

02.11.12 № 869

Регістраційне посвідчення
 № 110/12589/01/01

110/12589/01/02

110/12589/01/03

110/12589/01/04

110/12589/01/05

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЮНІТРОН
(UNITRON)

Склад:

діюча речовина: peginterferon alfa-2b;

1 флакон містить пегінтерферону альфа-2b 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг або 150 мкг (кількість, що міститься в 0,5 мл відновленого розчину) відповідно;

1 двокамерна шприц-ручка (редипен) містить пегінтерферону альфа-2b 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг або 150 мкг (кількість, що міститься в 0,5 мл відновленого розчину) відповідно;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний, натрію дигідрофосфат дигідрат, сахароза, полісорбат 80;

розчинник – вода для ін'екцій – 0,7 мл.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для ін'екцій.

Фармакотерапевтична група. Імуностимулятори. Інтерферони. Код ATC L03A B10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічного гепатиту В та хронічного гепатиту С при відсутності декомпенсації захворювання печінки.

Гепатит С.

Ворогі хворі.

Лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С при наявності HCV-RНК у сироватці крові, включаючи пацієнтів з компенсованим цирозом, у тому числі пацієнтів, інфікованих ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом.

Комбіновану терапію з рибавірином застосовують:

- недікованим пацієнтам, у тому числі пацієнтам, інфікованим ВІЛ, із клінічно стабільним перебігом;
- пацієнтам, у яких попередня комбінована терапія інтерфероном альфа (будь-яким бенгельзованим або пегільзованим) та рибавірином або монотерапія інтерфероном альфа виявилася неефективною.

Монотерапія інтерфероном, включаючи Юніtron, показана переважно у випадках непереносимості рибавірину або наявності протипоказань до його застосування.

Оптимальне лікування хронічного гепатиту С – комбінована терапія з рибавірином.

Діти віком від 3 років.

Юніtron показаний у комбінації з рибавірином для лікування дітей віком від 3 років та підлітків із хронічним гепатитом С, недікованим раніше, при відсутності декомпенсації печінки при наявності HCV-RНК. Але оскільки застосування комбінованої терапії сповільнює ріст дитини, який не завжди відновлюється після припинення терапії, рішення щодо застосування препарату слід приймати індивідуально.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якого інтерферону або до будь-якої допоміжної речовини.
- Тяжка серцева патологія в анамнезі, включаючи нестабільні та неконтрольовані захворювання серцево-судинної системи протягом останніх 6 місяців.
- Тяжкі виснажливі захворювання.
- Хвороби щитовидної залози, за винятком тих, які контролюються традиційною терапією.
- Аутоімунний гепатит або аутоімунне захворювання в анамнезі.
- Захворювання печінки у стадії декомпенсації.
- Епілепсія та/або захворювання центральної нервової системи.
- Пацієнти, які мають вірусний гепатит С (ВГС)/ВІЛ з цирозом печінки ≥ 6 балів за шкалою Чайлд-П'ю.
- Психічні розлади, тяжкі депресії, суїцидальні думки та спроби самогубства в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Хронічний гепатит В

Терапію Юнітроном повинен проводити лікар з досвідом лікування хворих на гепатит В.

Юніtron вводять підшкірно у дозі 1 або 1,5 мкг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом принаймні 24 - 48 тижнів. Дозу підбирають залежно від маси тіла пацієнта (див. табл. 1) з урахуванням передбачуваної ефективності та безпеки.

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	1 мкг/кг		1,5 мкг/кг	
	Доза флакона або картриджа (мкг/0,5 мл)	Прийом 1 раз на тиждень (мл)	Доза флакона або картриджа (мкг/0,5 мл)	Прийом 1 раз на тиждень (мл)
30-35	50	0,3	50	0,5
36-45	50	0,4	80	0,4
46-56	50	0,5	80	0,5
57-72	80	0,4	100	0,5
73-88	80	0,5	120	0,5
89-106	100	0,5	150	0,5
$>106^{**}$	120	0,5	150	0,5

** Для хворих з масою тіла понад 120 кг дозу необхідно вираховувати відповідно до маси тіла.

Лікування більшими дозами та тривалишим курсом може бути необхідне пацієнтам, інфікованим генотипом С або D вірусу гепатиту В, які важче піддаються лікуванню.

Хронічний гепатит С

Терапію Юнітроном повинен проводити лікар з досвідом лікування хворих на гепатит С. Дозування дорослих хворих залежить від того, чи застосовується комбінація з рибавірином чи монотерапією. При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також інструкцією для медичного застосування Ребетолу (рибавірину).

Монотерапія. Як монотерапію Юнітрон застосовують по 0,5 або 1 мкг/кг/тиждень. Найменша доза флакона чи картриджа, що є в наявності – 50 мкг/0,5 мл; тому якщо хворому прописують 0,5 мкг/кг/тиждень або 1 мкг/кг, необхідно відрегулювати дозу за об'ємом згідно з таблицею 2. Монотерапія препаратом Юнітрон серед хворих з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ не вивчалася.

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	0,5 мкг/кг		1,0 мкг/кг	
	Доза флакона або картриджка (мкг/0,5 мл)	Прийом 1 раз на тиждень (мл)	Доза флакона або картриджка (мкг/0,5 мл)	Прийом 1 раз на тиждень (мл)
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

* Необхідно використовувати флакон. Мінімальна поставка для шприца-ручки 0,3 мл.

** Для хворих з масою тіла понад 120 кг дозу необхідно вирахувати відповідно до маси тіла.

Тривалість лікування. Для хворих, які демонструють вірусологічну відповідь на 12-му тижні, лікування необхідно продовжити як мінімум на додатковий тримісячний період (тобто загалом 6 місяців). Рішення про подовження терапії до одного року повинно базуватися на прогностичних факторах (наприклад, генотип, вік більше 40 років, чоловіча стать, мостоподібний фіброз).

