароза - 40 мг, полисорбат 80 - 0.05 мг, вода д/и - до 0.5 мл (на дозу).

Растворитель: вода д/и - 0.7 мл*.
* - растворитель добавляется в избыточном количестве для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

50 мкг - флаконы стеклянные (1) в компл. с растворителем 0.7 мл амп. 1 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета; растворитель - прозрачная, бесцветная жидкость без запаха и вкуса.

	0.5 мл готового р-ра
пэгинтерферон альфа-2b	80 мкг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат (в пересчете на безводное в-во) - 0.75 мг, сахароза - 40 мг, полисорбат 80 - 0.05 мг, вода д/и - до 0.5 мл (на дозу).

Растворитель: вода д/и - 0.7 мл*.
* - растворитель добавляется в избыточном количестве для компенсации потерь при растворении лиофилизата и введении приготовленного раствора.

80 мкг - флаконы стеклянные (1) в компл. с растворителем 0.7 мл амп. 1 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

ПегАльтевир представляет собой препарат пэгилированного интерферона альфа-2b, который получается путем ковалентной конъюгации рекомбинантного интерферона альфа-2b и монометоксиполиэтиленгликоля.

Биологическая активность препарата ПегАльтевир обусловлена интерфероном альфа-2b. Рекомбинантный интерферон альфа-2b получают из клона Escherichia coli, который содержит генно-инженерный плазмидный гибрид, кодирующий интерферон альфа-2b человеческих лейкоцитов. Интерферон альфа-2b обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Противовирусное действие обусловлено связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток и инициацией последовательности внутриклеточных реакций, включающих индукцию определенных ферментов (протеинкиназа R, 2'-5' олигоаденилатсинтетаза, белки Mx). Это ведет к подавлению транскрипции вирусного генома и ингибированию синтеза вирусных белков. Иммуномодулирующее действие связано с увеличением цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллеров и фагоцитарной активности макрофагов. Кроме того, интерферон альфа-2b способствует дифференцировке Т-хелперов, защищает Т-клетки от апоптоза и влияет на продукцию ряда цитокинов (интерлейкинов, интерферона гамма). Все эти эффекты могут опосредовать терапевтическую активность интерферона. Фармакодинамику препарата ПегАльтевир изучали по концентрации в крови эффекторного белка неоптерина, являющегося маркером активации клеточного иммунитета человека. После однократного подкожного введения препарата ПегАльтевир и препарата ПегИнтрон здоровым добровольцам в дозе 1,5 мкг/кг массы тела отмечалась сопоставимая динамика концентрации неоптерина в крови, C_{max} достигалось через 48 часов.

При доклиническом сравнительном изучении биологической активности на релевалентных группах животных препаратов ПегАльтевир и ПегИнтрон получены сопоставимые результаты.

Фармакокинетика

Пегилирование молекулы интерферона альфа-2b приводит к увеличению объема распределения и уменьшению клиренса. Уменьшение клиренса приводит более чем к 10-кратному увеличению $T_{1/2}$ по сравнению с немодифицированным интерфероном альфа-2b.

Фармакокинетика препарата ПегАльтевир изучалась в сравнении с препаратом ПегИнтрон. При доклиническом изучении статистически значимых отличий не выявлено. При однократном подкожном введении в дозе 1,5 мкг/кг здоровым добровольцам основные фармакокинетические параметры сопоставимы. C_{max} пэгинтерферона альфа-2b после однократного подкожного введения препарата ПегАльтевир достигалась, в среднем, через 16,5 часов и составляла порядка 579 нг/мл. Объем распределения (Vd) составлял, в среднем, 2,84 л/кг. $T_{1/2}$ составлял, в среднем, 26,9 часов; константа элиминации (K_{el}) - 0,03 часов$^{-1}$; клиренс (Cl) (скорость очищения крови от пэгинтерферона альфа-2b), в среднем, 90,43 мл/ч/кг.

Фармакокинетика у больных с нарушенной функцией почек

Почечный клиренс составляет 30% от общего клиренса пэгинтерферона альфа-2b. По данным исследования с однократным введением (1,0 мкг/кг) у пациентов с почечной недостаточностью отмечается увеличение C_{max}, AUC, $T_{1/2}$ пропорционально степени почечной недостаточности. При многократном введении (1,0 мкг/кг подкожно один раз в неделю в течение четырех недель) клиренс пэгинтерферона альфа-2b снижается в среднем на 17% при почечной недостаточности средней степени (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) и в среднем на 44% - при почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), по сравнению с пациентами с неизмененной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени гемодиализ не влияет на клиренс пэгинтерферона альфа-2b. В связи с этим, у больных с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени доза препарата ПегАльтевир, при назначении в виде монотерапии, должна быть снижена.

При клиренсе креатинина < 50 мл/мин комбинированная терапии препаратами ПегАльтевир и рибавирин противопоказана. В связи с индивидуальной вариабельностью фармакокинетики интерферона, пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени, получающие ПегАльтевир, должны находиться под тщательным наблюдением.

Фармакокинетика у больных с нарушением функции печени

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика у пожилых людей

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b не зависит от возраста, поэтому изменение дозы препарата ПегАльтевир у пожилых людей не требуется. Фармакокинетика у пациентов старше 70 лет не изучалась.

Фармакокинетика у детей

У детей и подростков, получающих пэгинтерферон альфа-2b в дозе 60 мкг/м /нед, логарифмически преобразованное соотношение экспозиции во время интервала дозирования ожидается на 58% (90% доверительный интервал: 141-177%) выше, чем у взрослых, получающих пэгинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед.

Нейтрализующие антитела к интерферону

Нейтрализующие антитела к интерферону анализировали в пробах сыворотки у больных, получавших препарат ПегАльтевир в клиническом исследовании. Эти антитела нейтрализуют противовирусную активность интерферона. Частота обнаружения нейтрализующих антител у больных, получавших препарат ПегАльтевир в дозе 1,5 мкг/кг, составила 1,9%.

