

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛЬФАРЕКІН®

(ALPHAREKIN®)

Склад:

діюча речовина: інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини,

1 флакон містить інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини 1 млн МО;

допоміжні речовини: натрію хлорид, декстран 70, калію дигідрофосфат, натрію гідрофосфат безводний.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок або пориста маса білого кольору, гігроскопічний.

Фармакотерапевтична група.

Імуностимулятори. Інтерферон альфа-2b. Код АТХ L03A B05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Альфарекін® – лікарська форма інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b – це високоочищений, розчинний у воді білок із молекулярною масою 19300 дальтон, синтезований клітинами кишкової палички на основі гена, що кодує продукт, ідентичний інтерферону альфа-2b людини, з використанням фагозалежної генно-інженерної біотехнології. Специфічна активність Альфарекіну® вимірюється у міжнародних одиницях. Випускають препарат у формі ліофілізату.

Альфарекін®, як і природний лейкоцитарний інтерферон, має три основні види біологічної активності: імуномодуючу, антивірусну та протипухлинну.

Механізм дії Альфарекіну® ґрунтується на тому, що інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукує комплекс внутрішньоклітинних механізмів, що

спричиняє появу ферментів, які запобігають реплікації вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней, інгібують проліферацію метастазуючих клітин.

Фармакокінетика.

Не вивчалась.

Клінічні характеристики.

Показання.

Альфарекін® застосовують у комплексній терапії при:

- гострому і хронічному вірусному гепатиті В (середньої тяжкості і тяжкому);
- хронічному гепатиті С;
- гострих вірусних, бактеріальних і змішаних інфекціях (у тому числі при гострій респіраторній вірусній інфекції у дітей, у тому числі у новонароджених, гострому діарейному синдромі у новонароджених);
- гострих і хронічних септичних захворюваннях вірусної і бактеріальної природи, включаючи дисеміновані форми гострого і хронічного сепсису;
- герпетичних інфекціях різної локалізації: оперізувальний лишай, множинні шкірні герпетичні висипання; генітальна герпетична інфекція; герпетичні кератокон'юнктивіти і кератоувеїти, гострий герпетичний стоматит у дітей;
- хронічному урогенітальному хламідіозі;
- ураженнях нервової системи з моно- та полірадикулярними больовими синдромами;
- розсіяному склерозі;
- папіломатозі гортані;
- меланомі шкіри і ока; саркомі Капоші, мієломній хворобі; хронічній мієлоїдній лейкемії, волосатоклітинній лейкемії, неходжкінських злоякісних лімфомах, а саме при фолікулярній лімфомі.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до інтерферону альфа-2b або до інших компонентів лікарського засобу;
- тяжкі захворювання серцево-судинної системи (у т. ч. серцева недостатність у стадії декомпенсації, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка аритмія);
- тяжка дисфункція нирок або печінки, в т. ч. у зв'язку з метастазами;

- епілепсія та/або інші порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС) (у т. ч. функціональні);
- хронічний гепатит з декомпенсованим цирозом печінки;
- хронічний гепатит у пацієнтів, які проходять або нещодавно пройшли курс лікування імуносупресивними препаратами, крім короткого курсу кортикостероїдної терапії;
- аутоімунний гепатит або аутоімунне захворювання в анамнезі; протипоказано застосування реципієнтам трансплантата після імуносупресивної терапії;
- захворювання щитоподібної залози, яке не контролюється традиційними методами лікування;
- наявність тяжких вісцеральних порушень у пацієнтів із саркомою Капоші;
- псоріаз, саркоїдоз, якщо потенційна користь не перевищує потенційний ризик;
- комбінація лікарського засобу Альфарекін® з телбівудином;
- період вагітності (безпеку застосування препарату в період вагітності не встановлено).

Діти та підлітки

Тяжкий психічний стан, особливо важка депресія, суїцидальні думки чи спроби суїциду, тепер або в анамнезі.

Комбінована терапія з рибавірином

При застосуванні лікарського засобу Альфарекін® та рибавіріну у складі комбінованої терапії хронічного гепатиту С потрібно також враховувати протипоказання для застосування рибавіріну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки інтерферон альфа змінює клітинний метаболізм, існує потенційна можливість модифікації дії інших лікарських засобів. Можуть змінюватися окислювальні метаболічні процеси, що потрібно враховувати при одночасному призначенні ліків, які метаболізуються цим шляхом (циметидин, фенітоїн, варфарин, теofilін, амінофілін, діазепам, пропранолол). Концентрацію теofilіну в сироватці крові необхідно контролювати та у разі необхідності коригувати режим дозування.

З обережністю слід застосовувати препарат одночасно з опіоїдними лікарськими засобами, анальгетиками, снодійними та седативними препаратами (потенційно спричиняють мієлосупресивний ефект).

Легеневі порушення, інфільтрати, пневмонія (у деяких випадках летальні) рідко спостерігались у пацієнтів, які отримували лікування інтерфероном альфа. Етіологія не була визначена. Про ці симптоми частіше повідомлялось на фоні застосування «шосайкото» (shosaikoto) (китайського трав'яного лікарського засобу) одночасно з інтерфероном альфа.