Комбінована терапія з рибавірином. Юнітрон застосовують підшкірно у дозі 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавірину (Ребетолу) для комбінованої терапії розраховується залежно від маси тіла пацієнта. У таблиці 3 вказані дози Юнітрону залежно від маси тіла пацієнта і наведені відповідні найзручніші форми випуску препарату. Ребетол застосовують внутрішньо з їжею кожен день у 2 прийоми: вранці та ввечері (табл. 3).

Таблиця 3

Маса тіла (кг)	Юнітрон (у флаконах або шприц-ручках)		Ребетол, капсули	
	Форма випуску (мкг/0,5 мл)	Застосування 1 раз на тиждень (мл)	Загальна добова доза (мг)	Кількість капсул по 200 мг
< 40	50	0,5	800	4 (2 вранці, 2 вечери)
40-50	80	0,4	800	4 (2 вранці, 2 вечери)
51-64	80	0,5	800	4 (2 вранці, 2 вечери)
65-75	100	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 вечери)
76-80	120	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 вечери)
81-85	120	0,5	1200	6 (3 вранці, 3 вечери)
86-105	150	0,5	1200	6 (3 вранці, 3 вечери)
> 105	150	0,5	1400	7 (3 вранці, 4 вечери)

Тривалість лікування – Неліковані пацієнти.

Передбачення стійкої вірусологічної відповіді. Хворі, інфіковані вірусом генотипу 1, які на 4-му або 12-му тижні не досягли стану, коли РНК ВГС не виявляється або не продемонстрували адекватної вірусологічної відповіді, повинні пропинити лікування.

Генотип 1

–Хворі, у яких РНК ВГС не виявляється на 12-му тижні лікування, повинні продовжити лікування на додаткові 9 місяців (тобто загалом 48 тижнів).

–Хворі, у яких на 12-му тижні лікування РНК ВГС виявляється, але на 2 log нижчому рівні порівняно з базовими показниками, повинні пройти аналіз на 24-му тижні лікування, і якщо РНК ВГС не виявляється, вони повинні продовжити повний курс лікування (тобто загалом 48

тижнів). Однак, якщо на 24-му тижні лікування РНК ВГС все ще виявляється, варто припинити лікування.

У підгрупі хворих з інфекцією генотипу 1 і низьким вірусним навантаженням (менше 600 000 МО/мл), які на 4-му тижні лікування мають негативний аналіз РНК ВГС і залишаються негативними на 24-му тижні, можуть або припинити лікування після цього 24-тижневого курсу, або продовжити лікування на наступні 24 тижні (тобто із загальним терміном лікування 48 тижнів). Однак після курсу лікування, що триває 24 тижні, є більший ризик рецидиву, ніж після курсу лікування тривалістю 48 тижнів.

Генотипи 2 та 3

Для всіх хворих рекомендується курс лікування 24 тижні, окрім хворих, які, окрім вірусу гепатиту С, мають ще й ВІЛ (HCV/HIV), для яких рекомендується 48 тижнів лікування.

Генотип 4

Взагалі, хворі, інфіковані генотипом 4, вважаються більш тяжкими для лікування, а обмежені дані досліджень (n=66) вказують на те, що їхнє лікування за тривалістю є подібним до лікування хворих з генотипом 1.

Ко-інфекція ВІЛ та вірусом гепатиту С

Тривалість лікування становить 48 тижнів незалежно від генотипу.

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді рання вірусологічна відповідь на 12-му тижні лікування (зниження вірусологічного навантаження на $2 \log_{10}$ або рівень HCV-РНК нижче рівня визначення) є прогностичним фактором щодо розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У групі негативного прогнозу (пациєнти, які не продемонстрували ранньої вірусологічної відповіді) 99 % пацієнтів не отримали стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованої терапії Юнітроном/Ребетолом. У групі позитивного прогнозу (пациєнти, які продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 50 % пацієнтів отримали стійку вірусологічну відповідь при застосуванні комбінованої терапії.

Тривалість лікування при неефективності попередньої терапії (пациєнти з рецидивом або пацієнти, які не відповіли на лікування)

Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді для всіх пацієнтів з рецидивом або пацієнтів, які не відповіли на лікування, незалежно від генотипу, в яких на 12-му тижні лікування рівень HCV-РНК в сироватці крові знаходиться нижче рівня визначення, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (48 тижнів). У пацієнтів, у яких не отримано вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

Діти віком від 3 років

Рекомендована доза для лікування дітей та підлітків – 60 мкг/м²/тиждень підшкірно у комбінації з Ребетолом 15 мг/кг/день перорально, яку розподіляють на 2 прийоми (вранці та ввечері). Також рекомендовано перервати лікування, якщо на 12-му тижні рівень HCV-РНК буде знижено менше $2 \log_{10}$ порівняно з рівнем до лікування або виявлення HCV-РНК на 24-му тижні лікування.

Тривалість лікування

Генотип 1

Рекомендована тривалість – 48 тижнів. Екстраполюючи клінічні дані щодо комбінованої терапії зі стандартною схемою з інтерфероном у дітей (негативне значення передбачення для інтерферону альфа-2b та рибавірину – 96 %), можна зробити висновок, що хворі, які не змогли досягти вірусологічної відповіді на 12-му тижні, навряд чи зможуть досягти стійкої вірусологічної відповіді. Тому рекомендується, щоб діти та підлітки, які отримують комбінацію Юнітрону з рибавірином, припиняли лікування, якщо на 12-му тижні їхня РНК ВГС падає менше ніж на $2 \log_{10}$ порівняно з попереднім лікуванням або РНК ВГС виявляється на 24-му тижні лікування.

Генотип 2-3

Рекомендована тривалість лікування – 24 тижні.

