

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реаферон-ЕС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Реаферон-ЕС

Международное непатентованное или группировочное наименование: интерферон альфа-2b

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения.

Состав

В одном флаконе содержится:

Действующее вещество: интерферон альфа-2b – 500 000 МЕ; *вспомогательные вещества:* альбумин человека - 4,50 мг, натрия хлорид - 9,07 мг, динатрия гидрофосфата додекагидрат- 2,74 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат - 0,37 мг.

Действующее вещество: интерферон альфа-2b – 1 000 000 МЕ; *вспомогательные вещества:* альбумин человека - 4,50 мг, натрия хлорид - 8,96 мг, динатрия гидрофосфата додекагидрат - 2,86 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат - 0,40 мг.

Действующее вещество: интерферон альфа-2b – 3 000 000 МЕ; *вспомогательные вещества:* альбумин человека - 4,50 мг, натрия хлорид – 8,52 мг, динатрия гидрофосфата додекагидрат - 3,34 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,49 мг.

Действующее вещество: интерферон альфа-2b – 5 000 000 МЕ; *вспомогательные вещества:* альбумин человека - 4,50 мг, натрия хлорид - 8,09 мг, динатрия гидрофосфата додекагидрат- 3,82 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат - 0,58 мг.

Описание

Сухая пористая масса в виде таблетки или раскрошенной массы белого цвета. Гигроскопична.

Фармакотерапевтическая группа

Иммуностимуляторы, интерфероны.

Код АТХ

L03AB05.

Иммунобиологические и фармакологические свойства

Препарат обладает противовирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей активностью.

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, являющийся в препарате действующим веществом, синтезируется бактериальными клетками штамма *Escherichia coli* SG-20050/pIF16, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого интерферона альфа-2b. Он представляет собой белок, содержащий 165 аминокислот, и идентичен по характеристикам и свойствам человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2b.

Противовирусное действие интерферона альфа-2b проявляется в период репродукции вируса путем активного включения в обменные процессы клеток. Интерферон, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клеток, инициирует ряд внутриклеточных изменений, включающих в себя синтез специфических цитокинов и ферментов (2-5-аденилат-синтазы и протеинкиназы), действие которых тормозит образование вирусного белка и вирусной рибонуклеиновой кислоты в клетке.

Противоопухолевое действие препарата реализуется за счет подавления пролиферации опухолевых клеток и синтеза некоторых онкогенов, приводящее к ингибированию опухолевого роста.

Иммуномодулирующее действие интерферона альфа-2b проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, усилении специфического цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, изменении количественного и качественного состава секретируемых цитокинов, изменении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, изменении продукции и секреции внутриклеточных белков.

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (С_{конц}) интерферона альфа-2b при парентеральном введении препарата наблюдается через 2-4 часа. Через 20-24 часа после введения рекомбинантный интерферон альфа-2b в сыворотке крови не определяется. Содержание интерферона альфа-2b в сыворотке крови находится в прямой зависимости от дозы введенного препарата и кратности введения.

Метаболизм осуществляется в печени, частично выводится в неизменном виде, главным образом, через почки.

Показания к применению

В комплексной терапии у взрослых:

- при остром вирусном гепатите В - среднетяжелых и тяжелых формах в начале

желтушного периода до 5-го дня желтухи (в более поздние сроки назначение препарата менее эффективно; препарат не эффективен при развивающейся печеночной коме и холестатическом течении заболевания);

- при остром затяжном гепатите В и С, хроническом активном гепатите В и С, хроническом гепатите В с дельта агентом, без признаков цирроза и при появлении признаков цирроза печени;
- при раке почки IV стадии, волосатоклеточном лейкозе, злокачественных лимфомах кожи (грибовидный микоз, первичный ретикулез, ретикулосаркоматоз), саркоме Капоши, базально-клеточном и плоскоклеточном раках кожи, кератоакантоме, хроническом миелолейкозе, гистиоцитозе из клеток Лангерганса, сублейкемическом миелозе, эссенциальной тромбоцитемии;
- при вирусных конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах, кератитах, кератоиридоциклитах;
- кератоувеитах.