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

Синергізм побічних ефектів (відносно кількості лейкоцитів) описаний при сумісному застосуванні інтерферону альфа і зидовудину. У пацієнтів, які отримали ці препарати одночасно, частота розвитку нейтропенії була вищою, ніж у тих, хто лікувався тільки зидовудином.

Якщо Альфарекін® вводять в комбінації з рибавірином пацієнтам з хронічним гепатитом С, див. також інструкцію для медичного застосування рибавіріну.

Клінічне дослідження комбінації телбівудину, 600 мг на добу, з пегільованим інтерфероном альфа-2а, 180 мкг один раз на тиждень шляхом підшкірного введення, показало, що ця комбінація пов'язана з підвищеним ризиком розвитку периферичної нейропатії. Механізм розвитку цієї реакції невідомий. До того ж, безпека і ефективність телбівудину в поєднанні з інтерферонами для лікування хронічного гепатиту В не були продемонстровані. Тому комбінація лікарського засобу Альфарекін® з телбівудином протипоказана.

Особливості застосування.

Альфарекін® слід застосовувати під наглядом лікаря. Пацієнтів слід проінформувати про переваги такої терапії та можливі побічні реакції.

Якщо побічна дія не слабшає або посилюється, дозу лікарського засобу знижують до 50 % або припиняють лікування. Залежно від індивідуальної чутливості та призначеної дози препарату у пацієнтів можливе уповільнення швидкості психомоторних реакцій, що проявляється сонливістю, слабкістю, підвищеною втомлюваністю.

Лихоманка

Оскільки лихоманка може спостерігатись в межах грипоподібного синдрому, який є звичайним явищем під час терапії інтерфероном, то слід виключити інші чинники постійної лихоманки. Рекомендується застосовувати лікарський засіб на тлі антигістамінної та жарознижувальної терапії.

Необхідність відповідної гідратації

При лікуванні препаратом необхідно забезпечити адекватну гідратацію організму, оскільки в деяких пацієнтів проявляється гіпотонія, пов'язана зі зневодненням організму.

Реакції гіперчутливості

При розвитку реакції гіперчутливості негайного типу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія) лікарський засіб слід негайно відмінити та вжити відповідних заходів. Скороминучий висип не потребує відміни терапії.

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

У деяких пацієнтів під час терапії препаратами інтерферону альфа-2b і навіть після припинення курсу лікування, в основному протягом наступних 6 місяців, спостерігались тяжкі побічні

реакції з боку ЦНС, особливо депресія, суїцидальні думки та спроба самогубства. У дітей та підлітків, які проходили курс лікування препаратами інтерферону 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 побічні реакції з боку психіки (наприклад депресія, емоціональна неврівноваженість та сонливість). Інші небажані реакції з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку (іноді спрямовану проти інших осіб, 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 ознак або симптомів психічних розладів. Якщо такі симптоми з'являються, лікар повинен зважати на потенційну серйозність цих небажаних ефектів та прийняти рішення щодо необхідності адекватного лікування. Якщо симптоми психічних порушень тривають чи погіршуються або виникають суїцидальні думки чи спостерігається агресивна поведінка стосовно інших, рекомендується припинити лікування препаратом Альфарекін® та надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

Пацієнти з тяжкими психічними станами, в тому числі в анамнезі

Якщо лікування інтерфероном альфа-2b призначено як необхідне дорослим з тяжкими психічними станами, в тому числі в анамнезі, то воно починається тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та терапевтичного лікування психічного стану.

Застосування інтерферону альфа-2b дітям та підліткам з тяжкими психічними станами, в тому числі в анамнезі, протипоказане.

Пацієнти, які застосовують наркотичні речовини/ зловживають наркотичними речовинами

Пацієнти, інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС), що вживають наркотичні речовини (алкоголь, канабіс та ін.), мають підвищений ризик розвитку психічних розладів або загострення вже наявних психічних розладів при лікуванні інтерфероном альфа. Якщо лікування з використанням інтерферону альфа є необхідним для цих пацієнтів, перед початком терапії потрібно визначити наявність супутніх психічних захворювань та оцінити можливість використання інших речовин. За необхідності, потрібно залучати лікаря-психіатра або нарколога, щоб оцінити та ретельно спостерігати за станом пацієнта під час терапії і навіть після припинення лікування та своєчасно призначати засоби для корекції відповідних станів. При лікуванні препаратом вживання алкоголю має бути виключено.

Коінфекція ВІЛ та вірусом гепатиту С

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

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

Коінфекція вірусами гепатиту В і С

Виявлені випадки повторної активації гепатиту В (деякі з важкими наслідками) у пацієнтів, коінфікованих вірусами гепатиту В (ВГВ) і С (ВГС), які лікувалися препаратами інтерферону.