Генотип 4

Тільки 5 дітей та підлітків з генотипом 4 брали участь у клінічних дослідженнях. Рекомендована тривалість лікування – 48 тижнів. Також рекомендовано перервати лікування, якщо на 12-му тижні рівень HCV-RНК буде знижено менше 2 log₁₀ порівняно з рівнем до лікування або виявляється HCV-RНК на 24-му тижні лікування.

Модифікація доз для всіх пацієнтів

Якщо під час лікування Юнітроном або Юнітроном у комбінації з Ребетолом спостерігаються тяжкі небажані явища або погіршення лабораторних показників, рекомендовано корекцію доз препаратів або припинення терапії до зникнення небажаних ефектів (табл. 4 і 5).

Зниження доз у рамках комбінованої терапії Юнітроном з Ребетолом здійснюється в два етапи від початкової дози 1,5 мкг/кг/тиждень до 1 мкг/кг/тиждень, потім, у разі необхідності, 0,5 мкг/кг/тиждень. Зниження дози Юнітрону дітям та підліткам також здійснюється в два етапи зі стартової дози 60 мкг/м²/тиждень до 40 мкг/м²/тиждень, потім до 20 мкг/м²/тиждень, якщо необхідно. Пацієнтам, які отримують монотерапію Юнітроном, потрібно ознайомитись із таблицею 4, де надано рекомендацій щодо модифікації дози при монотерапії Юнітроном. Наведені нижче рекомендації щодо модифікації дози на основі лабораторних показників були розроблені у рамках клінічних досліджень (див. табл. 4 і табл. 5).

Таблиця 4

Рекомендації щодо модифікації дози під час монотерапії Юнітроном

Лабораторні показники	Зниження дози Юнітрону до половиної терапевтичної дози, якщо:	Припинення прийому Юнітрону, якщо:
Число нейтрофілів	< 0,75 x 10 ⁹ /л	< 0,5 x 10 ⁹ /л
Число тромбоцитів	< 50 x 10 ⁹ /л	< 25 x 10 ⁹ /л

Таблиця 5

Рекомендації щодо модифікації дози під час комбінованої терапії

Лабораторні показники	Зниження дози тільки Ребетолу, див. <u>примітки 1</u> , якщо:	Зниження дози тільки Юнітрону, див. <u>примітки 1</u> , якщо:	Припинення прийому і Ребетолу, і Юнітрону, якщо:
Рівень гемоглобіну	< 100 г/л	-	< 85 г/л
Рівень гемоглобіну у пацієнтів із захворюваннями серця в стадії компенсації	Вміст гемоглобіну зменшився на ≥ 20 г/л протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		< 120 г/л через 4 тижні після зниження дози
Число лейкоцитів	-	< 1,5 x 10 ⁹ /л	< 1,0 x 10 ⁹ /л
Число нейтрофілів	-	< 0,75 x 10 ⁹ /л	< 0,5 x 10 ⁹ /л
Число тромбоцитів	-	< 50 x 10 ⁹ /л (дорослі) < 70 x 10 ⁹ /л (діти та підлітки)	< 25 x 10 ⁹ /л (дорослі) < 50 x 10 ⁹ /л (діти та підлітки)
Рівень прямого білірубіну	-	-	2,5 x ВМН* (> 12,75 ммол/л)
Рівень непрямого білірубіну	> 5 мг/дл (> 85,5 ммол/л)	-	> 4 мг/дл (> 68,4 ммол/л) більше 4 тижнів
Рівень креатиніну	-	-	> 2 мг/дл (> 176,8 мкмоль/л)
АЛТ/АСТ	-	-	2 х значення початкового рівня > 10 x ВМН*

*ВМН – верхня межа норми.

Примітки 1: перше зниження дози Ребетолу на 200 мг/день (за винятком пацієнтів, які приймають 1400 мг, для яких необхідне зниження дози на 400 мг/день).

У разі необхідності, друге зниження дози Ребетолу проводять ще на 200 мг/день. Хворі, яким дозу рибавірину знижено до 600 мг в день, отримують 1 капсулу 200 мг вранці та 2 капсули 200 мг ніччєю.

У дітей та підлітків перше зниження дози Ребетолу – 12 мг/кг/день, друге зниження дози Ребетолу – 8 мг/кг/день.

Примітки 2: перше зниження дози Юнітрону до 1 мкг/кг/тиждень. У разі необхідності друге зниження дози Юнітрону проводять до 0,5 мкг/кг/тиждень.

У дітей та підлітків перше зниження дози Юнітрону – до 40 мкг/м²/тиждень, друге зниження дози Юнітрону – 20 мкг/м²/тиждень.

Зниження дози препарату Юнітрон у дорослих можна здійснити шляхом зниження прописаного об'єму або використанням препарату меншого дозування, як показано у Таблиці 6. Зниження дози препарату Юнітрон для дітей та підлітків у разі потреби проводять шляхом зміни рекомендованої дози двохетапним методом від початкової дози 60 мкг/м²/тиждень до 40 мкг/м²/тиждень, а потім до 20 мкг/м²/тиждень.

Таблиця 6

Двохетапне зниження доз Юнітрону під час комбінованої терапії дорослих

Перше зниження дози Юнітрону до 1 мкг/кг				Друге зниження дози Юнітрону до 0,5 мкг/кг			
Маса тіла, кг	Доза випуску	Кількість, що вводиться	Об'єм, що вводиться	Маса тіла, кг	Доза випуску	Кількість, що вводиться	Об'єм, що вводиться
< 40	50 мкг	35	0,35	< 40	50 мкг	20	0,2
40-50	на 0,5 мл	45	0,45	40-50	на 0,5 мл*	25	0,25
51-64	80 мкг	56	0,35	51-64	50 мкг	30	0,3
65-75	на 0,5 мл	72	0,45	65-75	на 0,5 мл	35	0,35
76-85		80	0,5	76-85		45	0,45
86-105	120 мкг	96	0,4	86-105		50	0,5
>105	на 0,5 мл	108	0,45	>105	80 мкг на 0,5 мл	64	0,4

* Слід використовувати флакон. Мінімальне дозування для шприца-ручки – 0,3 мл.

