

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

Лаферобіон®

(Laferobionum®)

Склад:

діюча речовина: interferon alfa-2b;

1 флакон містить: інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини, з активністю $(1-18) \cdot 10^6$ МО отриманий з клону *E. coli* шляхом гібридизації плазмід з геном інтерферону альфа-2b людського лейкоциту.

допоміжні речовини: натрію хлорид, декстран-70, калію дигідрофосфат, динатрію фосфат додекагідрат.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок або пориста маса білого кольору; гігроскопічний. Як природний лейкоцитарний інтерферон має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, антивірусну та протипухлинну.

Фармакотерапевтична група. Імуностимулятори. Інтерферон альфа-2b.

Код АТХ L03A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рекомбінантний інтерферон альфа-2b – високоочищений розчинний у воді білок з молекулярною масою 19300 дальтон. Активність лікарського засобу вимірюється в міжнародних одиницях (МО). Міжнародні одиниці визначають шляхом порівняння активності рекомбінантного інтерферону альфа-2b з активністю стандартного препарату людського лейкоцитарного інтерферону, що встановлений ВООЗ.

Спричиняє антипроліферативну дію на клітини пухлини, також чинить протівірусну та імуномодулюючу дію.

Дія інтерферону альфа-2b проявляється шляхом його зв'язування зі специфічними

рецепторами на поверхневій мембрані клітини та ініціювання комплексу послідовних внутрішньоклітинних реакцій, пов'язаних з індукцією ряду ферментів і реалізацією клітинних функцій, а саме з пригніченням реплікації вірусу в інфікованій клітині та зниженням проліферації клітин пухлини, з реалізацією імуномодуючих процесів (таких як підсилення фагоцитарної активності макрофагів, збільшення специфічної цитотоксичності лімфоцитів до клітин-мішеней).

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості лікарського засобу не вивчались.

Клінічні характеристики.

Показання. Препарат застосовувати у комплексній терапії дорослих при:

- гострому і хронічному вірусному гепатиті В (середньої тяжкості і тяжкі форми);
- хронічному гепатиті С;
- гострих і хронічних септичних захворюваннях вірусної природи;
- герпетичних інфекціях різної локалізації (оперізувальний лишай, множинні шкірні герпетичні висипання, генітальна герпетична інфекція);
- папіломатозі гортані;
- злоякісній меланомі, увеальній меланомі, нирковоклітинній карциномі, поверхнево локалізованому раку сечового міхура, раку яєчника та молочної залози, саркомі Капоші на тлі ВІЛ-інфекції, хронічному мієлолейкозі, волосатоклітинному лейкозі, неходжкінських лімфомах, базальноклітинній карциномі, Т-клітинній лімфомі шкіри (грибоподібному мікозі).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів препарату;
- тяжкі серцево-судинні захворювання (неконтрольована застійна серцева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжкі форми аритмії);
- псоріаз;
- виражені порушення функції печінки та/або нирок, включаючи метастази;
- епілепсія та інші захворювання ЦНС (у т. ч. функціональні);
- хронічний гепатит на тлі прогресуючого або декомпенсованого цирозу печінки;
- хронічний гепатит у хворих, які отримують або нещодавно отримали терапію імунодепресантами (крім короткого курсу кортикостероїдів);
- аутоімунний гепатит або інші аутоімунні захворювання в анамнезі;

- наявність у пацієнта дисфункції щитовидної залози;
- наявність тяжких вісцеральних порушень у пацієнтів з саркомою Капоші;
- комбінована терапія з телбівудином;
- пригнічення мієлоїдного ростка кровотворення;
- комбінована терапія з рибавірином у разі застосування Лаферобіону® в складі комбінованої терапії хронічного гепатиту С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. З обережністю слід застосовувати препарат одночасно з опіоїдними лікарськими засобами, анальгетиками, снодійними та седативними (потенційно виявляють мієлосупресивний ефект).

При одночасному застосуванні з препаратами, що метаболізуються шляхом окислення (у т. ч. з похідними ксантину – амінофіліном та теофіліном) слід враховувати можливість впливу Лаферобіону® на окислювальні метаболічні процеси. Концентрацію теофіліну у сироватці крові необхідно контролювати у разі необхідності – корегувати режим дозування.

Рідко повідомлялось про виникнення легеневих інфільтратів, пневмонітів та пневмоній (у деяких випадках летальних), частіше про виникнення уражень легень повідомлялось у разі одночасного застосування інтерферону альфа з «шосайкото» (китайським трав'яним препаратом).

При застосуванні препарату у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами (цитарабін, доксорубіцин, теніпозид, циклофосфамід) підвищується ризик розвитку загрозливих для життя токсичних ефектів (їх тяжкості та тривалості).

При одночасному застосуванні з зидовудином підвищується ризик розвитку нейтропенії.

Особливості застосування.