Показания к применению:

Взрослые (тройная терапия)

— лечение хронического гепатита С, генотип 1, препаратом ПегАльтевир в комбинации с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, ранее не получавших противовирусной терапии или с неудачным опытом противовирусной терапии.

Взрослые (двойная терапия и монотерапия)

— лечение хронического гепатита С препаратом ПегАльтевир у взрослых пациентов, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, включая пациентов с компенсированным циррозом печени и/или в сочетании с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией.

— лечение хронического гепатита С препаратом ПегАльтевир в комбинации с рибавирином у взрослых пациентов, ранее не получавших противовирусной терапии, включая пациентов с сочетанной клинически стабильной ВИЧ-инфекцией, и у взрослых пациентов, которые ранее имели неудачный опыт противовирусной терапии комбинацией интерферона альфа (пегилированного или непегилированного) с рибавирином или монотерапии интерфероном альфа.

— монотерапия препаратом ПегАльтевир при хроническом гепатите С показана только в случае непереносимости или наличии противопоказаний для назначения рибавирина.

Дети (двойная терапия)

— лечение хронического гепатита С препаратом ПегАльтевир в комбинации с рибавирином у детей в возрасте от 3-х лет и старше, ранее не получавших противовирусной терапии, с компенсированным заболеванием печени и серопозитивных к РНК вируса гепатита С.

— если принимается решение не откладывать лечение до взрослого возраста, необходимо учитывать, что комбинированная терапия может вызвать задержку роста. Обратимость задержки роста не известна. Решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально.

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к интерферону или любому компоненту препарата;

— тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы в анамнезе, включая заболевание с нестабильным или неконтролируемым течением за последние 6 месяцев;

— пациенты с тяжелыми изнурительными заболеваниями;

— аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание в анамнезе;

— тяжелое нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени;

— нарушение функции щитовидной железы, которую не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии;

— эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы;

— цирроз печени с наличием печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью ≥6) у больных с коинфекцией ХГС/ВИЧ;

— одновременный прием препарата ПегАльтевир с телбивудином;

— тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения, в том числе в анамнезе, в частности тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки самоубийства у пациентов детского возраста;

— период грудного вскармливания;

— детский возраст до 18 лет (тройная терапия, монотерапия);

— детский возраст до 3 лет (двойная терапия);

— беременность, в том числе беременность у женщины-партнера мужчины, которому предполагается назначить лечение ПегАльтевиром (монотерапия, двойная или тройная терапия);

— редкие наследственно передаваемые заболевания — непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтазы (в связи с наличием сахарозы в составе препарата);

— нарушение функции почек - клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).

При назначении препарата ПегАльтевир в комбинации с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению этих препаратов.

С осторожностью

— женщины репродуктивного возраста;

— мужчины-партнеры женщин репродуктивного возраста;

— дети старше 3 лет и подростки (двойная терапия);

— пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (в случае монотерапии);

— ВИЧ-инфицированные больные;

— пациенты, получающие лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP2C8/9, особенно лекарственные препараты с узким терапевтическим «окном»;

— пациенты, получающие метадон;

— взрослые пациенты с психическими расстройствами;

— пациенты, злоупотребляющие алкоголем, марихуаной или другими веществами;

— пациенты с компенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы;

— пациенты, предрасположенные к аутоиммунным нарушениям;

— пациенты с заболеваниями глаз;

— пациенты с компенсированными заболеваниями щитовидной железы;

— пациенты с метаболическими нарушениями;

— пациенты, перенесшие трансплантацию органов;

— пациенты с псориазом;

— пациенты с саркоидозом;

— пациенты, управляющие автомобилем, или техникой.

Способ применения и дозы:

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

Препарат ПегАльтевир назначается в виде подкожной инъекции один раз в неделю. Доза препарата у взрослых зависит от того, назначается он в составе комбинированной терапии (двойной или тройной) или монотерапии.

Комбинированная терапия препаратом ПегАльтевир (двойная или тройная)

Двойная терапия (препарат ПегАльтевир с рибавирином): назначается взрослым пациентам и детям 3 лет и старше.

Тройная терапия (препарат ПегАльтевир с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A): назначается взрослым пациентам, инфицированным вирусом гепатита С, генотип 1.

Режим дозирования у взрослых

При комбинированной терапии с рибавирином препарат ПегАльтевир назначается в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела один раз в неделю. Рекомендуется чередовать места для инъекций. Рибавирин следует принимать внутрь ежедневно. Прием рибавирина совмещается с приемом пищи. Суточная доза рибавирина при комбинированной терапии рассчитывается в зависимости от массы тела. При комбинированной терапии можно руководствоваться объединенной таблицей по дозированию препаратов ПегАльтевир и рибавирин:

Масса тела (кг)	ПегАльтевир		рибавирин	
	Концентрация (мкг/0,5 мл)	Объем в неделю (мл)	Суточная доза (мг)	Количество капсул/таблеток (по 200 мг)
<40	50	0,5	800 мг/сут	4[а]
40-50	80	0,4	800 мг/сут	4[а]
51-64	80	0,5	800 мг/сут	4[а]
65-75	100	0,5	1000 мг/сут	5[б]
76-80	120	0,5	1000 мг/сут	5[б]
81-85	120	0,5	1200 мг/сут	6[в]
86-105	150	0,5	1200 мг/сут	6[в]
>105	150	0,5	1400 мг/сут	7[г]

а: 2 утром + 2 вечером
б: 2 утром + 3 вечером
в: 3 утром + 3 вечером
г: 2 утром + 4 вечером

При назначении препарата ПегАльтевир в составе тройной терапии, необходимо ознакомиться с инструкцией по

медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Продолжительность лечения у взрослых, не получавших лечение

Тройная терапия: необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Двойная терапия: у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, у которых не удается достичь неопределяемого уровня вирусной РНК или адекватного вирусологического ответа через 4 или 12 недель противовирусной терапии, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа крайне мала, и у них следует оценить целесообразность продолжения лечения.

Генотип 1:

— У пациентов с неопределяемым уровнем вирусной РНК через 12 недель противовирусной терапии, лечение следует продолжать еще в течение 9 месяцев (общая продолжительность курса - 48 недель).

