

## **Состав**

*діюча речовина:* interferon alfa-2b;

1 ампула або флакон містить: інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини, з активністю (1-18)·10<sup>6</sup> 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.

## **Лекарственная форма**

Лиофилизат для розчину для ін'єкцій.

*Основные физико-химические свойства:* порошок или пористая масса белого цвета; гигроскопичен. Как природный лейкоцитарный интерферон имеет три основных вида биологической активности: иммуномодулирующую, противовирусную и противоопухолевую.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

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 противірусну 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 імуномодулюючих процесів (таких як підсилення фагоцитарної активності макрофагів, збільшення специфічної цитотоксичності лімфоцитів до клітин-мішеней).

## **Фармакокінетика**

Фармакокінетические свойства лекарственного средства не исследованы.

## **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).

## **Противопоказання**

- 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 міелоїдного ростка кровотворення;
- комбінована терапія з рибавірином у разі застосування Лаферобіону® в складі комбінованої терапії хронічного гепатиту С.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

З обережністю слід застосовувати препарат одночасно з опіюїдними лікарськими засобами, аналгетиками, снодійними та седативними (потенційно виявляють міелосупресивний 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.

## **Особенности применения**

*Психические нарушения и нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)*

У некоторых пациентов во время терапии интерфероном альфа-2b и даже после прекращения лечения, в основном в течение следующих 6 месяцев, наблюдались тяжелые побочные эффекты со стороны ЦНС, особенно: депрессия, суицидальные мысли и попытка самоубийства. У детей и подростков, проходивших курс лечения интерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином, суицидальные мысли и попытки самоубийства наблюдались гораздо чаще, чем у взрослых (2,4% против 1%), во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Как и у взрослых, у детей и подростков появлялись и другие психические побочные

эффекты (например депрессия, эмоциональная неуравновешенность и сонливость). Другие эффекты со стороны ЦНС, включая агрессивное поведение (иногда направленное против окружающих, как, например, мысли об убийстве), биполярные нарушения, мании, спутанность сознания и изменения психического состояния, наблюдались при лечении интерферонами альфа. За пациентами следует внимательно наблюдать для выявления каких-либо симптомов психических расстройств. Если такие симптомы появляются, врач должен учитывать их потенциальную серьезность и обдумать необходимость адекватного лечения. Если симптомы психических нарушений не исчезают, усиливаются или возникают суицидальные мысли, рекомендуется прекратить лечение препаратом Лаферобион<sup>®</sup> и предоставить пациенту соответствующую психиатрическую помощь.

#### *Пациенты с клиническими или анамнестическими данными о тяжелых психических состояниях*

Если лечение интерфероном альфа-2b необходимо взрослым с клиническими или анамнестическими данными о тяжелых психических состояниях, то его следует начинать только после проведения соответствующей индивидуальной диагностики и лечения психического состояния.

#### *Пациенты с алкогольной и наркотической зависимостью*

Повышенный риск развития психических расстройств или обострения уже существующих психических расстройств при лечении интерфероном альфа отмечался у пациентов, страдающих алкогольной или наркотической зависимостью. В случае, если такие пациенты нуждаются в лечении интерфероном альфа-2b, необходимо тщательное наблюдение во время терапии и даже после прекращения лечения.

#### *Побочные эффекты, в том числе пролонгация коагуляционных маркеров и нарушение функции печени.*

При умеренных и тяжелых побочных эффектах может потребоваться корректировка схемы дозирования, а в некоторых случаях - прекращение терапии препаратом Лаферобион<sup>®</sup>. Прекращение лечения рекомендуется пациентам с хроническим гепатитом, у которых происходит пролонгация коагуляционных маркеров, что может свидетельствовать о печеночной недостаточности.

За каждым пациентом, у которого развиваются нарушения функции печени во время лечения препаратом Лаферобион<sup>®</sup>, следует внимательно наблюдать и в случае необходимости прекратить терапию.

## *Гипотония*

Гипотония может возникать во время курса терапии или в течение двух дней после проведения терапии и может требовать дополнительного лечения.

## *Необходимость соответствующей гидратации*

Пациентам, проходящим курс терапии препаратом Лаферобион<sup>®</sup>, необходимо проводить соответствующую гидратацию, поскольку у некоторых пациентов проявляется гипотония, связанная с обезвоживанием организма. В таких случаях может потребоваться регидратация.

## *Лихорадка*

Поскольку лихорадка может наблюдаться как признак гриппоподобного синдрома, который обычно развивается во время терапии интерфероном, то следует исключить другие факторы постоянной лихорадки.

## *Пациенты с истощающими заболеваниями*

Лаферобион<sup>®</sup> следует осторожно применять пациентам с хроническими истощающими заболеваниями, такими как легочные заболевания (например хронические обструктивные легочные заболевания) или пациентам с сахарным диабетом, склонным к кетоацидозу. Также следует внимательно наблюдать за пациентами с коагуляционными нарушениями (например, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии) или тяжелой миелосупрессией.