В комплексные терапии у детей от 1 года:

- при остром лимфобластном лейкозе в периоде ремиссии после окончания индукционной химиотерапии (на 4-5 месяце ремиссии);
- при респираторном папилломатозе гортани, начиная со следующего дня после удаления папиллом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Тяжелые формы аллергических заболеваний.
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы - сердечная недостаточность стадии декомпенсации, недавно перенесенный инфаркт миокарда, выраженные нарушения сердечного ритма.
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, в том числе, вызванная наличием метастазов, хронический гепатит с декомпенсированным циррозом печени аутоиммунный гепатит.
- Эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС, психические заболевания и расстройства у детей и подростков.
- Аутоиммунное заболевание в анамнезе.
- Применение иммунодепрессантов после трансплантации.
- Заболевания щитовидной железы, не поддающиеся контролю общепринятыми терапевтическими методами.

- Клиренс креатинина ниже 50 мл/мин (при назначении в комбинации с рибавирином). при применении в комбинации с рибавирином следует также учитывать противопоказания, указанные в инструкции по применению рибавирина.
- Применение у мужчин, партнерши которых беременны.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Почечная и/или печеночная недостаточность, выраженная миелосупрессия. Психические нарушения, особенно выражающиеся депрессией, суицидальными мыслями и попытками в анамнезе. Пациентам с псориазом, саркоидозом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутримышечно, подкожно, в очаг или под очаг поражения, субконъюнктивально и местно. Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют в воде для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида (в 1 мл - при внутримышечном, подкожном введении и в очаг, в 5 мл - при субконъюнктивальном и местном введении). Раствор препарата должен быть бесцветным, прозрачным или со слабой опалесценцией, без осадка и посторонних включений. Время растворения должно составлять около 3 мин.

Внутримышечное и подкожное введение

При остром вирусном гепатите В препарат вводят по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5-6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ в сутки и вводят еще в течение 5 дней. При необходимости (после контрольных биохимических исследований крови) курс лечения может быть продолжен по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель. Курсовая доза составляет 15-21 млн МЕ.

При остром затяжном и хроническом вирусном гепатите В при исключении дельта-агента и без признаков цирроза печени препарат вводят по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 1-2 месяцев. При отсутствии эффекта лечение продлить до 3-6 месяцев или после окончания 1-2 месячного лечения провести 2-3 аналогичных курса с интервалом 1-6 месяцев.

При хроническом вирусном гепатите В с дельта-агентом без признаков цирроза печени

препарат вводят по 500 тыс. - 1 млн МЕ в сутки 2 раза в неделю в течение 1 месяца. Повторный курс лечения через 1-6 месяцев.

При хроническом вирусном гепатите В с дельта-агентом и признаками цирроза печени препарат вводят по 250- 500 тыс. МЕ в сутки 2 раза в неделю в течение 1 месяца. При появлении признаков декомпенсации проводят аналогичные повторные курсы с интервалами не менее 2 месяцев.

При остром затяжном и хроническом активном гепатите С без признаков цирроза печени препарат вводят по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6-8 месяцев. При отсутствии эффекта лечение продлить до 12 месяцев. Повторный курс лечения через 3-6 месяцев.

При раке почки препарат применяют по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней. Повторные курсы лечения (3-9 и более) проводят с интервалами в 3 недели. Общее количество препарата составляет от 120 млн МЕ до 300 млн МЕ и более.

При волосатоклеточном лейкозе препарат вводят ежедневно по 3-6 млн МЕ в течение 2-х месяцев. После нормализации клинического анализа крови суточную дозу препарата снижают до 1-2 млн МЕ. Затем назначают поддерживающую терапию по 3 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 6-7 недель. Общее количество препарата составляет 420-600 млн МЕ и более.

При остром лимфобластном лейкозе у детей в периоде ремиссии после окончания индукционной химиотерапии (на 4-5 месяце ремиссии) - по 1 млн МЕ 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, затем 1 раз в 2 недели в течение 24 месяцев. Одновременно проводят поддерживающую химиотерапию.