Частота такої повторної активації була низькою. Всі пацієнти повинні проходити обстеження на гепатит В перед початком лікування інтерфероном гепатиту С. Надалі пацієнтів, коінфікованих гепатитами В і С, слід контролювати і лікувати відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Порушення щитоподібної залози

Нечасто у дорослих пацієнтів, які отримували терапію інтерфероном альфа-2b при вірусному гепатиті С, спостерігались порушення з боку щитоподібної залози, зокрема гіпотиреоз або гіпертиреоз (у 2,8 % пацієнтів під час клінічних випробувань). Порушення функції щитоподібної залози контролювалося відповідною традиційною терапією. Механізм, за допомогою якого Альфарекін® може впливати на тиреоїдний статус, невідомий. Перед призначенням лікарського засобу на тривалий час у дозах 3 млн МО та вище рекомендовано дослідження функції щитоподібної залози. Препарат можна починати застосовувати за умови, що рівень тиреотропного гормону (ТТГ) знаходиться у межах норми. Якщо виявлено зміни рівня ТТГ, слід провести відповідну терапію. Починати лікування препаратом Альфарекін® можна за умови, що вміст ТТГ вдається підтримувати на нормальному рівні. У процесі лікування також доцільно контролювати рівень ТТГ. При появі симптомів порушення функції щитоподібної залози на фоні лікування препаратом Альфарекін® необхідно визначити рівень ТТГ. При наявності порушення функції щитоподібної залози лікування цим препаратом можна продовжувати, якщо показник ТТГ вдається підтримувати на нормальному рівні. Після припинення терапії функція щитоподібної залози, порушена в результаті введення лікарського засобу, не відновлюється.

Додаткове спостереження за станом щитоподібної залози у дітей та підлітків

У дітей та підлітків при тривалому лікуванні препаратами інтерферону слід контролювати функцію щитоподібної залози кожні 3 місяці (зокрема визначати рівень ТТГ).

Лабораторні дослідження

Усім пацієнтам перед початком та регулярно під час лікування необхідно проводити розгорнутий аналіз периферичної крові з обов'язковим якісним та кількісним дослідженням показників крові, а також біохімічний аналіз крові, включаючи визначення вмісту електролітів, кальцію, печінкових ферментів, білірубіну та креатиніну. У всіх пацієнтів, які отримують лікарський засіб, необхідно ретельно контролювати рівень альбуміну в сироватці крові та протромбіновий час.

Під час терапії пацієнтів із хронічним гепатитом В або С рекомендується така схема контролю лабораторних показників: 1, 2, 4, 8, 12, 16-й тиждень і потім 1 раз на два місяці впродовж усього курсу лікування. Якщо рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) підвищується вдвічі або більше порівняно з початком терапії, лікування препаратом Альфарекін® можна продовжити за умови відсутності ознак печінкової недостатності. У цьому випадку визначення рівня АЛТ, протромбінового часу, рівня лужної фосфатази, альбуміну та білірубіну потрібно проводити кожні 2 тижні.

У пацієнтів із злоякісною меланою функцію печінки та кількість лейкоцитів (лейкоцитарну формулу) слід контролювати щотижня під час індукції ремісії і щомісяця при проведенні підтримувальної терапії.

При мієломному захворюванні необхідний періодичний контроль функції нирок.

Гіпертригліцеридемія

При лікуванні препаратами інтерферону альфа спостерігалась гіпертригліцеридемія та

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

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

Тяжкі та середньої тяжкості побічні ефекти можуть вимагати коригування схеми дозування або в деяких випадках припинення терапії лікарським засобом Альфарекін®. Препарати інтерферону альфа підвищують ризик декомпенсації печінкової функції і смерті у хворих на цироз печінки. 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 відхилення функцій печінки під час лікування препаратом Альфарекін®, необхідно уважно спостерігати, а у разі подальшого розвитку симптомів слід припинити терапію. Необхідно ретельно контролювати рівень печінкових ферментів та стан функції печінки у хворих з цирозом.

Комбінована терапія з рибавірином

При проведенні комбінованої терапії з рибавірином необхідно враховувати застереження щодо застосування рибавіріну.

При застосуванні під час вагітності рибавірин викликає серйозні вроджені вади. Пацієнтам, які приймають Альфарекін® в комбінації з рибавірином, слід уникати вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 4 місяців після закінчення лікування. Пацієнти чоловічої статі та їхні партнерки повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 7 місяців після закінчення лікування.

Супутня хіміотерапія

Застосування інтерферону альфа у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами (наприклад, Ага-С, циклофосфамід, доксорубіцин, теніпозид) збільшує ризик токсичності, що може становити загрозу життю. Найбільш частими побічними ефектами, які становлять загрозу життю, є запалення слизової оболонки, діарея, нейтропенія, ниркова недостатність та електролітні порушення. Через ризик збільшення токсичності потрібний ретельний підбір доз лікарського засобу Альфарекін® для супутнього застосування з хіміотерапевтичними засобами. Якщо Альфарекін® застосовують разом з гідроксисечовиною, можливе збільшення частоти та тяжкості шкірного васкуліту.