## *Нарушения со стороны органов дыхания*

Изредка у пациентов, получавших интерферон альфа, образовывались инфильтраты в легких, развивались пневмониты и пневмония, в том числе с летальным исходом. Этиология этих явлений не определена. Чаще эти симптомы наблюдались при применении «шосайкото» (китайского травяного препарата) вместе с интерфероном альфа. С появлением лихорадки, кашля, одышки и других респираторных симптомов всем пациентам следует проводить рентгенографию грудной клетки. При наличии инфильтратов на рентгенограммах или признаков нарушения функции легких нужен постоянный надзор за пациентами и при необходимости отмена интерферона альфа. Несмотря на то, что такие симптомы чаще наблюдались у пациентов с хроническим гепатитом С, которые принимали интерферон альфа, у пациентов с онкологическими заболеваниями, проходивших курс лечения интерфероном альфа, также были зафиксированы эти симптомы. Немедленное прекращение приема интерферона альфа и лечение кортикостероидами устраняет побочные явления со стороны легких.

### *Побочные явления со стороны органов зрения*

В некоторых случаях после лечения интерферонами альфа наблюдались побочные явления со стороны органов зрения, в том числе кровоизлияния в сетчатку, «ватные» пятна на сетчатке и обструкция артерии или вены сетчатки. Все пациенты до начала терапии должны пройти офтальмологическое обследование. Всем пациентам, которые жалуются на снижение остроты зрения, ограничение полей зрения и другие офтальмологические симптомы во время лечения препаратом Лаферобион<sup>®</sup>, необходимо немедленно провести полное офтальмологическое обследование. Периодические офтальмологические обследования во время терапии препаратом Лаферобион<sup>®</sup> особенно рекомендуется проводить у пациентов с нарушениями, которые могут быть связаны с ретинопатией, такими как сахарный диабет или артериальная гипертензия.

Следует прекратить лечение препаратом в случае появления новых или усиления имеющихся офтальмологических нарушений.

### *Оглушение, кома и энцефалопатия*

У некоторых пациентов, в основном пожилого возраста, принимавших более высокие дозы препарата, наблюдались случаи оглушения и комы, в том числе случаи энцефалопатии. Эти эффекты в основном обратимые, полное избавление от них у некоторых пациентов занимает до трех недель. При приеме высоких доз препарата приступы случаются очень редко.

### *Пациенты с кардиологическими нарушениями*

Нужен постоянный надзор за взрослыми пациентами с анамнестическими или клиническими данными о застойной сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, аритмии. Пациентам с кардиологическими заболеваниями и/или прогрессирующей стадией рака рекомендуется проводить ЭКГ до и во время курса лечения. Нарушение ритма сердца (главным образом суправентрикулярная аритмия) обычно отвечает на традиционную терапию, однако может потребоваться прекращение лечения препаратом Лаферобион<sup>®</sup>. Данных по применению комбинированной терапии детям и подросткам с кардиологическими заболеваниями в анамнезе нет.

### *Гипертриглицеридемия*

Наблюдалась гипертриглицеридемия и обострение гипертриглицеридемии, иногда тяжелое, поэтому рекомендуется осуществлять контроль за уровнями липидов.

## *Отторжение трансплантата почки и печени*

По предварительным данным, терапия интерфероном альфа может быть связана с повышением частоты отторжения трансплантата почки. Также были зафиксированы случаи отторжения трансплантата печени.

## *Аутоантитела и аутоиммунные расстройства*

При лечении интерферонами альфа наблюдалось возникновение аутоантител и аутоиммунных расстройств. Пациенты, склонные к возникновению аутоиммунных расстройств, относятся к группе повышенного риска. Пациентам с признаками аутоиммунных расстройств нужен постоянный надзор, а также повторное проведение оценки пользы/риска дальнейшей терапии интерфероном. У пациентов с хроническим гепатитом С, которых лечили интерфероном, наблюдались случаи синдрома Фогта - Коянаги - Харада (ФКХ). Этот синдром является гранулематозным воспалительным нарушением, которое поражает глаза, систему слуха, мозговые оболочки и кожу. Если имеются данные о развитии синдрома ФКХ, то следует прекратить противовирусное лечение и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами.

## *Сопутствующая химиотерапия*

Применение препарата Лаферобион<sup>®</sup> в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами (например с Ага-С, циклофосфамидом, доксорубицином, тенипозидом) увеличивает риск токсичности, что может представлять угрозу для жизни. Наиболее частыми побочными эффектами, которые представляют угрозу для жизни, является воспаление слизистой оболочки, диарея, нейтропения, почечная недостаточность и электролитные нарушения. Из-за риска увеличения токсичности нужен тщательный подбор доз препарата Лаферобион<sup>®</sup> для совместного применения с химиотерапевтическими средствами. Если Лаферобион<sup>®</sup> применяется с гидроксимочевинной, то может увеличиться частота и тяжесть кожного васкулита.