При злокачественных лимфомах и саркоме Капоши препарат вводят по 3 млн МЕ в сутки ежедневно в течение 10 дней в сочетании с цитостатиками (проспидия хлорид, циклофосфамид) и глюкокортикостероидами. При опухолевой стадии грибовидного микоза, первичном ретикулезе и ретикулосаркоматозе целесообразно чередовать внутримышечное введение препарата по 3 млн МЕ и внутриочаговое - по 2 млн. МЕ в течение 10 дней.

У больных эритродермической стадией грибовидного микоза при повышении температуры выше 39°C и в случае обострения процесса, введение препарата следует прекратить. При недостаточном терапевтическом эффекте через 10-14 дней назначают повторный курс лечения. После достижения клинического эффекта назначают поддерживающую терапию по 3 млн МЕ один раз в неделю в течение 6-7 недель.

При хроническом миелолейкозе препарат вводят по 3 млн МЕ ежедневно или по 6 млн МЕ через день. Срок лечения от 10 недель до 6 месяцев.

При гистиоцитозе из клеток Лангерганса препарат вводят по 3 млн МЕ ежедневно в течение 1 месяца. Повторные курсы с 1-2-месячными интервалами в течение 1-3 лет.

При сублейкемическом миелозе и эссенциальной тромбоцитемии для коррекции гипертромбоцитоза - по 1 млн МЕ ежедневно или через 1 сутки в течение 20 дней.

При респираторном папилломатозе гортани препарат вводят по 100-150 тыс. МЕ на килограмм веса тела ежедневно в течение 45-50 дней, затем в той же дозировке 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Второй и третий курс проводят с интервалом 2-6 месяцев.

У лиц с высокой пирогенной реакцией (39°C и выше) на введение препарата рекомендуется одновременное применение парацетамола или индометацина.

Перифокальное введение

При базально-клеточном и плоскоклеточном раке, кератоакантоме препарат вводят под очаг поражения по 1 млн МЕ 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней. В случае выраженных местных воспалительных реакций, введение под очаг поражения проводят через 1-2 дня. По окончании курса, при необходимости, проводят криодеструкцию.

Субконъюнктивальное введение

При стромальных кератитах и кератоиридоциклитах назначают субконъюнктивальные инъекции препарата в дозе по 60 тыс. МЕ в объеме 0,5 мл ежедневно или через день в зависимости от тяжести процесса. Инъекции проводят под местной анестезией 0,5 %-ным раствором дикаина. Курс лечения - от 15 до 25 инъекций.

Местное применение

Для местного применения содержимое флакона препарата растворяют в 5,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. В случае хранения раствора препарата необходимо, соблюдая правила асептики и антисептики, перенести содержимое флакона в стерильный флакон и хранить раствор в холодильнике при 4-10°C не более 12 ч.

При конъюнктивите и поверхностных кератитах на конъюнктиву пораженного глаза наносят по 2 капли раствора 6-8 раз в сутки. По мере исчезновения воспалительных явлений число инстилляций уменьшают до 3-4-х. Курс лечения - 2 недели.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: «очень частые» - 1/10, «частые» - более 1/100, но менее 1/10, «нечастые» - более 1/1000, но менее 1/100, «редкие» - более 1/10000, но менее 1/1000 и «очень редкие» при встречаемости менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

При применении Реаферона-ЕС (в клинических исследованиях и вне клинических исследований) наблюдались следующие нежелательные явления:

Часто при парентеральном введении препарата наблюдается гриппоподобный синдром (озноб, повышение температуры, астения, усталость, утомляемость, миалгии, артралгии, головные боли), частично купирующийся парацетамолом, индометацином. Как правило, гриппоподобный синдром проявляется в начале лечения и уменьшается при продолжении.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - аритмии, преходящая обратимая кардиомиопатия, очень редко - артериальная гипотензия, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: редко - сухость во рту, тошнота, боли в животе, диспепсия, нарушения аппетита, снижение массы тела, рвота, диарея, очень редко - панкреатит, гепатотоксичность.

Со стороны центральной нервной системы: редко - раздражительность, нервозность, депрессия, астения, бессонница, беспокойство, нарушение способности к концентрации внимания, суицидальные мысли, агрессивность; очень редко - нейропатии, психоз.

Со стороны кожных покровов: редко - кожные высыпания и зуд, повышенное потоотделение, выпадение волос. При введении в очаг или под очаг поражения редко местная воспалительная реакция. Эти побочные явления обычно не являются препятствием для продолжения применения препарата.