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 слід повторно проводити оцінку користі і ризику подальшого проведення 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 очікується поява синдрому ФКХ, то слід припинити противірусне лікування та розглянути можливість терапії кортикостероїдами.

Пацієнти з виснажливими захворюваннями

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

Пацієнти з кардіологічними порушеннями

Свідчення прямої кардіотоксичності інтерферону відсутні, однак існує ймовірність, що гіпертермія та озноб, які часто супроводжують лікування, можуть спричиняти загострення наявних серцевих захворювань. При наявності в анамнезі хронічної серцевої недостатності, інфаркту міокарда та/або при аритміях, в тому числі в анамнезі, лікування інтерфероном альфа-2b слід проводити під суворим контролем лікаря. Пацієнтам із кардіологічними захворюваннями в анамнезі та/або з прогресуючою стадією раку рекомендується проводити ЕКГ до та під час курсу лікування. Порушення ритму серця (головним чином, суправентрикулярне) зазвичай відповідає на традиційну терапію, проте може вимагати припинення лікування препаратом. Даних щодо застосування комбінованої терапії дітям та підліткам з кардіологічними захворюваннями в анамнезі немає.

Гіпотонія

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

Порушення з боку органів дихання

Зрідка у пацієнтів, що отримували інтерферон альфа, в легенях розвивалися інфільтрати, пневмоніти та пневмонія, у тому числі з летальним наслідком. Етіологія цих явищ не визначена. Також ці симптоми спостерігались при застосуванні «шосайкото» (shosaikoto) (китайського трав'яного лікарського засобу) разом із інтерфероном альфа. З появою лихоманки, кашлю, задишки та інших респіраторних симптомів у всіх пацієнтів варто проводити рентгенографію грудної клітки. За наявності інфільтратів на рентгенограмах чи ознак порушення функції легень потрібен постійний нагляд за пацієнтами, а у разі 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 сприяє зникненню побічних явищ з боку легень.

Оглушення, кома та енцефалопатія

У деяких пацієнтів, в основному похилого 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.

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, серозне відшарування сітківки, обструкція артерії або вени сітківки. Всі пацієнти до початку терапії повинні пройти офтальмологічне обстеження. У всіх пацієнтів, що скаржаться на зниження

гостроти зору чи обмеження полів зору та мають інші офтальмологічні симптоми під час лікування препаратом Альфарекін[®], необхідно негайно провести повне офтальмологічне обстеження. Періодичні офтальмологічні обстеження під час терапії лікарським засобом Альфарекін[®] особливо рекомендується проводити пацієнтам 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 погіршення наявних офтальмологічних порушень.

Дентальні та періодонтальні порушення

Повідомлялося про розвиток дентальних та періодонтальних порушень, що можуть спричинювати втрату зубів, у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію препаратами інтерферону альфа та рибавірином. Сухість у роті під час довготривалої комбінованої терапії інтерфероном альфа та рибавірином може призводити до пошкодження зубів та слизової оболонки рота. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно чистити зуби 2 рази на день та регулярно проходити стоматологічне обстеження. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно споліскувати ротову порожнину після виникнення блювання.

Пацієнти з псоріазом та саркоїдозом

З огляду на дані про те, що інтерферон альфа загострює наявний псоріаз та саркоїдоз, пацієнтам з цими захворюваннями рекомендується застосовувати Альфарекін[®] лише у разі, якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик.

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 на фоні застосування препаратів інтерферону. У хворих після трансплантації органів або кісткового мозку медикаментозна імуносупресія може бути менш ефективною, оскільки інтерферони стимулюють імунну систему.

Вплив на фертильність

Інтерферон може знижувати фертильність. Повідомлялось про зниження концентрацій естрадіолу та прогестерону в сироватці крові жінок, які отримували людський лейкоцитарний інтерферон. Тому при застосуванні препарату жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати ефективні засоби контрацепції.

Застосування лікарського засобу потрібно припинити у разі: подовження часу згортання крові (у пацієнтів із хронічним гепатитом), проявів легеневого синдрому та рентгенологічного виявлення інфільтрату, появи або збільшення порушень зору, порушення функції щитоподібної залози (відхилення від норми ТТГ), зниження рівня альбуміну в сироватці крові та зниження протромбінового часу.

Засіб не містить консервантів, тому для уникнення бактеріального забруднення рекомендується застосовувати розчин для парентерального введення негайно, залишки розчину необхідно вилити.

Альфарекін[®] містить сполуки натрію — менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності та годування груддю застосування лікарського засобу протипоказано (безпека застосування препарату в період вагітності не встановлена).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Залежно від дози, схеми та індивідуальної чутливості до інтерферону альфа лікування може супроводжуватися сонливістю, слабкістю, втомлюваністю та призводити до зниження швидкості психомоторних реакцій. У таких випадках слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Розчин Альфарекіну® вводять внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно, ендолімфально, ректально, парабульбарно, інтраназально.