Зниження дози для дорослих, які застосовують монотерапію Юнітроном 0,5 мкг/кг, слід здійснювати шляхом зниження прописаного об'єму на половину дози. У разі необхідності потрібно бути використовувати флакон 50 мкг/0,5 мл, тому що картридж шприца-ручки може забезпечити лише 0,3 мл.

Для дорослих, які застосовують монотерапію препарату 1 мкг/кг, зниження дози можна здійснювати шляхом зниження прописаного об'єму на половину дози або використанням форми випуску меншої дози, як показано у таблиці 7.

Таблиця 7

Зниження дози Юнітрону для схеми монотерапії 1 мкг/кг для дорослих

Маса тіла, кг	Цільова знижена доза, мкг	Доза флакона або картриджка (мкг/0,5 мл)	Прийом 1 раз на тиждень(мл)	Кількість, що постачається (мкг)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

*Слід використовувати флакон. Мінімальне дозування для шприца-ручки – 0,3 мл.

Застосування при нирковій недостатності

Монотерапія

Хворим із нирковою недостатністю середнього та тяжкого ступенів Юнітрон слід застосовувати з обережністю. Для хворих із порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) початкову дозу Юнітрону необхідно зменшити на 25 %. Для хворих із порушенням функції нирок тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) початкову дозу препарату потрібно знищити на 50 %. Даних про застосування препарату хворим із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв немає. Необхідно пильно контролювати стан хворих із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на гемодіалізі. Якщо під час лікування функція нирок погіршується, терапію препаратом слід припинити.

Комбінована терапія

Для хворих із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв не можна застосовувати терапію препаратом Юнітрон у комбінації з рибавірином (див. інструкцію для медичного застосування Ребетолу). З огляду на розвиток анемії пацієнти з порушенням функції нирок, які приймають комбіновану терапію, підлягають більш ретельному контролю.

Застосування при печінковій недостатності

Оскільки безпека та ефективність терапії для хворих з тяжкими порушеннями функції печінки не досліджувалися, препарат на слід застосовувати таким хворим.

Застосування хворим літнього віку (> 65 років)

Не існує очевидного впливу на фармакокінетику Юнітрону, пов'язаного з віком. Дані про застосування одноразової дози препарату літнім хворим не дають підстав для зміни дозування.

Побічні реакції.

Дорослі

Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, про які повідомлялося під час клінічних випробувань препарату Юнітрон у комбінації з рибавірином серед дорослих, а спостерігалися вони більш інтенсивні у половини досліджуваних хворих, були слабкість, головний біль та реакція у місці ін'єкції. Додаткові побічні реакції, які спостерігалися у 25 % хворих, включали нудоту, озноб, безсоння, анемію, гарячку, міалгію, слабкість, біль, алопецию, анорексію, зниження маси тіла, депресію, висипання і подразнення. Більшість побічних реакцій мали легкий чи середній ступінь тяжкості та не потребували для їх усунення зміни доз або припинення терапії. Слабкість, алопеція, свербіж, нудота, анорексія, втрата маси тіла, подразнення та безсоння траплялися значно рідше у хворих, які проходили монотерапію препаратом, ніж у тих, до кого застосовували комбіновану терапію (див. таблицю 8).

Далі наведені побічні реакції, пов'язані з лікуванням, про які повідомлялося під час клінічних випробувань або у період нагляду після виходу на ринок, у хворих, які отримували монотерапію та комбіновану терапію Юнітроном з рибавірином. Ці реакції викладені у таблиці із зазначенням частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідкі ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна встановити з наявних даних).

У кожній групі побічні ефекти представлені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 8

Побічні реакції у хворих, яких лікували пегінтерфероном альфа-2b, включаючи монотерапію та комбіновану терапію з рибавірином, про які повідомлялося під час клінічних випробувань та після виходу на ринок

Інфекції та інвазії	
Дуже поширені	Вірусна інфекція*, фарингіт*
Поширені	Бактеріальна інфекція (включаючи сепсис), грибкова інфекція, грип, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, простий герпес, синусит, отит, риніт
Непоширені	Інфекція у місці ін'єкції, інфекція нижніх дихальних шляхів
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже поширені	Анемія, нейтропенія

Поширені	Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія
Дуже рідкі	Апластична анемія
Частота невідома	Еритроцитарна анлазія
Порушення з боку імуної системи	
Непоширені	Реакції гіперчутливості на прийом лікарських засобів
Рідкі	Саркілоз
Частота невідома	Гострі реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію, анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпур, тромботичну тромбоцитопенічну пурпур, системний червоний вовчак, бронхоспазм

Ендокринні порушення

Поширені	Порушення функції щитовидної залози
----------	-------------------------------------

Порушення обміну речовин

Дуже поширені	Анорексія
Поширені	Гіпокальцемія, гіперурикемія, зневоднення, підвищений апетит
Непоширені	Цукровий діабет, гіпертригліцидемія
Рідкі	Діабетичний кетоацидоз

Психічні порушення

Дуже поширені	Депресія, тривога*, смоційна лабільність*, зниження концентрації уваги, безсоння
Поширені	Агресія, хвилювання, гнів, зміна настрою, неадекватна поведінка, нервозність, порушення сну, зниження лібідо, апатія, кошмари, плач
Непоширені	Суїцид, спроба самогубства, суїциdalна готовність, психоз, галюцинації, паніка
Рідкі	Біполлярні розлади
Частота невідома	Манія, гоміцидальні думки