## Хронический гепатит С

*Комбинированная терапия с рибавирином* (при применении Лаферобиона<sup>®</sup> в составе комбинированной терапии хронического гепатита С).

Всем пациентам с хроническим гепатитом С перед включением в клиническое испытание проводилась биопсия печени, но в определенных случаях (например, для пациентов с вирусным генотипом 2 и 3) лечение возможно и без гистологического подтверждения. Следует руководствоваться действующими рекомендациями по тактике ведения таких пациентов.

## *Монотерапия.*

Нечасто у взрослых пациентов, получавших терапию интерфероном альфа-2b при вирусном гепатите С, наблюдались нарушения со стороны щитовидной железы – гипотиреоз или гипертиреоз (в 2,8% пациентов при клинических испытаниях). Нарушение функции щитовидной железы контролировалось соответствующей традиционной терапией. Механизм, с помощью которого Лаферобион® может влиять на тиреоидный статус, неизвестен. Перед началом применения Лаферобиона® следует определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. При обнаружении каких-либо отклонений следует провести соответствующую терапию. Если уровень ТТГ удается поддерживать медикаментозной терапией на нормальном уровне, лечение Лаферобионом® может быть начато. При появлении симптомов нарушения функции щитовидной железы на фоне лечения Лаферобионом® необходимо определить уровень ТТГ. При наличии нарушения функции щитовидной железы лечение Лаферобионом® можно продолжать, если содержание ТТГ удается поддерживать на нормальном уровне. Прекращение применения Лаферобиона® не приводит к возобновлению нарушенной во время лечения функции щитовидной железы.

## *Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита С*

У пациентов, которые коинфицированы ВИЧ и проходят курс высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), повышается риск возникновения лактоацидоза. С осторожностью следует добавлять лечение Лаферобионом® и рибавирином к ВААРТ. У пациентов, получающих Лаферобион® и рибавирин в составе комбинированной терапии и зидовудин, повышается риск развития анемии.

У коинфицированных пациентов с циррозом, получающих ВААРТ, возрастает риск возникновения печеночной декомпенсации и смерти. Дополнительное применение альфа-интерферонов отдельно или в комбинации с рибавирином повышает риск у этой категории больных.

## *Коинфекция гепатитом С и В*

Сообщалось о случаях реактивации гепатита В (некоторые с тяжелыми последствиями) у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В и С, которые получают интерферон. Частота реактивации низкая. Все пациенты должны пройти обследование на гепатит В перед началом лечения гепатита С интерфероном; наблюдение за пациентами, которые ко-инфицированы гепатитами В и С, осуществляется в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.



## *Стоматологические и пародонтологические расстройства*

У пациентов, получавших комбинированную терапию Лаферобионом<sup>®</sup> и рибавирином были зарегистрированы стоматологические и пародонтологические расстройства, которые могут привести к потере зубов. Кроме того, сухость во рту может вызвать повреждение зубов и слизистых оболочек рта при длительном применении Лаферобиона<sup>®</sup> и рибавирина. Больные должны соблюдать правила гигиены полости рта и регулярно проходить стоматологические осмотры. Кроме того, у некоторых пациентов может появиться рвота. Если это произошло, рекомендуется тщательно промыть ротовую полость.

## *Лабораторные исследования*

Стандартные гематологические исследования и химические анализы крови (общий анализ крови и лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов, электролитов, энзимов печени, протеина сыворотки, билирубина и креатинина сыворотки) являются обязательными для всех пациентов до и во время системного лечения Лаферобионом<sup>®</sup>.

Во время терапии пациентов с хроническим гепатитом В или С рекомендуется следующая схема проведения контроля лабораторных показателей: 1-я, 2-я, 4-я, 8-я, 12-я, 16-я неделя и затем 1 раз в два месяца в течение всего курса лечения. Если АЛТ повышается до величины, вдвое или более превышающей то значение, которое было до начала терапии, лечение препаратом Лаферобион<sup>®</sup> можно продолжить, если нет признаков печеночной недостаточности. В этом случае определение АЛТ, протромбинового времени, щелочной фосфатазы, альбумина и билирубина нужно проводить каждые 2 недели.

У пациентов со злокачественной меланомой функцию печени и количество лейкоцитов (с формулой) следует контролировать каждую неделю во время индукции ремиссии и ежемесячно при проведении поддерживающей терапии.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Способность управлять автотранспортом может уменьшиться вследствие развития на фоне применения препарата слабости, сонливости, нарушений сознания. Если во время лечения препаратом наблюдаются вышеуказанные нарушения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Соответствующих данных по применению интерферона альфа-2b беременным женщинам нет. Исследования на животных показали токсическое воздействие препарата на плод; потенциальный риск для человека неизвестен. В период беременности или кормления грудью применение препарата противопоказано. Женщинам репродуктивного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции.

Сведений о выделении компонентов этого препарата с грудным молоком нет.

Из-за возможного неблагоприятного влияния на ребенка решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата следует принимать с учетом необходимости применения препарата для матери.