Гострий вірусний гепатит В:

- вводити внутрішньом'язово по 1 млн МО (в тяжких випадках – по 2 млн МО) 2 рази на добу протягом 10 днів. Подібний курс може бути пролонгований до 2-3 тижнів залежно від клінічного статусу хворого або продовжений у дозі по 1 млн МО 2 рази на тиждень протягом декількох тижнів.

Хронічний вірусний гепатит В:

- вводити внутрішньом'язово по 3-4 млн МО 3 рази на тиждень протягом 2 місяців.

Хронічний вірусний гепатит С:

- вводити внутрішньом'язово по 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 6 місяців при застосуванні лікарського засобу як монотерапії або в комбінації з аналогами нуклеозидів. Через 3-4 місяці потрібно провести визначення РНК ВГС; далі лікування продовжувати тільки в тому випадку, якщо РНК ВГС не виявлена; при монотерапії курс лікування – від 12 до 18 місяців, у комбінації з рибавірином – 6 місяців; при генотипі 1 і високому вмісті РНК вірусу до початку терапії, у разі відсутності в сироватці крові РНК ВГС до кінця 6 місяців лікування, комбіновану терапію можна продовжувати ще 6 місяців, однак брати до уваги такі негативні фактори, як вік від 40 років, чоловіча стать, прогресуючий фіброз.

Гостра респіраторна вірусна інфекція у дітей, в тому числі у новонароджених:

- вводити інтраназально по 2-3 краплі у кожний носовий хід 3-6 разів на добу протягом 3-5 днів; дозування лікарського засобу для новонароджених – 20-50 тис. МО/мл, для решти дітей – 100 тис. МО/мл. Допустиме введення у носові ходи (по черзі) ватних турунд, змочених

Альфарекіном[®], на 10-15 хвилин.

Гостра респіраторна вірусна інфекція (в тому числі грип) у дорослих:

- вводити внутрішньом'язово по 1-3 млн МО, починаючи з 1-2 дня захворювання протягом 3 днів;
- інтраназально по 4-6 крапель розчину Альфарекіну[®] (100 тис. МО/мл) у кожний носовий хід 6-8 разів на добу (перед застосуванням дозу Альфарекіну[®], що заливають, слід підігріти в шприці (використовувати шприц без голки) до температури тіла, решту розчину зберігати в холодильнику, запобігаючи бактеріальному забрудненню).

Гостра та рецидивуюча пневмонія вірусної та вірусно-бактеріальної етіології:

- Альфарекін[®] вводити внутрішньом'язово по 1 млн МО протягом 5-7 днів разом із комплексним лікуванням (антибактеріальним, дезінтоксикаційним, протизапальним тощо).

Гострий діарейний синдром у новонароджених:

- ректально у вигляді щоденних мікроклізмочок, що містять по 100 тис. МО Альфарекіну[®], протягом 3-7 днів.

Гнійно-септичні захворювання, перитоніт, множинні абсцеси черевної порожнини:

- внутрішньовенно по 2-4 млн МО 1 раз на добу; загальна доза 12-16 млн МО на курс; не виключена доцільність одночасного ендолімфального введення препарату в тій же дозі 2-4 млн МО 1 раз на добу.

Герпетичні інфекції:

- оперізувальний лишай: щоденно 1 млн МО внутрішньом'язово 2 млн МО в 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду підшкірно в декілька точок навколо зони висипання. Тривалість лікування 5-7 днів;
- шкірні герпетичні висипання: щоденне внутрішньом'язове або підшкірне (навколо осередку) введення препарату в дозі 2 млн МО; лікування можна поєднувати з місцевим застосуванням (аплікаціями) на герпетичні папули; тривалість лікування визначає лікар;
- генітальна герпетична інфекція: щоденне внутрішньом'язове введення у дозі 2 млн МО в поєднанні з місцевим застосуванням препарату у вигляді аплікацій у ділянці висипів; тривалість лікування визначає лікар;
- герпетичні кератокон'юнктивіти: введення розчину Альфарекіну[®] - 1 млн МО в 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду - під кон'юнктиву ока по 2-3 краплі через кожні 2 години протягом 7-10 днів; зі зникненням симптомів захворювання препарат можна вводити через кожні 4 години; тривалість лікування визначає лікар;
- гострий герпетичний стоматит у дітей: по 250 тис. МО на прийом 4 рази на добу у вигляді аплікацій у комбінації з інтраназальним введенням. Альфарекін[®] 1 млн МО розвести в 4 мл води для ін'єкцій, застосовувати по 1 мл розчину на 1 аплікацію та інтраназальне введення: 2 краплі ввести інтраназально, решту - після гігієнічної обробки слизової оболонки порожнини рота нанести місцево у вигляді аплікацій. Курс лікування - 7-10 днів.