Порушення з боку нервової системи

Дуже поширені	Головний біль, запаморочення
Поширені	Амнезія, погіршення пам'яті, непрітомність, мігрень, атаксія, спутаність свідомості, невралгія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія, артеріальна гіпертензія, сонливість, порушення уваги, тремор, порушення смаку
Непоширені	Нейропатія, периферична нейропатія
Рідкі	Судомі
Дуже рідкі	Цереброваскулярна кровотеча, цереброваскулярна ішемія, енцефалопатія
Частота невідома	Параліч лицьового нерва, мононейропатія

Порушення з боку органів зору

Поширені	Порушення зору, нечіткість зору, фоточутливість, кон'юнктивіт, подразнення очей, лакримальні розлади, біль в очах, сухість очей
Непоширені	Патологічні зміни у сітківці (ексудативні випоти)
Рідкі	Втрата гостроти зору або поля зору, кровотеча сітківки, ретинопатія, оклюзія артерії сітківки, оклюзія вени сітківки, неврит зорового нерва, набряк диска зорового нерва, набряк макули

Порушення з боку органів слуху

Поширені	Порушення/втрата слуху, шум у вухах, запаморочення
Непоширені	Біль у вухах

Порушення з боку серця

Поширені	Прискорене серцебиття, тахикардія
Непоширені	Інфаркт міокарда
Рідкі	Застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, аритмія, перикардит
Дуже рідкі	Серцева ішемія

Частота невідома	Ексудативний перикардит
Васкулярні порушення	
Поширені	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, почервоніння обличчя
Рідкі	Васкуліт
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	
Дуже поширені	Диспnoe*, кашель*
Поширені	Дисфонія, носові кровотечі, порушення дихання, мокротиння в дихальних шляхах, мокротиння в назуках, закладеність носа, нежить, підвищена секреція верхніх дихальних шляхів, біль у горлі
Дуже рідкі	Інтерстиціальні захворювання легенів
Порушення з боку травного тракту	
Дуже поширені	Блювання*, нудота, біль у животі, діарея, сухість у роті*
Поширені	Диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, стоматит, виразки у ротовій порожнині, глосодинія, кровотеча ясен, запор, метеоризм, геморой, хейліт, здутия живота, гінгівіт, глосит, дентальні порушення
Непоширені	Панкреатит, біль у роті
Рідкі	Коліт ішемічний
Дуже рідкі	Коліт виразковий
Гепатобіліарні порушення	
Поширені	Гіпербілірубінемія, гепатомегалія
Порушення з боку шкіри та піщанкої клітковини	
Дуже поширені	Алопеція, свербіж*, сухість шкіри*, висипання*,
Поширені	Псоріаз, реакція фоточутливості, макулопапульозне висипання, дерматит, еритематозне висипання, екзема, нічне потіння, пітливість, вугри, фурункули, еритема, крапив'янка, зміна текстури волосся, захворювання нігтів
Рідкі	Шкірний саркідоуз
Дуже рідкі	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема
Порушення з боку опорно-рухового апарату та синовіальної тканини	
Дуже поширені	Міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль
Поширені	Артрит, біль у спині, судоми м'язів, біль у кінцівках
Непоширені	Біль у кістках, слабкість м'язів
Рідкі	Радболіз, міозит, ревматоїдний артрит
Порушення з боку нирок та сечовивідніх шляхів	
Поширені	Часте сечовипускання, поліурія, зміни у показниках сечі
Рідкі	Ниркова дисфункція, ниркова недостатність

Поширені	Аменорея, масталгія, менорагія, менструальні розлади, розлади яєчників, вагінальні розлади, сексуальна дисфункція, простатит, еректильна дисфункція
Загальні порушення та стани місця введення	
Дуже поширені	Реакція у місці ін'єкції*, запалення місця ін'єкції, слабкість, астенія, дратівливість, озноб, гарячка, грипоподібні симптоми, біль
Поширені	Біль у грудях, неприємне відчуття у грудях, біль у місці ін'єкції, нездужання, набряк обличчя, периферичний набряк, ненормальне відчуття, спрага
Рідкі	Некроз у місці ін'єкції
Обстеження	
Дуже поширені	Втрата маси тіла

*Ці побічні реакції були поширеними (від $\geq 1/100$ до $<1/10$) під час клінічних випробувань у хворих, які проходили монотерапію препаратом пегінтерферон альфа-2b.

Побічні ефекти, пов'язані з серцево-судинною системою, окрім аритмії, вочевидь, співвідносяться головним чином із захворюванням серцево-судинної системи, яке юк було її раніше із попереднім лікуванням кардіотоксичними засобами. Кардіоміопатія, яка може бути оборотною після припинення терапії інтерфероном альфа, рідко з'являється у пацієнтів, які раніше не мали серцевих захворювань.

Лабораторні показники хворих з ко-інфекцією ВГС-ВІЛ

Хоча гематологічна токсичність (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) трапляється частіше у хворих з ко-інфекцією ВГС-ВІЛ, у більшості випадків можна обйтися корегуванням дози, і в рідких випадках необхідне припинення терапії.

Діти

Взагалі профіль небажаних реакцій у дітей та підлітків був подібний до профілю, який характерний для дорослих, хоча спостерігалася специфічна для дітей проблема – гальмування росту, оборотність якого не є доведеною. Під час лікування дуже поширеними були втрата маси тіла та гальмування росту.

Далі наведені побічні реакції, пов'язані з лікуванням, які спостерігалися під час клінічних випробувань у дітей та підлітків, яким застосовували комбіновану терапію. Ці реакції викладені в таблиці 9 із зазначенням частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідкі ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна встановити з наявних даних).