Психічні порушення та порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС)

У деяких пацієнтів під час терапії інтерфероном альфа-2b і навіть після припинення курсу лікування, в основному протягом наступних 6 місяців, спостерігались тяжкі побічні ефекти з боку ЦНС, особливо: депресія, суїцидальні думки та спроба самогубства. У дітей та підлітків, які проходили курс лікування інтерфероном альфа-2b у комбінації з рибавірином, суїцидальні думки та спроби самогубства спостерігались набагато частіше, ніж у дорослих (2,4 % проти 1 %), під час лікування та протягом 6 місяців після закінчення терапії. Як і в дорослих, у дітей та підлітків з'являлись і інші психічні побічні ефекти (наприклад депресія, емоціональна невраїноваженість та сонливість). Інші ефекти з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку (іноді спрямовану проти оточуючих, як, наприклад, думки про вбивство), біполярні порушення, манію, сплутаність свідомості та зміни психічного стану, спостерігались при лікуванні інтерферонами альфа. За пацієнтами слід уважно спостерігати для виявлення будь-яких симптомів психічних розладів. Якщо такі симптоми з'являються, лікар повинен зважати на їх потенційну серйозність та обмірковувати необхідність адекватного лікування. Якщо симптоми психічних порушень не зникають, посилюються або виникають суїцидальні думки,

рекомендується припинити лікування препаратом Лаферобіон® та надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

Пацієнти з клінічними або анамнестичними даними про тяжкі психічні стани

Якщо лікування інтерфероном альфа-2b необхідне дорослим з клінічними або анамнестичними даними про тяжкі психічні стани, то його слід починати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та лікування психічного стану.

Пацієнти з алкогольною та наркотичною залежністю

Підвищений ризик розвитку психічних розладів або загострення вже існуючих психічних розладів при лікуванні інтерфероном альфа відмічався у пацієнтів, що страждають на алкогольну чи наркотичну залежність. Якщо такі пацієнти потребують лікування інтерфероном альфа-2b, необхідний ретельний нагляд під час терапії та навіть після припинення лікування.

Побічні ефекти, в тому числі пролонгація коагуляційних маркерів та порушення функції печінки.

Помірні та тяжкі побічні ефекти можуть вимагати коригування схеми дозування, а іноді – припинення терапії препаратом Лаферобіон®. Припинення лікування препаратом рекомендується пацієнтам з хронічним гепатитом, у яких відбувається пролонгація коагуляційних маркерів, що може свідчити про печінкову недостатність.

За кожним пацієнтом, у якого розвиваються порушення функцій печінки під час лікування препаратом Лаферобіон®, необхідно уважно спостерігати і у разі потреби припинити терапію.

Гіпотонія

Гіпотонія може виникати під час курсу терапії препаратом або протягом двох днів після проведення терапії і може вимагати додаткового лікування.

Необхідність відповідної гідратації

Пацієнтам, які проходять курс терапії препаратом Лаферобіон®, необхідно проводити відповідну гідратацію, оскільки в деяких пацієнтів проявляється гіпотонія, пов'язана зі зневодненням організму. У таких випадках може бути необхідною регідратація.

Лихоманка

Оскільки лихоманка може спостерігатись як ознака грипоподібного синдрому, який зазвичай розвивається під час терапії інтерфероном, то слід виключити інші чинники постійної лихоманки.

Пацієнти з виснажливими захворюваннями

Лаферобіон® слід обережно застосовувати пацієнтам з хронічними виснажливими захворюваннями, такими як легеневі захворювання (наприклад хронічні обструктивні легеневі захворювання) або пацієнтам з цукровим діабетом, схильним до кетоацидозу. Також слід уважно спостерігати за пацієнтами з коагуляційними порушеннями (наприклад, тромбофлебіт, тромбоемболія легеневої артерії) або тяжкою мієлосупресією.

Порушення з боку органів дихання

Зрідка у пацієнтів, що отримували інтерферон альфа, утворювалися інфільтрати в легенях, розвивалися пневмоніти та пневмонія, у тому числі з летальним наслідком. Етіологія цих явищ не визначена. Більш часто ці симптоми спостерігались при застосуванні «шосайкото» (китайського трав'яного препарату) разом із інтерфероном альфа. З появою лихоманки, кашлю, задишки та інших респіраторних симптомів всім пацієнтам варто проводити рентгенографію грудної клітки. За наявності інфільтратів на рентгенограмах чи ознак порушення функції легень потрібен постійний нагляд за пацієнтами і при необхідності відміна інтерферону альфа. Незважаючи на те, що такі симптоми частіше спостерігались у пацієнтів з хронічним гепатитом С, які приймали інтерферон альфа, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які проходили курс лікування інтерфероном альфа, також були зафіксовані ці симптоми. Негайне припинення прийому інтерферону альфа та лікування кортикостероїдами усуває побічні явища з боку легень.

Побічні явища з боку органів зору

В деяких випадках після лікування інтерферонами альфа спостерігались побічні явища з боку органів зору, в тому числі крововиливи в сітківку, «ватні» плями на сітківці та обструкція артерії або вени сітківки. Всі пацієнти до початку терапії повинні пройти офтальмологічне обстеження. Всім пацієнтам, що скаржаться на зниження гостроти зору, обмеження полів зору та інші офтальмологічні симптоми під час лікування препаратом Лаферобіон[®], необхідно негайно провести повне офтальмологічне обстеження. Періодичні офтальмологічні обстеження під час терапії препаратом Лаферобіон[®] особливо рекомендується проводити у пацієнтів з порушеннями, які можуть бути пов'язані з ретинопатією, такими як цукровий діабет чи артеріальна гіпертензія.

Слід припинити лікування препаратом у разі появи нових чи посилення наявних офтальмологічних порушень.