Со стороны эндокринной системы: на фоне длительного применения препарата возможны изменения со стороны щитовидной железы. Очень редко - сахарный диабет.

Со стороны лабораторных показателей: при применении препарата возможны отклонения от нормы лабораторных показателей, проявляющиеся: лейкопенией, лимфопенией, тромбоцитопенией, анемией, повышением активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, концентрации креатинина, мочевины. Как правило, эти изменения обычно бывают незначительными, бессимптомными и обратимыми.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - рабдомиолиз, судороги в ногах, боль в спине, миозит, миалгии.

Со стороны дыхательной системы: редко - фарингит, кашель, диспноэ, пневмония.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - почечная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: редко - аутоиммунная патология (васкулит, ревматоидный артрит, волчаночноподобный синдром), очень редко - саркоидоз, ангионевротический аллергический отек, анафилаксия, отек лица.

Со стороны органов зрения: при местном применении препарата на слизистой оболочке глаза возможны гиперемия, единичные фолликулы, отек конъюнктивы нижнего свода. Редко - кровоизлияния в сетчатку, очаговые изменения глазного дна, тромбоз артерий и вен сетчатки, снижение остроты зрения, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного

нерва.

Со стороны органов слуха: редко - нарушение слуха.

При резко выраженных местных и общих побочных реакциях введение препарата следует прекратить.

Передозировка

Случаев передозировки не наблюдалось. Учитывая, что активным веществом является интерферон альфа-2b, то при передозировке возможно усиление выраженности дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: отмена препарата; при необходимости проводят симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Интерферон альфа-2b способен снижать активность изоферментов цитохрома Р-450 и, следовательно, влиять на метаболизм циметидина, фенитоина, курантила, теофиллина, диазепама, пропранолола, варфарина, некоторых цитостатиков. Может усиливать нейротоксическое, миелотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать совместного назначения с препаратами, угнетающими ЦНС, иммуносупрессивными препаратами (включая пероральные и парентеральные формы глюкокортикостероидов).

Интерфероны могут влиять на окислительные метаболические процессы. Это следует учитывать при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися путем окисления (в том числе с производными ксантина - аминофиллином и теофиллином). При одновременном применении Реаферона-ЕС с теофиллином необходимо контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и при необходимости корректировать режим дозирования.

При совместном применении Реаферона-ЕС и гидроксимочевины может повышаться частота развития кожного васкулита.

Употребление алкоголя во время лечения не рекомендуется.

Особые указания

Для своевременного выявления отклонений от нормы лабораторных показателей, которые могут возникнуть в ходе терапии, общие клинические анализы крови необходимо повторять каждые 2 недели, а биохимические - каждые 4 недели.

При снижении числа тромбоцитов до значения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов менее $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ рекомендуется временное снижение дозы в 2 раза и

повторение анализа через 1-2 недели. Если изменения сохраняются, лечение рекомендуется прекратить.

При снижении числа тромбоцитов до значения менее $25 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов менее $0,50 \cdot 10^9/\text{л}$ лечение рекомендуется прекратить.

В случае развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия) препарат отменяют и немедленно назначают соответствующую медикаментозную терапию. Преходящая кожная сыпь не требует прекращения терапии.

В случае появления признаков нарушения функции печени за больным необходимо установить тщательное наблюдение. При прогрессировании симптомов введение препарата следует прекратить.

При легком и умеренном нарушении функции почек их функциональное состояние необходимо тщательно контролировать.

С осторожностью назначают пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как хронические обструктивные болезни легких, сахарный диабет со склонностью к кетоацидозу, у пациентов с нарушениями свертываемости крови, выраженной миелосупрессией. У пациентов, длительно получающих Реаферон-ЕС, в редких случаях наблюдаются пневмониты и пневмонии. Своевременная отмена интерферона альфа и назначение глюкокортикостероидной терапии способствуют купированию легочных синдромов.

У пациентов с заболеваниями щитовидной железы перед началом лечения необходимо определить концентрацию тиреотропного гормона, рекомендуется контролировать его уровень не реже 1 раза в 6 месяцев. При возникновении нарушений функции щитовидной железы или ухудшения течения имеющихся заболеваний, не поддающихся адекватной медикаментозной коррекции, необходимо отменить препарат.