### **Способ применения и дозы**

Препарат применять в виде раствора. Раствор Лаферобиона® вводить внутривенно (капельно), внутримышечно, подкожно, внутрикожно, внутрибрюшинно, внутрипузырно.

При применении препарата рекомендуются следующие схемы лечения: *острый вирусный гепатит В*: внутримышечно по 1 млн МЕ (в тяжелых случаях – по 2 млн МЕ) 2 раза в сутки в течение 10 дней; далее с учетом клинического статуса больного введение препарата может быть продолжено до 2 – 3 недель по приведенной выше схеме или по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение нескольких недель;

*хронический вирусный гепатит В*: внутримышечно по 3 – 4 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 2 месяцев;

*хронический гепатит С*: подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю (через день) в сочетании с рибавирином или в качестве монотерапии (при противопоказаниях или при непереносимости рибавирина); препарат применять в течение 3-4 месяцев, после чего проводить определение РНК HCV; дальше лечение продолжать только в том случае, если РНК HCV не выявлена; при монотерапии курс лечения – от 12 до 18 месяцев, в сочетании с рибавирином – 6 месяцев; при генотипе 1 вируса и высоком содержании ДНК вируса до начала терапии в случае отсутствия в сыворотке крови РНК HCV к концу 6 месяцев лечения комбинированную терапию можно продолжать еще 6 месяцев, однако при этом принимать во внимание такие негативные факторы, как возраст от 40 лет, мужской пол, прогрессирующий фиброз;

*герпетические инфекции*:

*опоясывающий лишай*: ежедневно 1 млн МЕ внутримышечно + 2 млн МЕ в 5 мл 0,9% физиологического раствора натрия хлорида подкожно в несколько точек вокруг зоны высыпания; продолжительность лечения 5 – 7 дней;

*кожные герпетические высыпания*: ежедневно внутримышечно или подкожно (вокруг очага) в дозе 2 млн МЕ; лечение можно сочетать с местным применением (аппликациями) на герпетические папулы; курс лечения определяет врач;

*генитальная герпетическая инфекция*: ежедневно внутримышечно в дозе 2 млн МЕ в сочетании с локальным применением (в виде аппликаций) на участке высыпаний; курс лечения определяет врач;

*папилломатоз гортани*: по 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> подкожно 3 раза в неделю (через день) в течение 6 месяцев и более; дозу корректировать с учетом переносимости препарата, лечение начинать после хирургического (лазерного) удаления опухолевой ткани;

*злокачественная меланома*: в дополнение к хирургическому лечению и для индукции ремиссии внутривенно по 20 млн МЕ/м<sup>2</sup> (инфузия в течение 20 мин) 5 раз в неделю в течение

4 недель; поддерживающая терапия – подкожно по 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю (через день) в течение 48 недель.

При развитии тяжелых побочных эффектов, а именно при снижении количества гранулоцитов (менее 500/мм<sup>3</sup>), повышении АЛТ/АСТ (превышение верхней границы нормы в 5 раз), применение препарата прекратить до нормализации показателей. Лечение восстановить в половинной дозе. Если непереносимость сохраняется, а количество гранулоцитов снижается до 250/мм<sup>3</sup> или активность АЛТ и/или АСТ растет (превышает верхнюю границу нормы в 10 раз), препарат следует отменить;

*при увеальной меланоме* (в случае лечения в сочетании с фотодеструкцией опухоли и бета-аппликацией) возможна следующая схема лечения: парабульбарно по 1 млн МЕ (разведенных в 1 мл воды для инъекций) в течение 10 дней; повторные 10-дневные введения проводятся через 20 дней дважды; общий курс – 48 недель; не исключена необходимость повторных курсов через 45 дней;

*почечноклеточная карцинома*: внутримышечно по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней; общий курс – 30 млн МЕ, повторные курсы проводить с интервалом 3 – 5 недель в течение 6 месяцев, затем с интервалом 1,5 – 2 месяца в течение года; в качестве индукционной терапии по 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> (до 18 млн

МЕ/м<sup>2</sup> в сутки) внутримышечно или подкожно; указанных доз достигают путем повышения каждые 3 дня предыдущей дозы на 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> (первые 3 дня – по 3 млн МЕ/м<sup>2</sup>, вторые 3 дня – по 6 млн МЕ/м<sup>2</sup>, третьи 3 дня – по 9 млн МЕ/м<sup>2</sup> и т. д. до 18 млн МЕ/м<sup>2</sup>); дозы корректировать с учетом переносимости препарата; при хорошей переносимости максимальная доза – 36 млн МЕ/м<sup>2</sup>; продолжительность индукционной терапии – 3 месяца, после чего следует решить вопрос об отмене препарата или продолжении лечения при наличии ремиссии или стабилизации состояния;

при поддерживающем лечении препарат вводить в тех же дозах по 3 раза в неделю не менее 6 месяцев;