Оглушення, кома та енцефалопатія

У деяких пацієнтів, в основному літнього віку, які приймали більш високі дози препарату, спостерігались випадки оглушення та коми, в тому числі випадки енцефалопатії. Ці ефекти в основному оборотні, повне позбавлення від них у деяких пацієнтів займає до трьох тижнів. При прийомі високих доз препарату напади трапляються дуже рідко.

Пацієнти з кардіологічними порушеннями

Потрібен постійний нагляд за дорослими пацієнтами з анамнестичними або клінічними даними про застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда, аритмію. Пацієнтам з кардіологічними захворюваннями та/або з прогресуючою стадією раку рекомендується проводити ЕКГ до та під час курсу лікування. Порушення ритму серця (головним чином суправентрикулярна аритмія) зазвичай відповідає на традиційну терапію, проте може бути потрібне припинення лікування препаратом Лаферобіон[®]. Даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам з кардіологічними захворюваннями в анамнезі немає.

Гіпертригліцеридемія

Спостерігалась гіпертригліцеридемія та загострення гіпертригліцеридемії, іноді тяжке, тому рекомендується здійснювати контроль за рівнями ліпідів.

Відторгнення трансплантата нирки та печінки

За попередніми даними, терапія інтерфероном альфа може бути пов'язана з підвищенням

частоти відторгнення трансплантата нирки. Також були зафіксовані випадки відторгнення трансплантата печінки.

Аутоантитіла та аутоімунні розлади

При лікуванні інтерферонами альфа спостерігалось виникнення аутоантитіл та аутоімунних розладів. Пацієнти, схильні до виникнення аутоімунних розладів, належать до групи підвищеного ризику. Пацієнтам з ознаками аутоімунних розладів потрібен постійний нагляд, а також повторне проведення оцінки користі/ризiku подальшої терапії інтерфероном. У пацієнтів з хронічним гепатитом С, яких лікували інтерфероном, спостерігались випадки синдрому Фогта – Коянаги – Харада (ФКХ). Цей синдром є гранулематозним запальним порушенням, яке вражає очі, систему слуху, мозкові оболонки та шкіру. Якщо є дані про розвиток синдрому ФКХ, то слід припинити противірусне лікування та розглянути можливість терапії кортикостероїдами.

Супутня хіміотерапія

Застосування препарату Лаферобіон® у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами (наприклад з Ага-С, циклофосфамідом, доксорубіцином, теніпозидом) збільшує ризик токсичності, що може загрожувати життю. Найбільш частими побічними ефектами, які становлять загрозу для життя, є запалення слизової оболонки, діарея, нейтропенія, ниркова недостатність та електролітні порушення. Через ризик збільшення токсичності потрібен ретельний підбір доз препарату Лаферобіон® для супутнього застосування з хіміотерапевтичними засобами. Якщо Лаферобіон® застосовують з гідроксисечовиною, то може збільшитись частота та тяжкість шкірного васкуліту.

Хронічний гепатит С

Комбінована терапія з рибавірином (при застосуванні Лаферобіону® в складі комбінованої терапії хронічного гепатиту С).

Всім пацієнтам із хронічним гепатитом С перед включенням в клінічне випробування проводили біопсію печінки, але у певних випадках (наприклад, для пацієнтів з вірусним генотипом 2 та 3) лікування можливе й без гістологічного підтвердження. Слід керуватися діючими рекомендаціями щодо тактики ведення таких пацієнтів.

Моноterapia.

Нечасто у дорослих пацієнтів, які отримували терапію інтерфероном альфа-2b при вірусному гепатиті С, спостерігались порушення з боку щитовидної залози – гіпотиреоз або гіпертиреоз (у 2,8 % пацієнтів при клінічних випробуваннях). Порушення функції щитовидної залози контролювалося відповідною традиційною терапією. Механізм, за допомогою якого Лаферобіон® може впливати на тиреоїдний статус, не відомий. Перед початком застосування Лаферобіону® слід визначити рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові. При виявленні будь-яких відхилень слід провести відповідну терапію. Якщо вміст ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні, лікування Лаферобіоном® може бути розпочато. При появі симптомів порушення функції щитовидної залози на фоні лікування Лаферобіоном® необхідно визначити рівень ТТГ. При наявності порушення функції щитовидної залози лікування Лаферобіоном® можна продовжувати, якщо вміст ТТГ вдається підтримувати на нормальному рівні. Припинення застосування Лаферобіону® не призводить до поновлення порушеної під час лікування функції щитовидної залози.

Коінфекція ВІЛ та вірусом гепатиту С

У пацієнтів, які коінфіковані ВІЛ та проходять курс високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), зростає ризик виникнення лактоацидозу. З обережністю слід додавати лікування Лаферобіоном® і рибавірином до ВААРТ. У пацієнтів, які отримують Лаферобіон® та рибавірин у складі комбінованої терапії та зидовудин, підвищується ризик розвитку анемії.

У коінфікованих пацієнтів з цирозом, які отримують ВААРТ, зростає ризик виникнення печінкової декомпенсації та смерті. Додаткове застосування альфа-інтерферонів окремо або в комбінації з рибавірином підвищує ризик у цієї категорії хворих.