— у пациентов, у которых вирусная РНК определяется через 12 недель противовирусной терапии, но при этом ее уровень снизился на ≥ 2 log от исходного значения, необходимо провести повторную оценку эффективности лечения через 24 недели терапии. Если вирусная РНК через 24 недели противовирусной терапии не определяется, необходимо продолжить полный курс лечения (общая продолжительность курса - 48 недель); если вирусная РНК продолжает определяться, следует рассмотреть целесообразность отмены лечения.

— пациентам с низкой концентрацией вируса (< 600000 МЕ/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация вируса, и РНК вируса не выявлялась до 24-ой недели терапии, лечение после 24-ой 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.

Генотип 2 или 3:

— рекомендуемая продолжительность лечения у всех пациентов этой группы - 24 недели, исключая пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.

Генотип 4:

— в целом отмечено, что пациенты этой группы поддаются лечению с трудом. У пациентов этой группы возможно применение той же тактики лечения, что и в группе пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.

Продолжительность лечения у взрослых с коинфекцией ХГС/ВИЧ

Двойная терапия: рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса. Ранний вирусологический ответ - снижение вирусной РНК ≥ 2 log от исходного значения или неопределяемый уровень РНК через 12 недель лечения - является предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа.

Продолжительность лечения у взрослых, не ответивших на лечение (повторный курс)

Тройная терапия: необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A. *Двойная терапия:* у всех пациентов, независимо от генотипа, достигших неопределяемого уровня вирусной РНК через 12 недель терапии, лечение должно продолжаться 48 недель. При отсутствии вирусологического ответа через 12 недель терапии вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа через 48 недель терапии - низкая. Продолжительность повторной терапии пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином в течение более 48 недель у пациентов с вирусом гепатита С 1 генотипа, ответ у которых не был достигнут, не изучалась.

Режим дозирования у детей (только двойная терапия)

Режим дозирования у детей 3 лет и старше и подростков определяется площадью поверхности тела для препарата ПегАльтевир и массой тела - для рибавирина. Рекомендуемая доза ПегАльтевира составляет 60 мкг/м^2/нед подкожно в комбинации с рибавирином в дозе 15 мг/кг/сут внутрь, разделенной на два приема, вместе с едой (утром и вечером).

Продолжительность лечения у детей (только двойная терапия)

Генотип 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 вирусологического ответа через 12 недель, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа крайне мала. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом ПегАльтевир, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным значением, либо при обнаружении в крови вирусной РНК через 24 недели лечения.

Генотипы 2 или 3:

— рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Генотип 4:

— рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом ПегАльтевир, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови вирусной РНК через 24 недели лечения.

Монотерапия препаратом ПегАльтевир (взрослые)

Режим дозирования

Препарат ПегАльтевир вводят подкожно в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю:

Масса тела (кг)	**0,5 мкг/кг**		**1,0 мкг/кг**	
	Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)	**Доза для введения 1 раз в неделю (мл)**	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Доза для введения 1 раз в неделю (мл)**
30-35	50	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120*	80	0,4	120	0,5

* У пациентов с массой тела > 120 кг доза ПегАльтевира рассчитывается по массе тела.

Монотерапия препаратом ПегАльтевир у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ не изучалась.

Продолжительность лечения

У пациентов, у которых есть вирусологический ответ через 12 недель, лечение следует продолжить еще в течение 3 месяцев (общая продолжительность курса - 6 месяцев). Продление терапии до 1 года (48 недель) может быть основано на прогностических факторах (генотип вируса, возраст > 40 лет, мужской пол, наличие мостовидного фиброза).

Коррекция дозы у всех пациентов (монотерапия и комбинированная терапия)

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях на фоне монотерапии или комбинированной терапии, включающей препарат ПегАльтевир, требуется коррекция дозы ПегАльтевира и/или рибавирина до прекращения нежелательных явлений. Снижение дозы ингибитора протеазы NS3/4A не рекомендуется. Ингибитор NS3/4A не должен назначаться без препарата ПегАльтевир и рибавирина. Так как дозы препарата ПегАльтевир и рибавирина влияют на исход лечения, они должны, насколько это возможно, оставаться приближенными к рекомендуемым стандартным дозам.

Лабораторные показатели	**Снижение дозы только рибавирина, если[1]:**	**Снижение дозы только пэгинтерферона альфа-2b, если[2]:**	**Прекращение терапии, если:**
Содержание гемоглобина	**> 85 г/л и < 100 г/л**	**-**	**< 85 г/л**
Взрослые: содержание гемоглобина у больных с 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
Дети: содержание гемоглобина	Не применимо (см. «Особые указания»)		
Число лейкоцитов	-	≥ $1,0\times10^9$/л и < $1,5\times10^9$/л	< $1,0\times10^9$/л
Число нейтрофилов	-	≥ $0,5\times10^9$/л и < $0,75\times10^9$/л	< $0,5\times10^9$/л
Число тромбоцитов	-	Взрослые: ≥ 25×10^9/л и < 50×10^9/л Дети и подростки: ≥ 50×10^9/л и<70×10^9/л	Взрослые: < 25×10^9/л Дети и подростки: < 50×10^9/л
Содержание связанного	-	-	2,5×ВГН*

билирубина			
Содержание свободного билирубина	> 0,05 г/л	-	> 0,04 г/л (в течение > 4 недель)
Содержание креатинина в сыворотке	-	-	> 0,02 г/л
Клиренс креатинина	-	-	Отменить рибавирин, если <50 мл/мин
АЛТ/АСТ**	-	-	2×(базовое значение) и > 10×ВГН*

Примечания:

[1]У взрослых первое снижение дозы рибавирина осуществляется на 200 мг/сут (у тех, кто получал 1400 мг - на 400 мг/сут). Если необходимо, второе снижение дозы рибавирина осуществляется еще на 200 мг/сут. Пациенты, у которых доза рибавирина снижена до 600 мг/сут, должны получать одну капсулу/таблетку препарата (200 мг) утром и две капсулы/таблетки (200 мг) вечером.