*поверхностно локализованный рак мочевого пузыря*: внутривезикулярно от 30 млн МЕ до 50 млн МЕ еженедельно в течение 8 – 12 недель; при карцине *in situ* по 60 – 100 млн МЕ на инстилляцию еженедельно в течение 12 недель; до введения препарата пациент должен воздерживаться от приема жидкости в течение 8 часов; перед введением препарата пузырь следует опорожнить; препарат вводить стерильным шприцем через катетер в полость мочевого пузыря, где он должен находиться в течение 2 часов, при этом каждые 15 мин пациент должен менять положение тела (для лучшего взаимодействия препарата со слизистой оболочкой мочевого пузыря); через 2 часа мочевой пузырь следует опорожнить;

*рак яичника*: внутривентриально (в дренаж) во время хирургического вмешательства и в последующие 5 дней по 5 млн МЕ; далее – внутримышечно по 3 млн МЕ в течение 10 дней между курсами химиотерапии; общая курсовая доза – 90 млн МЕ; следующие курсы (по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней) могут назначаться с интервалом в 2 – 3 месяца в течение 1 – 1,5 года;

*рак молочной железы*: внутримышечно по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней; повторные курсы проводить в течение года с интервалом в 1,5 – 2 месяца, затем 2 – 3 месяца (в зависимости от клинического статуса); целесообразно чередовать курсы лаферобионотерапии с курсами химиотерапии (или лучевой терапии);

*саркома Капоши на фоне ВИЧ-инфекции*: возможны следующие схемы лечения:

- внутримышечно по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней; лечение сочетать с химиотерапией проспидином; повторные курсы – 1 раз в месяц в течение 6 месяцев;
- внутривенно капельно в течение 30 мин по 50 млн МЕ (30 млн МЕ/м<sup>2</sup>) ежедневно в течение 5 дней подряд или с интервалом в 1 день, после чего необходим минимум 9-дневный перерыв до начала нового 5-дневного курса; такой режим можно поддерживать постоянно, кроме случаев быстрого

прогрессирования болезни или выраженной непереносимости препарата;

*хронический миелолейкоз*: подкожно по 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> в сутки ежедневно или 1 раз в 2 дня, постепенно увеличивая дозу до 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> в сутки ежедневно или 1 раз в 2 дня под наблюдением врача до достижения полной гематологической ремиссии (количество лейкоцитов в периферической крови не более 10·10<sup>9</sup>/л) или в течение 18 месяцев; при достижении полной гематологической ремиссии лечение продолжать до начала полной цитогенетической ремиссии (у некоторых больных наступает только через 1 – 2 года после начала лечения); лечение начинать как можно раньше; при количестве лейкоцитов более 50·10<sup>9</sup> /л лечение можно начинать стандартной дозой гидроксимочевины, а затем переходить на применение Лаферобиона®;

*волосатоклеточный лейкоз*: внутримышечно или подкожно по 2-3 млн МЕ/м<sup>2</sup> до достижения ремиссии, затем 3 раза в неделю (через день); средняя продолжительность лечения – 12 месяцев; дозу корректировать с учетом переносимости препарата;

*неходжкинские лимфомы*: внутримышечно или подкожно по 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> (постепенно увеличивая дозу до 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> под контролем врача) 3 раза в неделю (дополнительно к химиотерапии) или по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 – 18 месяцев (в качестве поддерживающего лечения при ремиссии вследствие проведенной химиотерапии);

*базальноклеточная карцинома*: по 10 млн МЕ (растворенных в 1 мл воды для инъекций) – в основание и внутрь опухоли (с помощью шприца объемом 1 мл); если зона поражения менее 2 см<sup>2</sup>, вводить 0,15 мл раствора препарата (1,5 млн МЕ) 3 раза в неделю (через день) в течение 3 недель; суммарная доза не должна превышать 13,5 млн МЕ; если площадь поражения от 2 до 10 см<sup>2</sup>, доза препарата должна составлять 0,5 млн МЕ/см<sup>2</sup> (но не менее 1,5 млн МЕ для первой инъекции); вводить 3 раза в неделю (через день) в течение 3 недель; одновременно проводить лечение одного участка поражения; при отсутствии положительной динамики (внешний вид, размеры поражения, степень покраснения, данные биопсии) после 2 – 3 месяцев лечения следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении заболевания;

*T-клеточная лимфома (грибовидный микоз)* в стадии изъязвления:

интрадермально (в поверхностный слой дермы ниже пятна или язвы) по 1 – 2 млн МЕ (растворенных в 0,5 мл воды для инъекций) 3 раза в неделю в течение 4 недель; перед введением участок поражения обрабатывать ватным тампоном со спиртом; раствор препарата вводить тонкой иглой (30-го калибра), используя шприц объемом 1 мл; при введении игла должна находиться в почти параллельном положении к поверхности тела; следует избегать более глубокого

(подкожного) введения.

### Приготовление раствора препарата.

Раствор препарата готовить непосредственно перед его введением. В качестве растворителя использовать воду для инъекций (если раствор готовят для подкожного, внутрикожного или внутримышечного введения). Для приготовления раствора содержимое ампулы растворить в 1 мл воды для инъекций.