Коінфекція гепатитом С та В

Повідомлялось про випадки реактивації гепатиту В (деякі з тяжкими наслідками) у пацієнтів, як інфіковані вірусами гепатиту В і С та отримують інтерферон. Частота реактивації низька. Усі пацієнти повинні пройти обстеження на гепатит В перед початком лікування гепатиту С інтерфероном; спостереження за пацієнтами, які коінфіковані гепатитами В і С, здійснюється відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Стоматологічні і пародонтологічні розлади

У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію Лаферобіоном® та рибавірином були зареєстровані стоматологічні та пародонтологічні розлади, що можуть призвести до втрати зубів. Крім того, сухість у роті може викликати пошкодження зубів та слизових оболонок рота при тривалому застосуванні Лаферобіону® та рибавірину. Хворі повинні дотримуватись правил гігієни ротової порожнини і регулярно проходити стоматологічні огляди. Крім того, у деяких пацієнтів може з'явитися блювання. Якщо це сталось, рекомендується потім ретельно промити ротову порожнину.

Лабораторні дослідження

Стандартні гематологічні дослідження та хімічні аналізи крові (загальний аналіз крові та лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів, електролітів, ензимів печінки, протеїну сироватки, білірубіну та креатиніну сироватки) є обов'язковими для всіх пацієнтів перед та під час системного лікування препаратом Лаферобіоном®.

Під час терапії пацієнтів із хронічним гепатитом В або С рекомендується така схема проведення контролю лабораторних показників: 1-й, 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й тиждень і потім 1 раз на два місяці впродовж усього курсу лікування. Якщо АЛТ підвищується до величини, що вдвічі або більше перевищує те значення, яке було до початку терапії, лікування препаратом Лаферобіон® можна продовжити, якщо немає ознак печінкової недостатності. У цьому випадку визначення АЛТ, протромбінового часу, лужної фосфатази, альбуміну та білірубіну потрібно проводити кожні 2 тижні.

У пацієнтів із злоякісною меланомою функцію печінки та кількість лейкоцитів (з формулою) слід контролювати щотижня під час індукції ремісії та щомісяця при проведенні підтримувальної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Відповідних даних стосовно застосування інтерферону альфа-2b вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показали токсичний вплив препарату на плід; потенційний ризик для людини невідомий. У період

вагітності або годування груддю застосування препарату протипоказано. Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Відомостей щодо виділення компонентів цього препарату з грудним молоком немає.

Через можливий несприятливий вплив на дитину рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування препарату потрібно приймати з урахуванням необхідності застосування препарату для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Здатність керувати автотранспортом може зменшитися внаслідок розвитку на тлі використання препарату слабкості, сонливості, порушень свідомості. Якщо під час лікування препаратом спостерігаються вищезазначені розлади, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовувати у вигляді розчину. Розчин Лаферобіону® вводити внутрішньовенно (краплинно), внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, внутрішньочеревно, внутрішньоміхурово.

При застосуванні препарату рекомендуються такі схеми лікування:

гострий вірусний гепатит В: внутрішньом'язово по 1 млн МО (у тяжких випадках – по 2 млн МО) 2 рази на добу протягом 10 днів; далі з урахуванням клінічного статусу хворого введення препарату може бути продовжене до 2 – 3 тижнів за вище наведеною схемою або по 1 млн МО 2 рази на тиждень протягом кількох тижнів;

хронічний вірусний гепатит В: внутрішньом'язово по 3 – 4 млн МО 3 рази на тиждень протягом 2 місяців;

хронічний гепатит С: підшкірно по 3 млн МО 3 рази на тиждень (через день) у комбінації з рибавірином або як монотерапія (при протипоказаннях або при непереносимості рибавіріну); препарат застосовувати протягом 3 – 4 місяців, після чого проводити визначення РНК HCV; далі лікування продовжувати у разі коли РНК HCV не виявлена; при монотерапії курс лікування – від 12 до 18 місяців, у комбінації з рибавірином – 6 місяців; при генотипі 1 вірусу і високому вмісті ДНК вірусу до початку терапії у разі відсутності у сироватці крові РНК HCV до кінця 6 місяців лікування, комбіновану терапію можна продовжувати ще 6 місяців, однак при цьому брати до уваги такі негативні фактори, як вік від 40 років, чоловіча стать, прогресуючий фіброз;

герпетичні інфекції:

оперізувальний лишай: щоденно 1 млн МО внутрішньом'язово 2 млн МО в 5 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду підшкірно у декілька точок навколо зони висипання; тривалість лікування 5 – 7 днів;

шкірні герпетичні висипання: щоденно внутрішньом'язово або підшкірно (навколо осередку) у дозі 2 млн МО; лікування можна поєднати з місцевим застосуванням (аплікаціями) на герпетичні папули; курс лікування визначає лікар;

генітальна герпетична інфекція: щоденно внутрішньом'язово у дозі 2 млн МО у поєднанні з локальним застосуванням (у вигляді аплікацій) на ділянці висипань; курс лікування визначає лікар;

папіломатоз гортані: по 3 млн МО/м² підшкірно 3 рази на тиждень (через день) протягом 6 місяців та більше; дозу корегувати з урахуванням переносимості препарату, лікування розпочинати після хірургічного (лазерного) видалення пухлинної тканини;

злоякісна меланома: на доповнення до хірургічного лікування і для індукції ремісії внутрішньовенно по 20 млн МО/м² (інфузія протягом 20 хв) 5 разів на тиждень протягом

4 тижнів; підтримуюча терапія – підшкірно по 10 млн МО/м² 3 рази на тиждень (через день) протягом 48 тижнів.