В случае появления изменений со стороны психической сферы и/или ЦНС, включая развитие депрессии, рекомендуется наблюдение психиатра в период лечения, а также в течение 6 месяцев после его окончания. Данные расстройства обычно являются быстро обратимыми после прекращения терапии, однако в некоторых случаях для их полного обратного развития необходимо до 3 недель. Если симптомы расстройства психики не регрессируют или ухудшаются, появляются суицидальные мысли или агрессивное поведение, направленное на других людей, рекомендуется прекратить лечение Реафероном-ЕС и обеспечить консультацию психиатра. Суицидальные мысли и попытки чаще отмечаются у пациентов детского, в первую очередь подросткового возраста (2,4 %), чем у взрослых (1 %). Если терапия с использованием интерферона альфа-2b признана

необходимой у взрослых пациентов с серьезными нарушениями психики (в том числе в анамнезе), её следует начинать, только если проводится соответствующий индивидуальный скрининг и терапия психического нарушения. Использование интерферона альфа-2b у детей и подростков с серьезными нарушениями психики (в том числе в анамнезе) противопоказано.

При длительном применении, обычно после нескольких месяцев лечения, возможны нарушения со стороны орган зрения. До начала терапии рекомендуется провести офтальмологическое обследование. При жалобах на любые офтальмологические нарушения необходима немедленная консультация окулиста. Пациентам с заболеваниями, при которых могут происходить изменения в сетчатке, например, сахарным диабетом или артериальной гипертензией, необходимо проходить офтальмологический осмотр не реже 1 раза в 6 месяцев. При появлении или усугублении расстройств зрения следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии Реафероном-ЕС.

У пожилых пациентов, получающих препарат в высоких дозах, возможны нарушения сознания, кома, судороги, энцефалопатии. В случае развития подобных нарушений и неэффективности снижения дозы лечение следует прекратить.

Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или прогрессирующими онкологическими заболеваниями требуется тщательное наблюдение и мониторинг ЭКГ.

При развитии артериальной гипотензии рекомендуется обеспечить адекватную гидратацию и соответствующую терапию.

У больных после трансплантации (например, почки или костного мозга) медикаментозная иммуносупрессия может быть менее эффективной, так как интерферон оказывает стимулирующее воздействие на иммунную систему.

При длительном применении препарат интерферона альфа может вызывать у отдельных лиц появление антител к интерферону. Как правило, титры антител невысоки, их появление не приводит к снижению эффективности лечения.

С осторожностью назначают пациентам с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. При появлении симптомов аутоиммунного заболевания следует провести тщательное обследование и оценить возможность продолжения терапии интерфероном. Редко терапия интерфероном альфа ассоциируется с возникновением или обострением псориаза, саркоидоза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период применения препарата пациентам, испытывающим усталость, сонливость или дезориентацию, необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами

деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

По 500 000 МЕ или 1 000 000 МЕ или 3 000 000 МЕ или 5 000 000 МЕ во флаконы из бесцветного стекла для инъекционных лекарственных средств. Флаконы герметично укупорены пробками резиновыми для инъекционных препаратов и обжаты колпачками алюминиевыми или комбинированными. На флакон наклеивается самоклеящаяся этикетка.

По 5 флаконов помещают в ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению, помещают в пачку из картона. В каждую пачку вкладывают Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Допускается хранение при температуре не выше 25 °C не более 30 дней. В течение этого периода препарат должен быть возвращен на хранение при температуре от 2 до 8°C.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечению срока годности

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Вектор-Медика»

Юридический адрес: 630559, Новосибирская обл., г.о. рп. Кольцово, рп. Кольцово, Научно-производственная зона, зд. 38

Производитель

АО «Вектор-Медика», 630559, Новосибирская обл., г.о. рп. Кольцово, рп. Кольцово, Научно-производственная зона, зд.38, к. 13, к.15.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Вектор-Медика»

630559, Новосибирская обл. рп. Кольцово, а/я 100.

Тел.: (383) 363-32-96,

e-mail: office@vector-medica.ru

сайт: www.vector-medica.ru