Если раствор препарата готовят для внутрибрюшного или внутривезикулярного введения, в качестве растворителя используют 0,9% раствор натрия хлорида (который берут из расчета, чтобы концентрация Лаферобиона<sup>®</sup> в растворе составляла не менее 0,3 млн МЕ/мл).

### Приготовление и проведение внутривенной инфузии препарата.

За 30 мин до начала инфузии Лаферобиона<sup>®</sup> начинают инфузию 0,9% раствора натрия хлорида (со скоростью 200 мл/ч) и заканчивать ее непосредственно перед введением препарата.

Для приготовления инфузионного раствора Лаферобион<sup>®</sup> сначала растворяют в воде для инъекций (из расчета 1 мл воды на дозу вводимого препарата), затем нужное количество препарата (дозу в 1 мл водного раствора) отбирают и добавляют к 50 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида; приготовленный раствор вводить внутривенно капельно в течение 30 мин. После завершения введения Лаферобиона<sup>®</sup> следует продолжать инфузию 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (со скоростью 200 мл/ч) в течение 10 мин.

### **Дети**

Нет опыта применения детям.

### **Передозировка**

До настоящего времени не описано случаев передозировки препаратом Лаферобион<sup>®</sup>. Однако, как и при передозировке любым лекарственным средством, рекомендуется симптоматическая терапия с мониторингом функций жизненно важных органов и наблюдением за состоянием пациента.

### **Побочные реакции**

Если препарат Лаферобион® применяется в комбинации с рибавирином пациентам с хроническим гепатитом С, дополнительно см. инструкцию по медицинскому применению рибавирина касательно побочных эффектов, связанных с приемом рибавирина.

Побочными эффектами, которые чаще всего отмечались при волосатоклеточной лейкемии, были лихорадка, утомляемость, головная боль и миалгия. Лихорадка и утомляемость проходили через 72 часа после отмены или временного прекращения применения препарата.

### Взрослые

При применении интерферона альфа-2b для лечения гепатита С пациенты проходили курс терапии препаратом интерферона альфа-2b отдельно или в комбинации с рибавирином в течение одного года. Все пациенты получали 3 млн МЕ интерферона альфа-2b три раза в неделю.

В таблице 1 представлены побочные эффекты (связанные с терапией) у нелеченых пациентов, проходивших курс лечения в течение одного года. Большинство побочных эффектов были в основном легкой или средней тяжести.

### **Таблица 1**

Побочные реакции, которые возникли в ходе клинических исследований или постмаркетингового применения интерферона альфа-2b в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином

<b>Класс системы органов</b>	<b>Побочные реакции</b>
<i>Инфекции и инвазии</i>	Фарингит*, вирусная инфекция* Бронхит, синусит, простой герпес, ринит Бактериальная инфекция Пневмония <sup>§</sup> , сепсис Реактивация гепатита В у пациентов с коинфекцией HCV/HBV

<p><i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i></p>	<p>Лейкопения</p> <p>Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфоцитопения</p> <p>Апластическая анемия</p> <p>Истинная эритроцитарная аплазия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</p>
<p><i>Нарушения со стороны иммунной системы<sup>§</sup></i></p>	<p>Саркоидоз, обострение саркоидоза</p> <p>Системная красная волчанка, васкулит, ревматоидный артрит (возникновение или обострение), синдром Кожанага - Харада, острые реакции повышенной чувствительности, в том числе крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактическая реакция<sup>§</sup></p>
<p><i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i></p>	<p>Гипотиреоз<sup>§</sup>, гипертиреоз<sup>§</sup></p> <p>Диабет, обострение диабета</p>



<p><i>Нарушения со стороны метаболизма и обмена веществ</i></p>	<p>Анорексия</p> <p>Гипокальциемия, обезвоживание, гиперурикемия, жажда</p> <p>Гипергликемия, гипертриглицеридемия<sup>§</sup>, потеря аппетита</p>
<p><i>Психические нарушения<sup>§</sup></i></p>	<p>Депрессия, бессонница, страх, эмоциональная лабильность*, возбуждение, нервозность</p> <p>Спутанность сознания, нарушение сна, снижение либидо</p> <p>Суицидальные мысли</p> <p>Суицид, попытки самоубийства, агрессивное поведение (иногда направленное на окружающих), психозы, в том числе галлюцинаторный</p> <p>Мысли об убийстве человека, изменение психического состояния<sup>§</sup>, мания, биполярное расстройство</p>