При розвитку тяжких побічних ефектів, а саме при зниженні кількості гранулоцитів (менше 500/мм³), підвищенні АЛТ/АСТ (перевищення верхньої межі норми в 5 разів), застосування препарату припинити до нормалізації показників. Лікування відновити у половинній дозі. Якщо непереносимість зберігається, а кількість гранулоцитів знижується до 250/мм³ або активність АЛТ та/або АСТ зростає (перевищує верхню межу норми в 10 разів), препарат слід відмінити;

при увеальній меланомі (у разі лікування у поєднанні з фотодеструкцією пухлини та бета-аплікацією) можлива така схема лікування: парабульбарно по 1 млн МО (розведених в 1 мл води для ін'єкцій) щоденно протягом 10 днів; повторні 10-денні введення проводять через 20 днів двічі; загальний курс – 48 тижнів; не виключена необхідність повторних курсів через 45 днів;

нирковоклітинна карцинома: внутрішньом'язово по 3 млн МО щоденно протягом 10 днів; загальний курс – 30 млн МО, повторні курси проводити з інтервалом 3 – 5 тижнів протягом 6 місяців, потім – з інтервалом 1,5 – 2 місяці протягом року; як індукційна терапія по 10 млн МО/м² (до 18 млн МО/м² на добу) внутрішньом'язово або підшкірно; вказаних доз досягають шляхом підвищення через кожні 3 дні попередньої дози на 3 млн МО/м² (перші 3 дні – по 3 млн МО/м², другі 3 дні – по 6 млн МО/м², треті 3 дні – по 9 млн МО/м² і т. д. до 18 млн МО/м²); дози корегувати з урахуванням переносимості препарату; при гарній переносимості максимальна доза – 36 млн МО/м²; тривалість індукційної терапії – 3 місяці, після чого слід вирішити питання про відміну препарату або продовження лікування при наявності ремісії або стабілізації стану;

при підтримуючому лікуванні препарат вводити у тих самих дозах по 3 рази на тиждень не менше 6 місяців;

поверхнево локалізований рак сечового міхура: внутрішньоміхурово від 30 млн МО до 50 млн МО щотижнево протягом 8 – 12 тижнів; при карциномі *in situ* по 60 – 100 млн МО на інстиляцію щотижнево протягом 12 тижнів; до введення препарату пацієнт повинен утримуватись від прийому рідини протягом 8 годин; перед введенням препарату міхур слід випорожнити; препарат вводити стерильним шприцом через катетер у порожнину сечового міхура, де він повинен знаходитись протягом 2 годин, при цьому кожні 15 хв пацієнт повинен міняти положення тіла (для кращої взаємодії препарату зі слизовою оболонкою сечового міхура); через 2 години сечовий міхур слід випорожнити;

рак яєчника: внутрішньочеревно (у дренаж) під час хірургічного втручання та у наступні 5 днів по 5 млн МО; далі – внутрішньом'язово по 3 млн МО протягом 10 днів між курсами хіміотерапії; загальна курсова доза – 90 млн МО; наступні курси (по 3 млн МО щоденно протягом 10 днів) можна призначати з інтервалом 2 – 3 місяці протягом 1 – 1,5 року;

рак молочної залози: внутрішньом'язово по 3 млн МО щоденно протягом 10 днів; повторні курси проводити протягом року з інтервалом 1,5 – 2 місяці, потім 2 – 3 місяці (залежно від клінічного статусу); доцільно чергувати курси лаферобіонотерапії з курсами хіміотерапії (або променевої терапії);

саркома Капоші на тлі ВІЛ-інфекції: можливі такі схеми лікування:

- внутрішньом'язово по 3 млн МО щоденно протягом 10 днів; лікування поєднувати із хіміотерапією проспидином; повторні курси – 1 раз на місяць протягом 6 місяців;
- внутрішньовенно краплинно протягом 30 хв по 50 млн МО (30 млн МО/м^2) щоденно протягом 5 днів підряд або з інтервалом 1 день, після чого необхідна мінімум 9-денна перерва до початку нового 5-денного курсу; такий режим можна підтримувати постійно, крім випадків швидкого прогресування хвороби або вираженої непереносимості препарату;

хронічний мієлолейкоз: підшкірно по 3 млн МО/м² на добу щоденно або 1 раз на 2 дні, поступово збільшуючи дозу до 5 млн МО/м² на добу щоденно або 1 раз на 2 дні під наглядом лікаря до досягнення повної гематологічної ремісії (кількість лейкоцитів у периферичній крові не більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) або протягом 18 місяців; при досягненні повної гематологічної ремісії лікування продовжувати до початку повної цитогенетичної ремісії (у деяких хворих настає тільки через 1 – 2 роки після початку лікування); лікування розпочинати якомога раніше; при кількості лейкоцитів більше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ лікування можна розпочинати стандартною дозою гідроксисечовини, а потім переходити на застосування Лаферобіону®;

волосатоклітинний лейкоз: внутрішньом'язово або підшкірно по 2-3 млн МО/м² до досягнення ремісії, потім 3 рази на тиждень (через день); середня тривалість лікування – 12 місяців; дозу корегувати з урахуванням переносимості препарату;