У кожній частотній групі побічні ефекти представлени у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 9

Дуже поширені, поширені та непоширені побічні реакції під час клінічних випробувань у дітей та підлітків, які отримують комбіновану терапію

Інфекції та інвазії	
Поширені	Грибкова інфекція, грип, herpes labialis, отит, фарингіт стрептококовий, назофарингіт, синусит
Непоширені	Пневмонія, аскаридоз, ентеробіоз, herpes zoster, целюліт, інфекція сечових шляхів, гастроентерит
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже поширені	Анемія, лейкопенія, нейтропенія
Поширені	Тромбоцитопенія, лімфаденопатія
Ендокринні порушення	
Поширені	Гіпотиреоїдизм
Порушення обміну речовин	
Дуже поширені	Анорексія, зниження апетиту
Психіатричні порушення	
Поширені	Суїциdalна готовність*, спроба самогубства*. депресія, агресія, лабільність афекту, гнів, збудження, тривога, зміна настрою, неспокій, нервозність, безсоння
Непоширені	Зміни поведінки, пригнічений стан, емоційний розлад, страх, кошмари
Порушення з боку нервової системи	
Дуже поширені	Головний біль, запаморочення
Поширені	Зміни смаку, непрітомність, порушення уваги, сонливість, розлади сну
Непоширені	Невралгія, летаргія, парестезія, гіпестезія, психомоторна гіперактивність, тремор
Порушення з боку органів зору	
Поширені	біль в очах
Непоширені	Кровотеча кон'юнктиви, свербіж очей, кератит, нечіткість зору, світлочутливість
Порушення з боку органів слуху	
Поширені	Запаморочення

Порушення з боку серця	
Поширені	Тахікардія, пальпitaція
Васкулярні порушення	
Поширені	Почервоніння обличчя
Непоширені	Артеріальна гіпотензія, бледість
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	
Поширені	Кашель, носові кровотечі, біль у горлі
Непоширені	Хрипи, дискомфорт у носі, ринорея
Порушення з боку травного тракту	
Дуже поширені	Біль у животі, біль у верхній ділянці живота, блювання, нудота
Поширені	Діарея, афтозний стоматит, хейлоз, виразки у ротовій порожнині, дискомфорт у шлунку, біль у роті
Непоширені	Диспесія, гінгівіт
Гепатобіліарні порушення	
Непоширені	Гепатомегалія
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже поширені	Алопеція, сухість шкіри
Поширені	Свербіж, висипання, еритематозне висипання, екзема, акне, еритема
Непоширені	Реакція фоточутливості, макулопапульозне висипання, ексфоліація шкіри, порушення пігментації, дерматит атопічний, знебарвлення шкіри
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Дуже поширені	Міалгія, артрапліgia
Поширені	Скелетно-м'язовий біль, біль у кінцівках, біль у спині
Непоширені	Контрактура м'язів, м'язові судоми
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	
Непоширені	Протеїнурія
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз	
Непоширені	Дисменорея
Загальні порушення та стани місця введення	
Дуже поширені	Еритема у місці ін'єкції, слабкість, гарячка, озноб, грипоподібні симптоми, астенія, біль, нездужання, дратівливість
Поширені	Реакція у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції, висипання у місці ін'єкції, сухість у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, відчуття холоду
Непоширені	Біль у грудях, неприємне відчуття в грудях, болі у ділянці обличчя
Обстеження	
Дуже поширені	Зниження швидкості росту (зниження росту та/або маси тіла для свого віку)
Поширені	Підвищення рівня тиреоїдстимулюючого гормону в крові, підвищення рівня тиреоглобуліну
Непоширені	Антитиреоїдні антитіла в крові
Травми та отруєння	
Непоширені	Контузія

*Дія класу препаратів, які містять інтерферон альфа, про яку повідомлялось при стандартній терапії дорослих і дітей; пегінтерферон альфа-2b – у дорослих.

Передозування.

Є повідомлення про перевищення рекомендованої дози в 10,5 раза. Максимальна щоденна доза була 1200 мкг/день. Взагалі, побічні ефекти, які спостерігалися у випадках передозування при застосуванні препарату пегінтерферон альфа-2b, відповідають відомому профілю безпеки. Стандартні методи прискорення виведення лікарського препарату, наприклад діаліз, не проявили ефективності. Спеціального антидоту для пегінтерферону альфа-2b немає, тому у

випадках передозування рекомендується лікування відповідно до симптомів та ретельне обстеження хворого.

Застосування у період вагітності або годування грудю.

Монотерапія. Оскільки виявлено, що інтерферон альфа-2b має абортивну дію у приматів, імовірно, Юнітрон також може спричиняти таку дію.

Інформації щодо виділення компонентів цього препарату у грудне молоко немає. Через вірогідність небажаних реакцій у немовлят перед початком лікування годування грудю слід припинити.

При комбінованій терапії з рибавірином Юнітрон рекомендується жінкам репродуктивного віку лише в тому випадку, якщо під час лікування та протягом 4 місяців після завершення лікування вони користуються ефективними протизаплідними засобами. Хворим чоловікам та їхнім партнеркам необхідно обом застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 7 місяців після завершення лікування. При застосуванні під час вагітності рибавірин призводить до серйозних вроджених дефектів, тому лікування рибавірином вагітним жінкам протипоказане.

Діти.

Юнітрон показаний у комбінації з рибавірином для лікування дітей віком від 3 років з хронічним гепатитом С, нелікованим раніше, при відсутності декомпенсації печінки, при наявності HCV-RНК. Але оскільки застосування комбінованої терапії сповільнює ріст дитини, який не завжди відновлюється після припинення терапії, рішення щодо застосування препарату потрібно приймати індивідуально.

Особливості застосування.

Введення.

Юнітрон у шприц-ручках. Люофілізований порошок та розчинник містяться у двокамерному картриджі шприц-ручки. При активації картриджа порошок розчиняється розчинником, який додається, і для введення використовується до 0,5 мл отриманого розчину. Повна інструкція для приготування та введення препарату наведена у Додатку до інструкції.

Юнітрон у фляконах. До розчинення Юнітрон, люофілізований порошок, має вигляд білого або майже білого тіла у формі цілої таблетки або у шматочках, або як білий (майже білий) порошок. Порошкоподібний вміст флякона розчиняють 0,7 мл води для ін'екції і для введення використовують до 0,5 мл розчину.