Хронічний урогенітальний хламідіоз:

лікування хворих на урогенітальний хламідіоз проводиться у 2 етапи:

- 1-й етап – підготовчий, який включає використання ентеросорбенту, полівітамінних препаратів у терапевтичних дозах протягом 2 тижнів. З 10-го дня призначається імуноотропний препарат тималін по 10 мг внутрішньом'язово ввечері через день, на курс – 5 ін'єкцій;
- 2-й етап – основний, під час якого проводиться базисна терапія антибактеріальними засобами за такою схемою: перший антибіотик протягом 5 днів; після перерви, що тривала 7 днів, хворим призначається другий антибіотик протягом 10 днів. Під час перерви та після закінчення курсу антибактеріальної терапії призначається Альфарекін® по 1 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на добу ввечері, всього 10 ін'єкцій на курс.

Під час прийому антибактеріальних засобів необхідно застосовувати протигрибкові препарати (ністатин, дифлюкан, клотримазол, нізорал) та гепатопротектори (карсил) у терапевтичних дозах.

Ураження нервової системи з моно- та полірадикулярними больовими синдромами:

- внутрішньом'язово в дозі 1 млн МО курсом 5-10 днів у комплексному лікуванні.

Папіломатоз гортані:

- по 3 млн МО/м² підшкірно 3 рази на тиждень (через день) протягом 6 місяців та більше; дозу коригувати з урахуванням переносимості препарату. Лікування розпочинати після хірургічного (лазерного) видалення пухлинної тканини.

Розсіяний склероз:

- внутрішньом'язово по 1 млн МО 2-3 рази на добу протягом 10-15 днів із наступним введенням по 1 млн МО 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Меланома шкіри:

- на доповнення до хірургічного лікування і для індукції ремісії внутрішньовенно по 20 млн МО/м² (інфузія протягом 20 хвилин) 5 разів на тиждень протягом 4 тижнів; підтримуюча терапія – підшкірно по 10 млн МО/м² 3 рази на тиждень (через день) протягом 48 тижнів.

У разі розвитку тяжких побічних ефектів, а саме при зниженні кількості гранулоцитів (менше 500/мм³), підвищенні рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) (перевищення верхньої межі норми в 5 разів), застосування лікарського засобу 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.

Увеальна меланома:

- парабульбарно щодня по 1 млн МО протягом 10 днів; повторні 10-денні введення проводяться через 20 днів двічі; загальний курс лікування Альфарекіном® становить 48 тижнів. Не виключена необхідність повторних курсів через 45 днів; лікування Альфарекіном® поєднують із фотодеструкцією пухлини і бета-аплікацією.

Саркома Капоші: можливі такі схеми лікування:

- внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів по 3 млн МО на ін'єкцію; лікування поєднують з монохіміотерапією проспидином; повторні курси - 1 раз на місяць протягом 6 місяців;
- внутрішньовенно краплинно протягом 30 хвилин по 50 млн МО (30 млн МО/м²) щоденно протягом 5 днів або з інтервалом 1 день, після чого необхідно мінімум 9-денна перерва до початку нового 5-денного курсу; тривалість лікування визначає лікар.

Мієломна хвороба:

- внутрішньом'язово щоденно протягом 10 днів по 3 млн МО на ін'єкцію, повторні курси - 1 раз на 1,5-3 місяці (4-6 разів протягом року).

Хронічна мієлоїдна лейкемія:

- 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 $10 \times 10^9/\text{л}$) або протягом 18 місяців.

Волосатоклітинна лейкемія:

- внутрішньом'язово по 3 млн МО 3 рази на тиждень (через день) протягом 4-6 тижнів. При досягненні ремісії проводиться підтримуюча терапія: 3 млн МО через день до 12 місяців.

Неходжкінські злоякісні лімфоми, а саме фолікулярна лімфома:

- внутрішньом'язово по 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 12-18 місяців як підтримуюча терапія при досягненні ремісії, отриманої внаслідок застосування хіміотерапії. У період часткової ремісії показано використання інших протоколів хіміотерапії з подальшою терапією Альфарекіном® по 3 млн МО внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 18 місяців.

Приготування розчину препарату.

Розчин препарату готують безпосередньо перед його застосуванням. Як розчинник використовувати воду для ін'єкцій (якщо розчин готують для підшкірного, внутрішньошкірного або внутрішньом'язового введення). Для приготування розчину вміст флакона розчиняють у 1 мл води для ін'єкцій.

Приготування та проведення внутрішньовенної інфузії препарату.

За 30 хвилин до початку інфузії Альфарекіну® починати інфузію 0,9 % розчину натрію хлориду (зі швидкістю 200 мл/год) і закінчувати її безпосередньо перед введенням препарату. Для приготування інфузійного розчину Альфарекін® спочатку розчинити у воді для ін'єкцій (із розрахунку 1 мл води для ін'єкцій на дозу препарату, що вводиться), потім потрібну кількість препарату відібрати і додати до 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; приготовлений розчин вводити внутрішньовенно краплинно протягом 30 хвилин. Після завершення введення Альфарекіну® слід продовжувати інфузію 0,9 % розчину натрію хлориду зі швидкістю 200 мл/год протягом 10 хвилин.

Розчин препарату для ін'єкцій застосовувати негайно. Для інтраназального застосування розчин використовують протягом 1 доби за умови зберігання при температурі від 2 до 8 °С.

Діти.