неходжкінські лімфоми: внутрішньом'язово або підшкірно по 3 млн МО/м² (поступово збільшуючи дозу до 5 млн МО/м² під контролем лікаря) 3 рази на тиждень (як доповнення до хіміотерапії) або по 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 12 – 18 місяців (як підтримуюче лікування при ремісії внаслідок проведеної хіміотерапії);

базальноклітинна карцинома: по 10 млн МО (розчинених в 1 мл води для ін'єкцій) – в основу та всередину пухлини (за допомогою шприца об'ємом 1 мл); якщо зона ураження менше 2 см², вводити 0,15 мл розчину препарату (1,5 млн МО) 3 рази на тиждень (через день) протягом 3 тижнів; сумарна доза не повинна перевищувати 13,5 млн МО; якщо площа ураження від 2 до 10 см², доза препарату має становити 0,5 млн МО/см² (але не менше 1,5 млн МО для першої ін'єкції); вводити 3 рази на тиждень (через день) протягом 3 тижнів; одночасно проводити лікування однієї ділянки ураження; при відсутності позитивної динаміки (зовнішній вигляд, розміри ураження, ступінь почервоніння, дані біопсії) після 2 – 3 місяців лікування слід розглянути питання про хірургічне лікування захворювання;

T-клітинна лімфома (грибоподібний мікоз) у стадії виразкування: інтрадермально (у поверхневий шар дерми нижче плями або виразки) по 1 – 2 млн МО (розчинених в 0,5 мл води

для ін'єкцій) 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів; перед введенням ділянку ураження обробляти ватним тампоном зі спиртом; розчин препарату вводити тонкою голкою (30-го калібру), використовуючи шприц об'ємом 1 мл; під час введення голка повинна знаходитись у майже паралельному положенні до поверхні тіла; слід уникати більш глибокого (підшкірного) введення.

Приготування розчину препарату.

Розчин препарату готувати безпосередньо перед його введенням. Як розчинник використовують воду для ін'єкцій (якщо розчин готують для підшкірного, внутрішньошкірного або внутрішньом'язового введення). Для приготування розчину вміст флакону розчинити в 1 мл води для ін'єкцій.

Якщо розчин препарату готують для внутрішньочеревного або внутрішньоміхурового введення, як розчинник використовують 0,9 % розчин натрію хлориду (який беруть з розрахунку, щоб концентрація Лаферобіону® у розчині становила не менше 0,3 млн МО/мл).

Приготування та проведення внутрішньовенної інфузії препарату.

За 30 хв до початку інфузії Лаферобіону® починають інфузію 0,9 % розчину натрію хлориду (зі швидкістю 200 мл/год) і закінчують її безпосередньо перед введенням препарату.

Для приготування інфузійного розчину Лаферобіон® спочатку розчиняють у воді для ін'єкцій (з розрахунку 1 мл води на дозу препарату, що вводиться), потім потрібну кількість препарату (дозу в 1 мл водного розчину) відбирають і додають до 50 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду; приготовлений розчин вводити внутрішньовенно краплинно протягом 30 хв. Після завершення введення Лаферобіону® слід продовжувати інфузію 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду (зі швидкістю 200 мл/год) протягом 10 хв.

Діти. Немає досвіду застосування дітям.

Передозування. Дотепер не описано випадків передозування препаратом Лаферобіон®. Однак, як і при передозуванні будь-яким лікарським засобом, рекомендована симптоматична терапія з моніторингом функцій життєво важливих органів і ретельним наглядом за станом пацієнта.

Побічні реакції.

Якщо препарат Лаферобіон® застосовують в комбінації з рибавірином пацієнтам з хронічним гепатитом С, додатково див. інструкцію для медичного застосування рибавіріну стосовно небажаних ефектів, пов'язаних з прийомом рибавіріну.

Побічними ефектами, що найчастіше відмічалися при волосистоклітинній лейкемії, були лихоманка, втомлюваність, головний біль та міалгія. Лихоманка та втомлюваність проходили через 72 години після відміни або тимчасового припинення застосування препарату.

Дорослі

При застосуванні інтерферону альфа-2b для лікування гепатиту С пацієнти проходили курс терапії препаратом інтерферону альфа-2b окремо або в комбінації з рибавірином протягом одного року. Всі пацієнти отримували 3 млн МО інтерферону альфа-2b тричі на тиждень.

В таблиці 1 представлено побічні ефекти (пов'язані з терапією) у нелікованих пацієнтів, які проходили курс лікування протягом одного року. Більшість побічних ефектів були в основному легкої або середньої тяжкості.

Таблиця 1

Побічні реакції, які виникли в ході клінічних досліджень або постмаркетингового застосування інтерферону альфа-2b як монотерапії або в комбінації з рибавірином

Класи систем органів

Інфекції та інвазії

Побічні реакції

Фарингіт*, вірусна інфекція*
Бронхіт, синусит, простий герпес, риніт
Бактеріальна інфекція
Пневмонія[§], сепсис
Реактивація гепатиту В у пацієнтів з коінфекцією HCV/HBV

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Лейкопенія
Тромбоцитопенія, лімфаденопатія, лімфопенія
Апластична анемія
Істинна еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромботична тромбоцитопенічна пурпура

Порушення з боку імунної системи[§]