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

[2]У взрослых первое снижение дозы ПегАльтевира осуществляют до 1,0 мкг/кг/нед. При необходимости второе снижение дозы ПегАльтевира осуществляют до 0,5 мкг/кг/нед.

У детей и подростков первое снижение дозы ПегАльтевира производят до 40 мкг/м^2/нед, второе снижение дозы ПегАльтевира производят до 20 мкг/м^2/нед.

* - верхняя граница нормы.

** - Аланинаминотрансфераза / Аспартатаминотрансфераза.

Снижение дозы препарата ПегАльтевир у взрослых может быть достигнуто путем уменьшения объема вводимого раствора или применением препарата с меньшей дозировкой. У детей и подростков - путем коррекции рекомендуемой дозы в два этапа: со стартовой дозы 60 мкг/м^2/в неделю до 40 мкг/м^2/в неделю, затем, при необходимости, до 20 мкг/м^2/в неделю.

Рекомендации по снижению дозы препарата ПегАльтевир в два этапа при комбинированной терапии у взрослых

Первое снижение дозы ПегАльтевира до 1 мкг/кг				**Второе снижение дозы ПегАльтевира до 0,5 мкг/кг**			
Масса тела (кг)	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество ПегАльтевира (мкг)**	**Объем ПегАльтевира (мл)**	**Масса тела (кг)**	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество ПегАльтевира (мкг)**	**Объем ПегАльтевира (мл)**
<40	50	35	0,35	<40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0,25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
>105	150	105	0,35	>105	80	64	0,4

Рекомендации по снижению дозы препарата ПегАльтевир при монотерапии у взрослых

Лабораторные показатели	**Снижение дозы пэгинтерферона альфа-2b до половины терапевтической дозы, если**	**Прекращение инъекций пэгинтерферона альфа-2b, если**
Число нейтрофилов	≥ 0,5×10^9/л и < 0,75×10^9/л	< 0,5×10^9/л
Число тромбоцитов	≥ 25×10^9/л и < 50×10^9/л	< 25×10^9/л

У взрослых, получающих монотерапию препаратом ПегАльтевир в дозе 0,5 мкг/кг, снижение дозы может быть достигнуто снижением объема вводимого раствора препарата наполовину:

Масса тела (кг)	Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)	Количество ПегАльтевира (мкг)	Объем ПегАльтевира (мл)
30-35	50	8	0,08
36-45	50	10	0,1
46-56	50	13	0,13
57-72	80	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120*	80	32	0,2

* У пациентов с массой тела > 120 кг, доза ПегАльтевира рассчитывается по массе тела. Это может потребовать комбинации различных объемов и доз препарата.

У взрослых, получающих монотерапию препаратом ПегАльтевир в дозе 1,0 мкг/кг, снижение дозы может быть достигнуто снижением объема вводимого раствора препарата наполовину или снижением его концентрации:

Масса тела (кг)	Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)	Количество ПегАльтевира (мкг)	Объем ПегАльтевира (мл)
30-35	50	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120*	80	64	0,4

* У пациентов с массой тела > 120 кг, доза препарата ПегАльтевир рассчитывается по массе тела. Это может потребовать комбинации различных объемов и доз препарата.

Особые популяции пациентов

Коррекция дозы при почечной недостаточности

Монотерапия:

Препарат ПегАльтевир следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени. У пациентов, страдающих почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), начальная доза препарата ПегАльтевир должна быть снижена на 25%. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина 15-29 мл/мин), включая пациентов, которым проводится гемодиализ, начальная доза препарата ПегАльтевир должна быть снижена на 50%. Данных о применении пэгилированного интерферона альфа-2b у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин нет. Пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, включая находящихся на гемодиализе, должны быть под тщательным наблюдением. Если во время лечения отмечается снижение функции почек, терапию препаратом ПегАльтевир следует прекратить.

Комбинированная терапия:

Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин назначение препарата ПегАльтевир в комбинации с рибавирином противопоказано. При назначении комбинированной терапии пациентам с почечной недостаточностью следует проводить тщательное наблюдение в отношении развития анемии.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность лечения препаратом ПегАльтевир больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась, поэтому у таких больных применять препарат ПегАльтевир не следует.

Больные пожилого возраста (65 лет и старше)

Зависимости фармакокинетики пэгинтерферона альфа-2b от возраста не выявлено. Данные о результатах исследования фармакокинетики у пожилых людей после однократного подкожного введения пэгинтерферона альфа-2b свидетельствуют о том, что подбора дозы препарата с учетом возраста не требуется. У больных старше 70 лет фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b не изучалась.

Дети

Препарат ПегАльтевир в комбинации с рибавирином может назначаться детям в возрасте 3 лет и старше.

Инструкция по приготовлению раствора для инъекции

Лиофилизат препарата ПегАльтевир следует разводить только прилагаемым растворителем. Препарат ПегАльтевир нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами. С помощью стерильного шприца 0,7 мл воды для инъекций вводят во флакон с препаратом ПегАльтевир. Флакон осторожно покачивают 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.

Побочное действие:

Взрослые

Тройная терапия

Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Двойная терапия и монотерапия

Общие сведения о профиле безопасности:

Наиболее частыми (по результатам клинических исследований у более половины пациентов) побочными действиями комбинированной терапии препаратом пэгинтерферона альфа-2b и рибавирином являлись слабость, головная боль и реакция в месте инъекции. Более чем в 25% случаев наблюдались тошнота, озноб, бессонница, анемия, лихорадка, миалгия, астения, боль, алопеция, анорексия, снижение массы тела, депрессия, сыпь и раздражительность. Как правило, побочные действия имели легкую или умеренную степень тяжести, являлись хорошо контролируемыми и не требовали снижения дозы препаратов или отмены терапии. Слабость, алопеция, зуд, тошнота, анорексия, снижение массы тела, раздражительность и бессонница встречались реже при монотерапии препаратом пэгинтерферона альфа-2b, чем при комбинированном лечении.