<p><i>Нарушения со стороны нервной системы §</i></p> <p>Очень часто</p>	<p>Головокружение, головная боль, нарушение концентрации, сухость во рту</p> <p>Тремор, парестезии, гипестезия, мигрень, пр сонливость, нарушение вкуса</p> <p>Периферическая невропатия</p> <p>Цереброваскулярное кровоизлияние, цереброваскулярная ишемия, эпилептический припадок, синдром нарушения сознания, энцефалопатия</p> <p>Мононевропатия, кома§</p>
<p><i>Нарушения со стороны органов зрения</i></p>	<p>Снижение остроты зрения</p> <p>Конъюнктивит, патологии зрения, нарушение стороны слезных желез, боль в глазных ябло</p> <p>Кровоизлияние в сетчатку глаза §, ретинопат (в числе макулярный отек), обструкция вены и сетчатки §, неврит зрительного нерва, отек д зрительного нерва, потеря остроты зрения и зрения, «ватные» пятна на сетчатке §</p> <p>Серозное отслоение сетчатки</p>
<p><i>Нарушения со стороны органов слуха и равновесия</i></p>	<p>Головокружение, шум в ушах</p> <p>Ухудшение или потеря слуха</p>

<p><i>Нарушения со стороны сердца</i></p>	<p>Сердцебиение, тахикардия</p> <p>Перикардит</p> <p>Кардиомиопатия</p> <p>Инфаркт миокарда, сердечная ишемия</p> <p>Застойная сердечная недостаточность, перикардиальный выпот, аритмия</p>
<p><i>Нарушения о стороны сосудистой системы</i></p>	<p>Артериальная гипертензия</p> <p>Периферическая ишемия, гипотензия<sup>§</sup></p>
<p><i>Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения</i></p>	<p>Одышка, кашель *</p> <p>Носовое кровотечение, респираторные нарушения, заложенность носа, ринорея, сухой непродуктивный кашель</p> <p>Легочные инфильтраты <sup>§</sup>, пневмония <sup>§</sup></p> <p>Фиброз легких, легочная артериальная гипертензия</p>

<p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p>	<p>Тошнота/рвота, боль в животе, диарея, стоматит, диспепсия</p> <p>Язвенный стоматит, боль в правом верхнем квадранте живота, глоссит, гингивит, запор, диарея Пандемический ишемический колит, язвенный колит, кровотечения десен</p> <p>Периодонтальные нарушения неуточненные, пародонтальные нарушения неуточненные, пигментация языка<sup>§</sup></p>
<p><i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</i></p>	<p>Гепатомегалия</p> <p>Гепатотоксичность (в том числе с летальным исходом)</p>
<p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p>	<p>Алопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*, повышение потоотделение</p> <p>Псориаз (появление или обострение)<sup>§</sup>, макулопапулезная сыпь, эритематозная сыпь, эритема, заболевания кожи</p> <p>Синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема</p>

<p><i>Нарушения со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани</i></p>	<p>Миалгия, артралгия, мышечно-скелетные боли</p> <p>Артрит</p> <p>Рабдомиолиз, миозит, судороги мышц ног, боли</p>
<p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></p>	<p>Частые мочеиспускания</p> <p>Почечная недостаточность, нефротический синдром</p>
<p><i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i></p>	<p>Аменорея, боль в молочных железах, дисменструация, меноррагия, нарушение менструального цикла, вагинальные расстройства</p>
<p><i>Общие нарушения и нарушения в месте введения</i></p>	<p>Воспаление в месте введения, аллергическая реакция в месте введения *, усталость, озноб, лихорадка, гриппоподобные симптомы §, астения, раздражительность, боль в груди, недомогание</p> <p>Боль в месте введения</p> <p>Некроз в месте введения, отек лица</p>

Лабораторные показатели	Снижение массы тела
-------------------------	---------------------

\*Эти побочные эффекты являются частыми только при монотерапии интерфероном альфа-2b.

- Смотри раздел «Особенности применения».

#Свойства для класса препаратов интерферона альфа-2b, см. подраздел Легочная артериальная гипертензия.

Нежелательные реакции, которые наблюдались у больных гепатитом С, характерны для случаев применения интерферона альфа-2b по другим показаниям с увеличением частоты возникновения при увеличении дозы. Например, при применении высоких доз интерферона альфа-2b при адъювантной терапии пациентов с меланомой такие побочные реакции, как усталость, лихорадка, миалгия, нейтропения, анемия, анорексия, тошнота и рвота, диарея, озноб, гриппоподобные симптомы, депрессия, алопеция, ухудшение вкуса и головокружение, были более частыми, чем побочные реакции в ходе исследований больных гепатитом С. Тяжесть побочных эффектов также увеличивается при терапии высокими дозами, по сравнению с малой и средней степенью тяжести при приеме более низких доз. Побочные эффекты обычно контролируются благодаря корректировке доз.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно аритмия, в основном возникают у пациентов с существующим заболеванием сердечно-сосудистой системы или с предшествующей терапией кардиотоксичными препаратами. Кардиомиопатия, которая исчезает после прекращения лечения интерфероном альфа, редко наблюдается у пациентов без сердечного заболевания.

Сообщались случаи легочной артериальной гипертензии при использовании интерферон альфа-2b, особенно у пациентов с фактором риска легочной артериальной гипертензии (такими как портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, цирроз печени). Побочные явления были зарегистрированы в разные промежутки времени, как правило, через несколько месяцев после начала лечения интерфероном альфа-2b.