За допомогою стерильного шприца 0,7 мл води для ін'екції ПОВІЛЬНО вводять у флякон з Юнітроном, направляючи потік рідини на скляну стінку флякона. Найкраще не спрямовувати потік прямо на біле тіло або порошок та не вводити рідину швидко, бо це спричиняє появу значної кількості бульбашок. Протягом кількох хвилин розчин може бути каламутним або пінистим. Слід обережно перевертати флякон вверх-вниз до повного розчинення порошку. Не струшувати, потрібно тільки легко перевертати флякон. Після цього вміст повинен повністю розчинитися. Після закінчення розчинення та після того, як усі бульбашки піднімуться на поверхню, розчин повинен стати прозорим з тонким кільцем дрібних бульбашок по верхньому краю. Необхідну дозу набирають стерильними шприцом та голкою.

При самостійному виконанні ін'екції слід повідомити пацієнта щодо необхідності зміни місця ін'екції при кожному введенні препарату.

У процесі приготування розчину з порошку Юнітрон як у шприц-ручці, так і у фляконі втрачається невелика кількість об'єму при заборі та введенні дози. Однак кожна упаковка містить надлишок розчинника і порошку, щоб забезпечити введення точної дози, вказаної на упаковці, тобто в 0,5 мл розчину. Вказана на упаковці доза буде міститися в 0,5 мл готового розчину: 50 мкг в 0,5 мл, 80 мкг в 0,5 мл, 100 мкг в 0,5 мл, 120 мкг в 0,5 мл, 150 мкг в 0,5 мл.

Як і будь-які інші препарати для парентерального застосування, готовий розчин необхідно оглянути перед введенням. Розчин має бути прозорим, безбарвним та не містити сторонніх включень, зверху може бути невелике кільце маленьких бульбашок. У разі зміни кольору розчину застосовувати його не варто. Залишки розчину необхідно вилити.

Юнітрон не слід змішувати з іншими ін'екційними препаратами.

Порушення з боку психіки і центральної нервової системи (ЦНС). Пациєнти з симптомами або з анамнезом тяжкого психічного стану. Тяжкі стани, пов'язані з ЦНС, зокрема депресія, суїциdalна готовність та спроби самогубства, спостерігалися у деяких пацієнтів під час терапії і навіть після припинення лікування, головним чином протягом 6-місячного періоду спостереження. За хворими слід уважно стежити, виявляючи будь-які ознаки чи симптоми психічних розладів. Прияві таких симптомів лікар, який робить призначення, повинен мати на увазі потенційну серйозність цих небажаних ефектів і розглянути необхідність адекватної терапії. Якщо психіатричні симптоми зберігаються або погіршуються чи визначається суїциdalна готовність, рекомендується припинити лікування препаратом Юнітрон і стежити за пацієнтом, а у разі потреби – вдатися до психіатричного втручання.

Застосування Юнітрон дітям та підліткам з тяжкими психіатричними станами в наявності чи в анамнезі протипоказане.

Хворі з тяжкими психіатричними станами в наявності чи в анамнезі або з розладами через застосування психоактивних речовин. Лікування інтерфероном може бути пов'язане з загостренням симптомів психіатричних розладів у пацієнтів, інфікованих вірусним гепатитом С (ВГС) із супутніми психіатричними розладами чи розладами через вживання психоактивних речовин. Якщо у випадках із психіатричними станами в наявності чи в анамнезі чи розладами через вживання психоактивних речовин лікування інтерфероном розглядається як необхідне, для досягнення успішного дотримання лікування інтерферонами, адекватного лікування психіатричних симптомів та застосування психоактивних речовин рекомендується стратегія індивідуального обстеження та/або контроль нейро-психіатричних симптомів та психоактивних речовин.

Застосування дітям. Оскільки комбінована терапія спричинює пригнічення росту, який не завжди відновлюється після припинення лікування, ризик застосування препарату дітям потрібно добре зважити. Щоб зменшити ризик гальмування росту, коли є можливість, лікування дитини слід розпочинати після пубертатного віку. Даних щодо впливу препарату на статеву функцію немає.

Серцево-судинна система. Як і при лікуванні інтерфероном альфа, пацієнти, які страждають чи страждали на застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, мають бути під постійним наглядом лікаря. Пацієнтам із захворюваннями серця перед початком і під час лікування рекомендується проводити електрокардіографію. Аритмії (в основному надшлуночкові), як правило, піддаються звичайній терапії, але можуть вимагати припинення терапії Юнітроном.

Гіперчутливість негайногого типу. У поодиноких випадках терапія інтерфероном альфа-2b ускладнювалася реакціями гіперчутливості негайногого типу (наприклад крапив'янкою, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, анафілаксією). З появою таких реакцій на тлі введення Юнітрону слід припинити лікування і негайно призначити адекватну симптоматичну терапію. Транзиторні висипання не вимагають припинення лікування.

Відторгнення пересаджених печінки/нирок. Безпека та ефективність застосування моно- або комбінованої терапії Юнітрону з рибавірином для лікування гепатиту С у пацієнтів з пересадженими печінкою або іншими органами не були досліджені. Попередні дані вказують на можливий зв'язок підвищеної частоти відторгнення пересаджених нирок з терапією інтерфероном альфа. Описані випадки реакцій відторгнення пересадженої печінки, але причинний зв'язок з терапією інтерфероном альфа не був встановлений.

Порушення функції печінки. Лікування необхідно перервати при появі коагуляційних маркерів, які вказують на декомпенсацію функції печінки.

Гарячка. Хоча гарячка може спостерігатися у межах грипоподібного синдрому, що часто реєструють при лікуванні інтерфероном, необхідно виключити інші причини стійкої гіпертермії.