Побочные действия:

Перечисленные ниже побочные действия, отмеченные при применении препарата пэгинтерферона альфа-2b, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой, в соответствии со следующей градацией: очень часто - ≥ 1/10, часто - ≥ 1/100 и < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000 и < 1/100, редко - ≥ 1/10000 и < 1/1000, очень редко - < 1/10 000, неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). Внутри каждой частотной группы побочные действия расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Инфекции и инвазии	
Очень часто	вирусная инфекция*, фарингит*
Часто	бактериальная инфекция, грипп, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, ринит, грибковая инфекция
Нечасто	инфекция в месте инъекции, инфекция нижних дыхательных путей
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	
Очень часто	анемия, нейтропения
Часто	лимфоаденопатия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко	апластическая анемия
Неуточненная частота	истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	реакции гиперчувствительности
Редко	саркоидоз
Неуточненная частота	реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая ангионевротический отек, анафилаксия и анафилактические реакции, включая анафилактический шок, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка
Нарушения со стороны эндокринной системы	

Часто	гипотиреоз, гипертиреоз
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	анорексия
Часто	гипокалиемия, гиперурикемия, дегидратация, повышение аппетита
Нечасто	сахарный диабет, гипертриглицеридемия
Редко	диабетический кетоацидоз
Нарушения со стороны психики	
Очень часто	депрессия, тревожность*, эмоциональная лабильность*, нарушение концентрации внимания, бессонница
Часто	агрессивное поведение, возбуждение, гнев, изменение настроения, нарушение поведения, нервозность, нарушения сна, снижение либидо, апатия, патологические мечты, плач
Нечасто	мысли о самоубийстве, попытки самоубийства, самоубийство, психоз, галлюцинации, панические атаки
Редко	биполярное расстройство
Неуточненная частота	мысли об убийстве, мания
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	головная боль, головокружение
Часто	амнезия, нарушение памяти, обморок, мигрень, атаксия, спутанность сознания, невралгия, парестезия, гипестезия, гиперестезия, гипертония, сонливость, снижение внимания, тремор, дисгевзия
Нечасто	нейропатия, периферическая нейропатия
Редко	судороги
Очень редко	цереброваскулярная ишемия, цереброваскулярное кровотечение, энцефалопатия
Неуточненная частота	парез лицевого нерва, мононейропатии
Нарушения со стороны органов зрения	
Часто	нарушение слезоотделения, нарушение зрения, нечеткое зрение, светобоязнь, конъюнктивит, раздражение глаз, боль в глазу, сухость слизистой оболочки глаза
Нечасто	экссудаты на сетчатке
Редко	снижение остроты зрения или выпадение полей зрения, кровоизлияние в сетчатку, ретинопатия, окклюзия артерии сетчатки, окклюзия вены сетчатки, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, отек макулы
Неуточненная частота	серозная отслойка сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Часто	нарушение/потеря слуха, шум в ушах, головокружение
Нечасто	боль в ухе
Нарушения со стороны сердца	
Часто	тахикардия, сердцебиение
Нечасто	инфаркт миокарда
Редко	застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, аритмия, перикардит
Очень редко	ишемия сердца
Неуточненная частота	перикардиальный выпот
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	гипотензия, гипертензия, приливы
Редко	васкулит
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Очень часто	одышка*, кашель*
Часто	дисфония, носовое кровотечение, респираторные расстройства, дыхательная недостаточность, заложенность околоносовых пазух, заложенность носа, ринорея, повышение секреции верхних дыхательных путей, боль в глотке и гортани
Очень редко	интерстициальная легочная болезнь
Нарушения со стороны системы органов пищеварения	
Очень часто	тошнота*, рвота, боль в животе, сухость полости рта*
Часто	диспепсия, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, стоматит, глоссит, глоссодиния, кровоточивость десен, запор, метеоризм, геморрой, хейлит, вздутие живота, гингивит, нарушения со стороны зубов
Нечасто	панкреатит, боль в полости рта
Редко	ишемический колит
Очень редко	язвенный колит
Нарушения со стороны гепато-билиарной системы	

Часто	гипербилирубинемия, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки	
Очень часто	алопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*
Часто	псориаз, фотосенсебилизация, макуло-папулезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, экзема, ночная потливость, гипергидроз, акне, фурункулез, эритема, крапивница, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей
Редко	саркоидоз кожи
Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экссудативная эритема
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Очень часто	артралгия, миалгия, мышечно-скелетные боли
Часто	артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто	боль в костях, мышечная слабость
Редко	рабдомиолиз, миозит, ревматоидный артрит
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	
Часто	учащенное мочеиспускание, полиурия, нарушение со стороны показателей мочи
Редко	нарушение функции почек, почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	аменорея, боль в груди, меноррагия, нарушение менструального цикла, дисфункция яичников, вагинальная дисфункция, сексуальная дисфункция, простатит, эректильная дисфункция
Общие нарушения и местные реакции	
Очень часто	реакция в месте введения*, воспаление в месте введения, повышенная утомляемость, астения, раздражительность, озноб, лихорадка, гриппоподобный синдром, боль
Часто	боль в груди, дискомфорт в груди, боль в месте введения, недомогание, отек лица, периферический отек, чувство дискомфорта, жажда
Редко	некроз в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	снижение массы тела

* Побочные действия, встречавшиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10) при монотерапии пэгинтефероном альфа-2b.

Описание отдельных побочных действий у взрослых:

В большинстве случаев нейтропения и тромбоцитопения носят умеренный характер (1 или 2 степень (ВОЗ)). Описано несколько случаев более тяжелой нейтропении у пациентов, получавших рекомендуемые дозы пэгинтерферона альфа-2b и рибавирина.

Приблизительно у 1,2% пациентов, получавших пэгинтерферон альфа-2b или интерферон альфа-2b в комбинации с рибавирином, отмечались угрожающие жизни психические расстройства, такие как мысли о самоубийстве и попытки самоубийства.

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.

Офтальмологические расстройства, включающие ретинопатию (включая отек макулы), кровоизлияние в сетчатку, окклюзию артерии или вены сетчатки, экссудаты на сетчатке, снижение остроты зрения или нарушения со стороны полей зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва, на фоне пэгинтерферона альфа-2b отмечались редко.