Широкий ряд аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваний наблюдается при применении альфа-интерферонов, включая нарушение функции щитовидной железы, системную красную волчанку, ревматоидный артрит (появление или обострение), геморрагическую и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, васкулит, невропатию, в том числе мононевропатию.

Клинически значимые лабораторные отклонения, чаще возникают при дозе, превышающей 10 млн МЕ в сутки, включают уменьшение числа гранулоцитов и лейкоцитов; снижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов; повышение уровня щелочной фосфатазы, ЛДГ, креатинина сыворотки крови и азота мочевины сыворотки. Также наблюдалась панцитопения средней тяжести, обычно обратимая. Повышение уровня АЛТ/АСТ как отклонение от нормы наблюдались у некоторых пациентов, не заболевших гепатитом С, а также у некоторых пациентов с хроническим гепатитом В, что совпадало с клиренсом ДНК-полимеразы вируса.

Перечисленные в таблице 2 побочные реакции наблюдаются у взрослых пациентов, проходивших терапию интерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином.

## Таблица 2

Побочные реакции, наблюдаемые при терапии интерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином

<b>Класс системы органов</b>	<b>Побочные реакции</b>
<i>Инфекции и инвазии</i>	Вирусная инфекция, фарингит Грибковые инфекции, бактериальная инфекция, легочная инфекция, отит среднего уха, абсцесс зуба, простой герпес, инфекции мочевыводящих путей, вагинит, гастроэнтерит

<p><i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i></p>	<p>Новообразования (неуточненные)</p>
<p><i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i></p>	<p>Анемия, нейтропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия</p>
<p><i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i></p>	<p>Гипотиреоз<sup>§</sup> Гипертиреоз<sup>§</sup>, вирилизм</p>
<p><i>Нарушения со стороны метаболизма и обмена веществ</i></p>	<p>Анорексия Гипертриглицеридемия<sup>§</sup>, гиперурикемия, повышенный</p>



<p><i>Психические нарушения<sup>§</sup></i></p>	<p>Депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница</p> <p>Суицидальные мысли, агрессивное поведение, спутанность сознания, расстройства поведения, возбуждение, сомноленция, чувство тревоги, нервозность, расстройства сна, нарушения сна, сновидения, апатия</p>
<p><i>Нарушения со стороны нервной системы<sup>§</sup></i></p>	<p>Головная боль, головокружение</p> <p>Гиперкинез, тремор, дисфония, парестезии, гипестезия, гиперестезия, нарушения концентрации, сонливость</p>
<p><i>Нарушения со стороны органов зрения</i></p>	<p>Конъюнктивит, боль в глазных яблоках, нарушение зрения, дисфункция слезных желез</p>
<p><i>Нарушения со стороны сосудистой системы</i></p>	<p>Гиперемия, бледность</p>
<p><i>Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения</i></p>	<p>Одышка, тахипноэ, эпистаксис, кашель, заложенность носа, раздражение слизистой носа, ринит, чихание</p>

<p><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p>	<p>Диарея, тошнота, рвота, боль в животе</p> <p>Стоматиты, в том числе язвенные и язвенно-гангренозные, стоматиты в правом верхнем квадранте живота, диспепсия, глоссит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ректальные расстройства, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, запоры, диарея, зубная боль, дентальные нарушения</p>
<p><i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</i></p>	<p>Нарушение функции печени</p>
<p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p>	<p>Алопеция, сыпь</p> <p>Реакция фоточувствительности, макулопапулезная сыпь, акне, поражение кожи, поражение ногтей, нарушение пигментации, зуд, сухость кожи, эритема, гематома, потливость, потоотделение</p>
<p><i>Нарушения со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани</i></p>	<p>Артралгия, миалгия, мышечно-скелетные боли</p>

<p><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></p>	<p>Энурез, нарушение мочеиспускания, недержание мочи</p>
<p><i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i></p>	<p>Женщины: аменорея, меноррагия, нарушение менструального цикла, вагинальная патология</p> <p>Мужчины: тестикулярная боль</p>
<p><i>Общие нарушения и нарушения в месте введения</i></p>	<p>Воспаление в месте введения, аллергическая реакция в месте введения, усталость, озноб, лихорадка §, гриппоподобные симптомы §, недомогание, раздражительность</p> <p>Боль в груди, астения, отек, боль в месте введения</p>
<p><i>Лабораторные показатели</i></p>	<p>Уменьшение коэффициентов роста (уменьшение роста и массы тела, характерных для определенного возраста)</p>
<p><i>Травмы и отравления</i></p>	<p>Разрыв кожи</p>

Смотри раздел «Особенности применения».

#### Сообщения о побочных реакциях

Сообщения о побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата являются важными. Это позволяет постоянно вести мониторинг соотношения

польза/риск применения лекарственного средства. Просим медицинских работников сообщать о любых возможных побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 1000000 МЕ во флаконе, по 10 флаконов в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).