Саркоїдоз, загострення саркоїдозу
Системний червоний вовчак, васкуліт, ревматоїдний артрит (виникнення або загострення), синдром Фогта - Коянаги - Харада, гострі реакції підвищеної чутливості, в тому числі кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактична реакція[§]

Порушення з боку ендокринної системи

Гіпотиреоз[§], гіпертиреоз[§]
Діабет, загострення діабету

Порушення з боку метаболізму та обміну речовин

Анорексія
Гіпокальціємія, зневоднення, гіперурикемія, спрага
Гіперглікемія, гіпертригліцеридемія[§], підвищений апетит

Психічні порушення[§]

Депресія, безсоння, страх, емоційна лабільність*, збудження, нервозність
Сплутаність свідомості, порушення сну, зниження лібідо
Суїцидальні думки
Суїцид, спроби самогубства, агресивна поведінка (іноді направлена на оточуючих), психоз, в тому числі галюцинаторний
Думки про вбивство людини, зміна психічного стану[§], манія, біполярний розлад

Порушення з боку нервової системи[§]

Дуже часто

Запаморочення, головний біль, порушення концентрації, сухість у роті
Тремор, парестезія, гіпестезія, мігрень, припливи, сонливість, порушення смаку
Периферична невропатія
Цереброваскулярний крововилив, цереброваскулярна ішемія, епілептичний напад, синдром порушення свідомості, енцефалопатія
Мононевропатія, кома[§]

Порушення з боку органів зору

Зниження гостроти зору
Кон'юнктивіт, патології зору, порушення з боку слізних залоз, біль в очних яблуках
Крововилив у сітківку ока[§], ретинопатія (в тому числі макулярний набряк), обструкція вени чи артерії сітківки[§], неврит зорового нерва, набряк диска зорового нерва, втрата гостроти зору або полів зору, «ватні» плями на сітківці[§]
Серйозне відшарування сітківки

Порушення з боку органів слуху та рівноваги

Запаморочення, шум у вухах
Погіршення або втрата слуху

Порушення з боку серця

Серцебиття, тахікардія
Перикардит
Кардіоміопатія
Інфаркт міокарда, серцева ішемія
Застійна серцева недостатність, перикардіальний випіт, аритмія

Порушення з боку судинної системи

Артеріальна гіпертензія
Периферична ішемія, гіпотензія[§]

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Задишка, кашель*
Носова кровотеча, респіраторні порушення, закладеність носа, ринорея, сухий непродуктивний кашель
Легеневі інфільтрати[§], пневмонія[§]
Фіброз легень, легенева артеріальна гіпертензія[#]

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Нудота/блювання, абдомінальний біль, діарея, стоматит, диспепсія
Виразковий стоматит, біль у правому верхньому квадранті живота, глосит, гінгівіт, запор, діарея
Панкреатит, ішемічний коліт, виразковий коліт, кровоточивість ясен
Періодонтальні порушення неуточнені, дентальні порушення неуточнені, пігментація язика[§]

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Гепатомегалія
Гепатотоксичність (в тому числі з летальним наслідком)

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Алопеція, свербіж*, сухість шкіри*, висип*, підвищене потовиділення
Псоріаз (поява або загострення)[§], макулопапульозний висип, еритематозний висип, екзема, еритема, захворювання шкіри
Синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема

Порушення з боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини

Міалгія, артралгія, м'язово-скелетний біль
Артрит
Рабдоміоліз, міозит, судоми м'язів ніг, біль у спині

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів

Часті сечовипускання
Ниркова недостатність, нефротичний синдром

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Аменорея, біль у молочних залозах, дисменорея, менорагія, порушення менструального циклу, вагінальні розлади

Загальні порушення та порушення у місці введення

Запалення у місці введення, алергічна реакція у місці введення*, втома, озноб, лихоманка[§], грипоподібні симптоми[§], астенія, роздратованість, біль у грудях, нездужання
Біль у місці введення
Некроз у місці введення, набряк обличчя

Лабораторні показники

Зниження маси тіла

*Ці побічні ефекти є частими тільки при монотерапії інтерфероном альфа-2b.

[§]Дивись розділ «Особливості застосування».

[#]Властивості для класу препаратів інтерферону альфа-2b, див. підрозділ Легенева артеріальна гіпертензія.

Небажані реакції, які спостерігались у хворих на гепатит С, є характерними для випадків застосування інтерферону альфа-2b за іншими показаннями із збільшенням частоти виникнення при збільшенні дози. Наприклад під час застосування високих доз інтерферону альфа-2b при ад'ювантній терапії пацієнтів з меланомою такі побічні реакції, як втома, лихоманка, міалгія, нейтропенія, анемія, анорексія, нудота та блювання, діарея, озноб, грипоподібні симптоми, депресія, алопеція, погіршення смаку та запаморочення, були більш частими, ніж побічні реакції в ході досліджень хворих на гепатит С. Тяжкість побічних ефектів також збільшується при терапії високими дозами, у порівнянні з малим та середнім ступенем тяжкості при прийомі більш низьких доз. Побічні ефекти зазвичай контролюються завдяки коригуванню доз.

Побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, особливо аритмія, в основному виникають у пацієнтів з існуючим захворюванням серцево-судинної системи або з попередньою терапією кардіотоксичними препаратами. Кардіоміопатія, яка зникає при припиненні лікування інтерфероном альфа-2b, рідко спостерігається у пацієнтів без серцевого захворювання.