На фоне пэгинтерферона альфа-2b было зарегистрировано большое количество аутоиммунных и иммунных нарушений, включающих патологию щитовидной железы, системную красную волчанку, ревматоидный артрит (впервые выявленный или обострение), идиопатическую и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, васкулит, нейропатии, включая мононейропатии и синдром Фогта-Коянаги-Харады.

По данным клинического исследования, спектр нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне терапии препаратами ПегАльтевир и рибавирин, не отличались от терапии препаратами ПегИнтрон и рибавирин, а также литературных данных.

Комбинированная терапия хронического гепатита С с рибавирином у ВИЧ-инфицированных больных

Общие сведения о профиле безопасности

Побочные действия:

У ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С, получавших пэгинтерферон альфа-2b в комбинации с рибавирином, наблюдались следующие нежелательные явления 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-глютамилтранспептидазы (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%).

Описание отдельных побочных действий

Митохондриалтная токсичность:

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

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 пэгинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином изменения со стороны крови развивались чаще, чем при лечении интерфероном альфа-2b и рибавирином.

Снижение числа CD4-лимфоцитов:

Лечение пэгинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+ клеток, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+ клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия пэгинтерфероном альфа-2b 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/мкл ограничены.

При назначении противовирусной терапии ХГС у больных, инфицированных ВИЧ, необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению соответствующих антиретровирусных препаратов.

Комбинированная терапия хронического гепатита С с рибавирином у детей и подростков

Общие сведения о профиле безопасности

На фоне комбинированной терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином у детей и подростков коррекция дозы требуется в 25% случаев. Основными причинами являются анемия, нейтропения и снижение массы тела. В целом профиль побочных действий у детей и подростков аналогичен взрослым, за исключением специфичного для детей угнетения роста.

Наиболее распространенными побочными действиями являются повышение температуры тела (80%), головная боль (62%), нейтропения (33%), слабость (30%), анорексия (29%) и эритема в месте инъекции (29%). Как правило, побочные действия имеют легкую или умеренную степень тяжести.

Побочные действия

Перечисленные ниже побочные действия, отмеченные при применении препарата пэгинтерферона альфа-2b, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой, в соответствии со следующей градацией: очень часто - ≥ 1/10, часто - ≥ 1/100 и < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000 и < 1/100, редко - ≥ 1/10000 и < 1/1000, очень редко - < 1/10 000, неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). Внутри каждой частотной группы побочные действия расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Инфекции и инвазии	
Часто	грибковая инфекция, грипп, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит
Нечасто	пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	
Очень часто	анемия, лейкопения, нейтропения
Часто	тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто	гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	анорексия, снижение аппетита

Нарушения со стороны психики	
Часто	суицидальные мысли, попытки самоубийства, депрессия, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, злость, ажитация, тревожность, изменения настроения, беспокойство, нервозность, бессонница
Нечасто	нарушение поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, тревожные сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	головная боль, головокружение
Часто	дисгевзия, обмороки, нарушения концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна
Нечасто	невралгия, летаргия, парестезии, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор
Нарушения со стороны органов зрения	
Часто	боль в глазах
Нечасто	кровоизлияния в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечеткость зрения, светобоязнь
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	
Часто	вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Часто	сердцебиение, тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	приливы
Нечасто	понижение артериального давления, бледность
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
Часто	кашель, боль в глотке и гортани
Нечасто	затруднение дыхания, дискомфорт в носу, ринорея
Нарушения со стороны системы органов пищеварения	
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
Нарушения со стороны гепато-билиарной системы	
Нечасто	гепатомегалия

Нарушения со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки	
Очень часто	алопеция, сухость кожи
Часто	зуд, сыпь, эритематозная сыпь, экзема, акне, эритема
Нечасто	реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Очень часто	миалгия, артралгия
Часто	боли в мышцах и костях, боль в конечностях, боль в спине
Нечасто	мышечные контрактуры, подергивания мышц
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	
Нечасто	протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	женщины: дисменорея
Общие нарушения и местные реакции	
Очень часто	эритема в месте инъекции, утомляемость, лихорадка, озноб, гриппоподобные симптомы, астения, боль, недомогание, раздражительность
Часто	реакции в месте инъекции, зуд в месте инъекции, сухость в месте инъекции, боль в месте инъекции, чувство холода
Нечасто	боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, лицевая боль
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	замедление скорости роста (высоты и/или массы тела в пределах возрастной нормы)
Часто	повышение концентрации тиреотропного гормона, повышение концентрации тиреоглобулина
Нечасто	появление антитиреоидных антител
Травмы и отравления	
Нечасто	оглушение

Описание отдельных побочных действий у детей и подростков

Отклонения лабораторных показателей в большинстве случаев носят легкий или умеренный характер. 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 пэгинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.

Передозировка:

Случаев передозировки при назначении препарата ПегАльтевир не было. Описан случай превышения рекомендуемой дозы пэгинтерферона альфа-2b более, чем в 10,5 раз. Максимальная суточная доза, о которой было получено сообщение, - 1200 мкг. В целом побочные действия в случаях передозировки согласуются с имеющимися сведениями о профиле безопасности пэгилированного интерферона альфа-2b, однако их выраженность может быть выше. Стандартные методы, применяемые для ускорения элиминации препарата, не используются. Специфического антидота нет. При передозировке рекомендуется симптоматическое лечение и полное обследование пациента.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин

Препарат ПегАльтевир может назначаться женщинам репродуктивного возраста, только при условии использования эффективной контрацепции во время лечения.

Комбинированная терапия с рибавирином:

У пациентов женского пола или женщин-партнеров пациентов мужского пола, получающих препарат ПегАльтевир в комбинации с рибавирином необходимо соблюдать особые меры предосторожности для предотвращения наступления беременности. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 4 месяцев после его завершения. Пациенты-мужчины или их партнеры-женщины должны использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 7 месяцев после его завершения.

Беременность

Данных о применении интерферона альфа-2b у беременных женщин недостаточно. На животных была продемонстрирована его репродуктивная токсичность. На приматах было показано абортивное действие. Наиболее вероятно, что препарат ПегАльтевир обладает таким же действием. Потенциальный риск для человека не известен. Применение препарата ПегАльтевир при беременности противопоказано.