Застосовувати у педіатричній практиці при гострій респіраторній вірусній інфекції у дітей, у тому числі у новонароджених, гострому діарейному синдромі у новонароджених, гострому герпетичному стоматиті у дітей (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Дотепер не описано випадків передозування лікарського засобу Альфарекін®. Однак, як і при передозуванні будь-якої лікарської речовини, рекомендована симптоматична терапія зі спостереженням за функціями життєво важливих органів і ретельним наглядом за станом пацієнта.

Побічні реакції.

Якщо лікарський засіб Альфарекін® застосовують в комбінації з рибавірином для лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С, слід дивитись інструкцію для медичного застосування рибавірину стосовно небажаних ефектів, пов'язаних з прийомом рибавірину.

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

Ін'єкційне введення лікарського засобу Альфарекін®, як і всіх інших препаратів інтерферону альфа, у більшості випадків супроводжується грипоподібним синдромом, що характеризується підвищенням температури тіла, ознобом, головним і м'язовим болем, болем у суглобах, млявістю. Ці побічні ефекти легкої або середньої тяжкості, дозозалежні і, як правило, спостерігаються тільки в перші дні лікування, потім слабшають і проходять. Ці симптоми можуть бути купіровані або значно зменшені застосуванням парацетамолу в дозі 0,5-1 г за 30-40 хвилин до ін'єкції. Рідко можуть спостерігатися блювання, запаморочення, припливи.

Інфекції та інвазії, в тому числі фарингіт*, вірусна інфекція*, бронхіт, синусит, простий герпес, риніт, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, легенева інфекція, отит середнього вуха, абсцес зуба, простий герпес, інфекції сечовивідних шляхів, вагініт, гастроентерит, пневмонія**, сепсис, реактивація гепатиту В у осіб з коінфікуванням ВГС/ВГВ.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи), в тому числі новоутворення (неуточнені).

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи, в тому числі анемія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, що усуваються зменшенням дози; лімфаденопатія, лімфопенія, апластична анемія, істинна еритроцитарна аплазія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

*Порушення з боку імунної системи***, включаючи саркоїдоз, загострення саркоїдозу,

системний червоний вовчак, геморагічна та тромботична тромбоцитопенічна пурпура, васкуліт, ревматоїдний артрит (вперше виявлений або його загострення)**, синдром Фогта – Коянаги – Харада, гострі реакції підвищеної чутливості (в тому числі кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактична реакція**).

*Порушення з боку ендокринної системи, в тому числі гіпотиреоз**, гіпертиреоз**, вірилізм, цукровий діабет, загострення цукрового діабету.*

*Порушення з боку метаболізму та харчування, в тому числі анорексія, гіпокальціємія, зневоднення, гіперурикемія, спрага, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія**, підвищений апетит, порушення електролітного балансу.*

*Психічні порушення**, в тому числі депресія, безсоння, страх, емоційна лабільність*, розлади поведінки, збудження, сомнамбулізм, відчуття тривоги, нервозність, розлади сну, порушення сновидіння, апатія, сплутаність свідомості, порушення сну, зниження лібідо, суїцидальні думки, суїцид, спроби самогубства, агресивна поведінка (іноді направлена на інших осіб), психоз, в тому числі галюцинаторний, думки про вбивство людини, зміна психічного стану**, манія, біполярний розлад.*

*Порушення з боку нервової системи**, в тому числі запаморочення, головний біль, порушення концентрації, сухість в роті, гіперкінез, тремор, дисфонія, атаксія, парестезії, гіпестезія, гіперестезія, мігрень, припливи, сонливість, порушення смаку, периферична невропатія, цереброваскулярні крововиливи, цереброваскулярна ішемія, судоми, синдром порушення свідомості, енцефалопатія, мононевропатія, кома**.*

*Порушення з боку органів зору, в тому числі зниження гостроти зору, кон'юнктивіт, патології зору, порушення з боку слізних залоз, біль в очних яблуках, крововилив в 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**, серозне відшарування сітківки.*

Порушення з боку органів слуху та рівноваги, в тому числі запаморочення, шум у вухах, погіршення або втрата слуху.

Порушення з боку серця, в тому числі відчуття серцебиття, тахікардія, перикардит, кардіоміопатія, інфаркт міокарда, серцева ішемія, застійна серцева недостатність, перикардіальний випіт, аритмія.

*Порушення з боку судинної системи, в тому числі артеріальна гіпертензія, периферична ішемія, гіпотензія**, гіперемія, блідість.*

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення, в тому числі задишка, тахіпное, епістаксис, кашель*, носова кровотеча, респіраторні порушення, закладеність носа, подразнення слизової носа, ринорея, чхання, сухий непродуктивний кашель, легенева інфільтрація**, пневмонія**, фіброз легенів, легенева артеріальна гіпертензія***.*

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, в тому числі нудота/блювання, абдомінальний біль, стоматит, диспепсія, виразковий та виразково-гангренозний стоматит, біль у правому верхньому квадранті живота, диспепсія, глосит, гастроєзофагеальний рефлюкс, гінгівіт, запор, діарея, панкреатит, ішемічний коліт, виразковий коліт, кровоточивість ясен, неуточнені періодонтальні порушення, зубний

біль, неуточнені дентальні порушення, пігментація язика**.