Повідомлялись випадки легеневої артеріальної гіпертензії при використанні інтерферону альфа-2b, особливо у пацієнтів з фактором ризику легеневої артеріальної гіпертензії (такими як портальна гіпертензія, ВІЛ-інфекція, цироз печінки). Побічні явища були зареєстровані в різні проміжки часу, як правило, через декілька місяців після початку лікування інтерфероном альфа-2b.

Широкий ряд аутоімунних та імуноопосередкованих захворювань спостерігається при застосуванні альфа-інтерферонів, включаючи порушення функції щитовидної залози, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит (поява або загострення), геморагічну та тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, васкуліт, невропатію, в тому числі мононевропатію.

Клінічно значимі лабораторні відхилення, які більш часто виникають при дозі понад 10 млн МО на добу, включають зменшення числа гранулоцитів та лейкоцитів; зниження рівня гемоглобіну та числа тромбоцитів; збільшення рівнів лужної фосфатази, ЛДГ, креатиніну сироватки крові та азоту сечовини сироватки. Також спостерігалася панцитопенія середньої тяжкості, зазвичай оборотна. Підвищення рівнів АЛТ/АСТ як відхилення від норми спостерігались у деяких пацієнтів, не хворих на гепатит С, а також у деяких пацієнтів з хронічним гепатитом В, що збігалось з кліренсом ДНК-полімерази вірусу.

Перелічені у таблиці 2 побічні реакції спостерігаються у дорослих пацієнтів, які проходили терапію інтерфероном альфа-2b у комбінації з рибавірином

Таблиця 2

Побічні реакції, які спостерігаються при терапії інтерфероном альфа-2b у комбінації з рибавірином

Класи систем органів	Побічні реакції
-----------------------------	------------------------

Інфекції та інвазії

Вірусна інфекція, фарингіт
Грибкові інфекції, бактеріальна інфекція, легенева інфекція, отит середнього вуха, абсцес зуба, простий герпес, інфекції сечовивідних шляхів, вагініт, гастроентерит

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Новоутворення (неуточнені)

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Анемія, нейтропенія
Тромбоцитопенія, лімфаденопатія

Порушення з боку ендокринної системи

Гіпотиреоз[§]
Гіпертиреоз[§], вірилізм

Порушення з боку метаболізму та обміну речовин

Анорексія
Гіпертригліцеридемія[§], гіперурикемія, підвищений апетит

Психічні порушення[§]

Депресія, емоційна лабільність, безсоння
Суїцидальні думки, агресивна поведінка, сплутаність свідомості, розлади поведінки, збудження, сомнамбулізм, відчуття тривоги, нервозність, розлади сну, порушення сновидіння, апатія

Порушення з боку нервової системи[§]

Головний біль, запаморочення
Гіперкінез, тремор, дисфонія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія, порушення концентрації, сонливість

Порушення з боку органів зору

Кон'юнктивіт, біль в очних яблуках, порушення зору, дисфункція слізних залоз

Порушення з боку судинної системи

Гіперемія, блідість

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Задишка, тахіпное, епістаксис, кашель, закладеність носа, подразнення слизової носа, риніт, чхання

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль
Стоматити, в тому числі виразкові та виразково-гангренозні; біль у правому верхньому квадранті живота, диспепсія, глосит, гастроезофагеальний рефлюкс, ректальні розлади (коліт), порушення функції шлунково-кишкового тракту, запор, діарея, зубний біль, дентальні порушення

*Порушення з боку
гепатобіліарної системи*

Порушення функції печінки

*Порушення з боку шкіри
та підшкірних тканин*

Алопеція, висип
Реакція фоточутливості, макулопапульозний висип, екзема,
акне, ураження шкіри, ураження нігтів, порушення
пігментації, свербіж, сухість шкіри, еритема, гематома,
підвищене потовиділення

*Порушення з боку
скелетно-м'язового
апарату та сполучної
тканини*

Артралгія, міалгія, м'язово-скелетний біль

*Порушення з боку нирок
та сечовивідних шляхів
Порушення з боку
репродуктивної системи
та молочних залоз*

Енурез, порушення сечовипускання, нетримання сечі

Жінки: аменорея, менорагія, порушення менструального
циклу, вагінальна патологія
Чоловіки: тестикулярний біль

*Загальні порушення та
порушення у місці
введення*

Запалення у місці введення, алергічна реакція у місці
введення, втома, озноб, лихоманка[§], грипоподібні
симптоми[§], нездужання, роздратованість
Біль у грудях, астения, набряк, біль у місці введення

Лабораторні показники

Зменшення коефіцієнтів росту (зменшення росту та/або
маси тіла, характерних для певного віку)

Травми та отруєння

Розрив шкіри

[§]Дивись розділ «Особливості застосування».

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського препарату є важливими. Це дає змогу постійно вести моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які можливі побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 1 000 000 МО або по 3 000 000 МО у флаконах № 10 (5×2);

по 6 000 000 МО у флаконах № 5 у комплекті з розчинником по 2 мл в ампулах № 5;

по 18 000 000 МО у флаконах № 1 у комплекті з розчинником по 2 мл в ампулах № 1.

Флакони з ліофілізатом або флакони з ліофілізатом та ампули з розчинником у блістері. По 1 або 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

-

Місцезнаходження виробника та його адреса місця впровадження діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.