Комбинированная терапия с рибавирином:

Рибавирин вызывает серьезные пороки развития при назначении во время беременности. Таким образом, назначение рибавирина противопоказано беременным женщинам.

Грудное вскармливание

О выделении компонентов пэгинтерферона альфа-2b с грудным молоком неизвестно. В связи с потенциальным риском побочных действий у детей, находящихся на грудном вскармливании, до начала терапии кормление грудью необходимо прекратить.

Репродуктивная функция

Сведений о влиянии пэгинтерферона альфа-2b на репродуктивную функцию у мужчин и женщин нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В связи с тем, что метаболизм пэгинтерферона альфа-2b сопровождается увеличением активности изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP2C8/9, при совместном назначении препарата ПегАльтевир и лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием этих изоферментов, следует соблюдать осторожность. Особенно при назначении лекарственных препаратов с узким терапевтическим «окном», таких как варфарин, фенитоин (CYP2C9) и флекаинид (CYP2D6).

Это может быть отчасти связано с улучшением метаболической функции, обусловленной купированием воспалительного процесса на фоне терапии пэгинтерфероном альфа-2b. Таким образом, требуется осторожность при назначении пэгинтерферона альфа-2b пациентам, получающим лекарственные препараты с узким терапевтическим «окном», метаболизм которых может меняться при умеренных поражениях печени.

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

Метадон

У пациентов с ХГС, получавших поддерживающую терапию метадоном, которым был впервые назначен пэгинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед, через 4 недели отмечалось увеличение AUC метадона приблизительно на 15%. Клиническое значение этого эффекта не ясно. Однако, при назначении препарата ПегАльтевир таким пациентам требуется мониторинг седативных эффектов, угнетения дыхания и удлинения интервала QT.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных

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

Известны случаи ухудшения течения анемии, обусловленной назначением рибавирина, при назначении зидовудина, хотя точный механизм этого эффекта не ясен. Таким образом, в связи с увеличением риска развития анемии, сочетание рибавирина с зидовудином не рекомендуется. У пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, особенно с анемией, обусловленной зидовудином, в анамнезе, следует рассмотреть возможность замены зидовудина.

Телбивудин

Совместное назначение телбивудина с пэгинтерфероном альфа-2b связано с увеличением риска периферической нейропатии. Механизм этого эффекта не ясен. Комбинация препарата ПегАльтевир с телбивудином противопоказана.

Особые указания и меры предосторожности:

Психическая сфера и центральная нервная система (ЦНС).

У некоторых больных во время терапии препаратом пэгинтерферона альфа-2b и в течение 6 месяцев после ее отмены могут наблюдаться тяжелые нарушения со стороны ЦНС, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки самоубийства. Могут встречаться также другие нарушения со стороны ЦНС, в том числе агрессивное поведение (иногда мысли убийства), биполярные расстройства, мания, спутанность и изменение сознания. У пациентов должен проводиться тщательный мониторинг симптомов психических расстройств. При развитии этих побочных действий, в связи с их потенциальной серьезностью, следует оценить необходимость терапевтической коррекции. Если психические симптомы сохраняются или нарастают, или появляются суицидальные намерения, лечение препаратом ПегАльтевир следует отменить и обеспечить своевременную консультацию психиатра.

Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, в том числе в анамнезе.

При необходимости назначения препарата ПегАльтевир пациентам с тяжелыми психическими расстройствами (в том числе пациентам, имеющим указания на такие нарушения в анамнезе), лечение может быть начато только после проведения тщательного обследования и соответствующей терапии психического расстройства.

Детям и подросткам с тяжелыми психическими расстройствами в настоящее время или в анамнезе не следует назначать рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. При комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b у детей и подростков наблюдалась более высокая частота суицидальных мыслей и попыток самоубийства, чем у взрослых, как во время лечения, так и в последующие 6 месяцев. Также как и у взрослых, у детей и подростков могут отмечаться другие побочные действия со стороны психики (такие как депрессия, эмоциональная лабильность, сонливость).

Пациенты, злоупотребляющие различными веществами

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, злоупотребляющие веществами (алкоголем, марихуаной или другими веществами), имеют повышенный риск развития и/или обострения психических расстройств на фоне терапии интерфероном альфа. При необходимости назначения интерферонотерапии таким пациентам до назначения лечения показано тщательное обследование на наличие психических расстройств и злоупотребления другими веществами, а также тщательное наблюдение во время лечения и после его окончания. При первичном или повторном развитии психического расстройства и злоупотребления веществами, рекомендуется ранее вмешательство с целью предупреждения повторного возникновения или развития психических нарушений и употребления наркотиков.

Рост и развитие (дети и подростки)

Комбинированная терапия вызывает задержку роста, обратимость которой не ясна. Оценка соотношения пользы и риска должна проводиться в каждом случае индивидуально, с учетом данных о прогрессировании заболевания (особенно степени фиброза), наличия сопутствующих заболеваний (например, коинфекции ВИЧ), а также предикторов вирусологического ответа (генотип вируса и вирусная нагрузка). Когда это возможно, дети должны получать лечение после пубертатного скачка роста. Данных о долгосрочном влиянии на половое созревание нет.

Более частые случаи спутанности сознания и комы, включая случаи энцефалопатии, могут отмечаться у некоторых пациентов, как правило, пожилого возраста, принимающих высокие дозы интерферона альфа по онкологическим показаниям. В то время как эти эффекты в основном обратимы, иногда для полного восстановления может потребоваться до 3 недель. Очень редко на фоне высоких доз интерферона альфа могут отмечаться судороги.

Гиперчувствительность немедленного типа

В редких случаях терапия интерфероном альфа-2b осложнялась реакциями гиперчувствительности немедленного типа (крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, анафилаксией). При появлении таких реакций следует отменить препарат ПегАльтевир и немедленно назначить адекватную симптоматическую терапию. Транзиторная сыпь не требует прекращения лечения.