Порушення з боку гепатобіліарної системи, в тому числі порушення функції печінки, гепатомегалія, гепатотоксичність (в тому числі з летальним наслідком).

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин, в тому числі, алопеція, висип, реакція фоточутливості, макулопапульозний висип, еритематозний висип, екзема, акне, ураження шкіри, ураження нігтів, порушення пігментації, свербіж*, сухість шкіри, еритема, шкірні розлади, гематома, підвищене потовиділення, псоріаз (вперше виявлений або його загострення)**, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.*

Порушення з боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини, в тому числі міалгія, артралгія, м'язово-скелетний біль, артрит, рабдоміоліз, міозит, судоми м'язів ніг, біль у спині.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів, в тому числі часті сечовипускання, енурез, порушення сечовипускання, нетримання сечі, ниркова недостатність, нефротичний синдром.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз, в тому числі жінки: аменорея, біль у молочних залозах, дисменорея, менорагія, порушення менструального циклу, вагінальні розлади; чоловіки: тестикулярний біль.

Загальні порушення та порушення умов введення, в тому числі запалення у місці введення, алергічна реакція у місці введення, втома, озноб, лихоманка**, грипоподібні симптоми**, астения, роздратованість, біль у грудях, нездужання, біль у місці введення, некроз у місці введення, набряк обличчя.*

Розлади з боку лабораторних показників, в тому числі зниження маси тіла, зменшення коефіцієнтів росту (зменшення росту та/або маси тіла, характерних для певного віку).

Травми та отруєння, в тому числі розрив шкіри.

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

**Дивись розділ «Особливості застосування».

***Характерно для класу препаратів інтерферону, див. нижче «Легенева артеріальна гіпертензія».

Небажані реакції, які спостерігались у хворих на гепатит С, є характерними для випадків застосування інтерферону альфа-2b за іншими показаннями зі збільшенням частоти виникнення при збільшенні дози. Наприклад, під час застосування високих доз інтерферону альфа-2b при ад'ювантній терапії пацієнтів з меланою 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 (3 і 4 ступеня за класифікацією ВООЗ у 66 % і 14 % пацієнтів відповідно), у порівнянні з легким або середнім ступенем тяжкості при

застосуванні нижчих доз. Побічні ефекти зазвичай контролюються завдяки коригуванню доз.

Побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, особливо аритмія, в основному пов'язані із уже наявним захворюванням серцево-судинної системи та виникають після терапії кардіотоксичними препаратами. Кардіоміопатія, яка є оборотною при припиненні лікування інтерфероном альфа, рідко спостерігається у пацієнтів без попередніх симптомів серцевого захворювання.

Виявлено випадки легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), пов'язані з препаратами інтерферону альфа, особливо у пацієнтів з факторами ризику ЛАГ (наприклад, портальна гіпертензія, ВІЛ-інфекція, цироз печінки). Такі явища спостерігалися в різні моменти часу, зазвичай через кілька місяців після початку лікування інтерфероном альфа.

Широкий ряд аутоімунних та імуноопосередкованих захворювань спостерігається при застосуванні інтерферонів альфа, включаючи порушення функції щитоподібної залози, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит (вперше виявлений або його 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. Також спостерігалась панцитопенія середньої тяжкості, зазвичай оборотна. Підвищення рівнів АЛТ/АСТ як відхилення від норми спостерігалось у деяких пацієнтів, не хворих на гепатит С, а також у деяких пацієнтів з хронічним гепатитом В, збігаючись з кліренсом ДНК-полімерази вірусу.

Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків зазвичай є аналогічним профілю побічних реакцій у дорослих, хоча є специфічна педіатрична проблема щодо пригнічення росту. Більш того, суїцидальні думки або спроби самогубства виникають частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими пацієнтами. Як і у дорослих, у дітей та підлітків також спостерігались інші психічні розлади (наприклад депресія, емоційна лабільність та сонливість). Крім того, розлади в місці ін'єкції, лихоманка, анорексія, блювання та емоційна лабільність частіше спостерігаються у дітей та підлітків в порівнянні із дорослими пацієнтами.

Термін придатності. 3 роки з дати виробництва препарату у формі «in bulk».

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 флаконів з ліофілізатом в пластиковій касеті; по 1 касеті в картонній коробці.

По 5 флаконів з ліофілізатом у комплекті з 5 ампулами розчинника по 2 мл (вода для ін'єкцій) в пластиковій касеті; по 1 касеті в картонній коробці.

По 1 флакону з ліофілізатом у комплекті з 1 ампулою розчинника по 2 мл (вода для ін'єкцій) в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» (виробництво з форми «in bulk» фірми-виробника ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна)

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 08135, Київська обл., Києво-Святошинський р-н., с. Чайки,
вул. Грушевського, буд. 60.