Сердечно-сосудистая система

При лечении препаратом ПегАльтевир больные с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и/или аритмиями, в том числе 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 ПегАльтевир. Данные о детях и подростках с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отсутствуют.

Функция печени

При появлении признаков декомпенсации заболевания печени следует прекратить лечение препаратом ПегАльтевир.

Повышение температуры тела

Хотя повышение температуры тела может быть проявлением гриппоподобного синдрома, который часто регистрируют при лечении интерфероном, тем не менее, необходимо исключить другие причины стойкого повышения температуры тела.

Гидратация

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

Изменения в легких

В редких случаях у больных, получавших интерферон альфа, в легких развивались инфильтраты неясной этиологии, пневмониты или пневмонии, иногда 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 за такими больными следует установить более тщательное наблюдение и, при необходимости, отменить интерферон альфа. Немедленная отмена интерферона альфа и лечение глюкокортикостероидами приводят к исчезновению нежелательных явлений со стороны легких.

Аутоиммунные заболевания

При лечении препаратами интерферона альфа отмечали появление аутоантител и возникновение аутоиммунных заболеваний. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний, по-видимому, чаще возникают при лечении интерфероном больных, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений. У пациентов с симптомами, подозрительными на аутоиммунное заболевание, необходимо провести тщательное обследование и оценку пользы/риска продолжения интерферонотерапии. У больных ХГС, получающих интерферонотерапию, были зарегистрированы случаи синдрома Фогта-Каянаги-Харада. В основе синдрома лежит гранулематозное воспаление глаз, органа слуха, мозговых оболочек и кожи. При подозрении на синдром Фогта-Каянаги-Харада следует отменить противовирусное лечение и решить вопрос о назначении глюкокортикостероидов.

Изменения со стороны органа зрения

Офтальмологические нарушения, включающие кровоизлияния в сетчатку, экссудаты на сетчатке, окклюзию артерии или вены сетчатки на фоне интерферона альфа встречаются редко. Всем пациентам следует провести офтальмологическое обследование до начала терапии. При выявлении тех или иных симптомов, включающих снижение остроты зрения или изменение полей зрения, необходимо полное офтальмологическое обследование. На фоне терапии препаратом ПегАльтевир рекомендуется проводить периодическое офтальмологическое обследование, особенно у пациентов с заболеваниями, связанными с развитием ретинопатии, такими как сахарный диабет или артериальная гипертензия. При развитии новых или ухудшении течения имеющихся офтальмологических расстройств ПегАльтевир следует отменить.

Изменения со стороны щитовидной железы

Иногда у пациентов с ХГС, получающих интерферон альфа развивается гипотиреоз или гипертиреоз. До начала терапии препаратом ПегАльтевир необходимо определить концентрацию 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 концентрацию ТТГ. При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию препаратом ПегАльтевир можно продолжить, если есть возможность медикаментозно поддерживать концентрацию ТТГ в пределах нормальных значений. У детей и подростков каждые 3 месяца следует исследовать функцию щитовидной железы (например, определять концентрацию ТТГ).

Метаболические нарушения

Может отмечаться гипертриглицеридемия и ее прогрессирование. Рекомендуется мониторинг липидного профиля.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных

Митохондриальная токсичность и лактатацидоз

У ВИЧ-инфицированных больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), повышен риск развития лактат-ацидоза. Необходимо соблюдать осторожность при добавлении препарата ПегАльтевир и рибавирина к ВААРТ (см. инструкцию по применению рибавирина).

Декомпенсация заболевания печени у больных с ко-инфекцией ХГС/ВИЧ

У ВИЧ-инфицированных больных с далеко зашедшим циррозом, вызванным вирусом гепатита С, получающих ВААРТ, повышен риск декомпенсации заболевания печени и летального исхода. Применение интерферона альфа в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином может привести к увеличению вышеописанного 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 ко-инфекцией, 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 пэгинтерфероном 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 удается устранить путем снижения дозы, однако у данной категории пациентов следует тщательно контролировать показатели крови. Пациенты, получающие комбинированную терапию препаратом ПегАльтевир и рибавирином вместе с зидовудином, имеют повышенный риск развития анемии, поэтому совместное назначение этой комбинации с зидовудином не рекомендуется.

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 следует соблюдать осторожность. Информацию о токсических эффектах антиретровирусных препаратов, которые планируется применять в сочетании с препаратом ПегАльтевир и рибавирином, и возможных перекрестных токсических реакциях - см. в инструкциях по применению соответствующих препаратов.

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, способные привести к потере зубов. Сухость в полости рта при длительной комбинированной терапии рибавирином и пэгинтерфероном 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 прополоскать полость рта.

Реципиенты органов

Эффективность и безопасность применения препарата ПегАльтевир у реципиентов органов не изучались. Предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия интерфероном альфа может способствовать учащению случаев отторжения трансплантантов почки и печени.

Псориаз и саркоидоз

В связи с тем, что описаны случаи обострения псориаза и саркоидоза на фоне терапии интерфероном альфа, назначение препарата ПегАльтевир таким пациентам показано только, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Лабораторные исследования

Всем больным до начала лечения препаратом ПегАльтевир рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови, а также исследование функции щитовидной железы.

Допустимыми являются следующие исходные значения показателей крови:

• Тромбоциты ≥100×10^9/л

• Нейтрофилы ≥$1,5\times10^9$/л

• Тиреотропный гормон в пределах нормы

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

Долгосрочная поддерживающая терапия

В связи с отсутствием соответствующих данных клинических исследований пэгинтерферона альфа-2b, препарат ПегАльтевир не следует использовать для долгосрочной поддерживающей монотерапии.

Редкие наследственные заболевания

Пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразо-изомальтазной недостаточностью ПегАльтевир противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

При нарушениях функции почек

Прием препарата противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени или декомпенсированным циррозом печени, циррозом печени с наличием печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью ≥6) у больных с коинфекцией ХГС/ВИЧ.

При нарушениях функции печени

Принимать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (в случае монотерапии);

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям до 18 лет (тройная терапия, монотерапия).
Препарат противопоказан детям до 3 лет (двойная терапия).

Условия хранения:

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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