Гідратація. Хворим, які одержують терапію Юнітроном, необхідно забезпечувати адекватну гідратацію, тому що у деяких пацієнтів спостерігалася артеріальна гіпотенсія, пов'язана зі зменшенням об'єму рідини в організмі. У таких випадках може бути необхідною регідратація.

Зміни легень. Зрідка у хворих, які одержували інтерферон альфа, у легенях розвивалися інфільтрати, пневмоніти та пневмонії, у тому числі з летальним наслідком. З появою гарячки, кашлю, залишки та інших респіраторних симптомів усім хворим варто проводити рентгенографію грудної клітки. У разі наявності інфільтратів на рентгенограмах чи ознак порушення функцій легень потрібен постійний нагляд за хворими і при необхідності – відміна терапії. Негайне припинення терапії та лікування кортикостероїдами призводять до зникнення небажаних явищ з боку легень.

Аутоімунні захворювання. При лікуванні інтерфероном альфа відзначали появу аутоантитіл. Клінічні прояви аутоімунних захворювань при лікуванні інтерфероном, очевидно, частіше виникають у хворих, склонних до розвитку аутоімунних порушень, тому рішення щодо застосування препарату таким пацієнтам слід приймати після позитивної оцінки користі/ризику та ретельного обстеження хворих. У випадках виникнення синдрому Фогт-Коянги-Харала у пацієнтів із хронічним гепатитом С, які приймають інтерферон, антивірусну терапію слід відмінити, рекомендовані кортикостероїди.

Зміни з боку органів зору. У деяких випадках при лікуванні інтерфероном альфа розвивалися офтальмологічні порушення, у тому числі крововиливи в сітківку, вогнищеві зміни сітківки та обструкція артерій або вен сітківки (див. розділ «Побічні реакції»). Усім пацієнтам до початку терапії необхідно пройти офтальмологічне обстеження. Усім пацієнтам, які мають офтальмологічні скарги, у тому числі зниження гостроти зору чи обмеження полів зору, необхідно негайно провести повне офтальмологічне обстеження. Подібні небажані реакції з боку сітківки частіше виникають при наявності супутніх захворювань, тому хворим на цукровий діабет чи артеріальну гіпертензію рекомендується періодично проводити офтальмологічне обстеження під час терапії Юнітроном. Слід припинити терапію Юнітроном при появі нових або погіршених наявних офтальмологічних порушень.

Зміни щитовидної залози. Нечасто у хворих на хронічний гепатит С, які одержували інтерферон альфа, розвивалися порушення функції щитовидної залози – гіпотиреоз чи гіпертиреоз. При появі симптомів порушення функції щитовидної залози на тлі лікування інтерфероном альфа необхідно визначати рівні ТТГ. При наявності порушення функції щитовидної залози лікування Юнітроном можна продовжити, якщо вміст ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні.

Дентальні та періодонтальні порушення. Повідомлялося про розвиток дентальних та періодонтальних порушень серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію негінтерфероном альфа-2b та рибавірином. До того ж, сухість у роті може руйнувати зуби та слизову оболонку порожнини рота під час довготривалої комбінованої терапії Ребетолом і пегінтерфероном альфа-2b. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно чистити зуби 2 рази на день та регулярно проходити стоматологічне обстеження. Крім цього, у деяких пацієнтів може виникати бл涓ання, після чого слід ретельно ополіскувати ротову порожнину.

Метаболічні розлади. Враховуючи можливість виникнення випадків гіпертригліцидемії та збільшення гіпер тригліцидемії (іноді тяжкі), рекомендується контролювати рівень ліпідів крові.

Застосування при ко-інфікованні ВІЛ і вірусом гепатиту С. У пацієнтів, ко-інфікованих ВІЛ та які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), може зростати ризик виникнення лактоацидозу. З обережністю слід додавати лікування Юнітроном і рибавірином до ВААРТ терапії (див. також інструкцію для медичного застосування рибавірину (Ребетолу)). У ко-інфікованих хворих на цироз, які отримують ВААРТ, може зростати ризик виникнення печінкової декомпенсації та летальності. Додаткове застосування альфа-інтерферонів окремо або у комбінації з рибавірином підвищує вищезазначені ризики у даної категорії хворих. Ко-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусну та антигепатитну терапію, слід ретельно моніторувати та оцінювати за шкалою Чайлд-П'ю.

При застосуванні комбінованої терапії (пегінтерферон, рибавірин, зидовудин) підвищується ризик виникнення анемії, тому застосування зидовудину у такій комбінації не рекомендується. Також частота розвитку гематологічних порушень (нейтропсія, тромбоцитопенія та анемія) була більшою, ніж у моноінфікованих гепатитом С пацієнтів. Хоча зменшення дозування позитивно впливало на показники крові, в такій групі пацієнтів слід проводити ретельний моніторинг показників крові.

Дані щодо ефективності та безпеки терапії у пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С з рівнем CD4+ клітин < 200/мкл, обмежені, тому лікування пацієнтів з низьким рівнем CD4+ клітин необхідно проводити з обережністю.

Інші. Враховуючи описані випадки загострення псоріазу та саркоїдозу при лікуванні інтерфероном альфа, застосовувати Юнітрон хворим на псоріаз та саркоїдоуз слід тільки в тому випадку, якщо очікувана користь переважає можливий ризик.

Трансплантація органів. Даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату для лікування гепатиту С пацієнтам із трансплантацією органів немає. Попередні дані показали, що терапія інтерфероном альфа може бути асоційована з підвищеним рівнем відторгнення трансплантації нирок та печінки.

Лабораторні дослідження. Усім хворим до початку терапії Юнітроном і під час лікування (на 2-му та 4-му тижнях і далі у разі необхідності) рекомендується проводити загальний та біохімічний аналізи крові та дослідження функції щитовидної залози. Для початку терапії прийнятними є такі вихідні значення показників крові:

- гемоглобін ≥ 120 г/л – у жінок та ≥ 130 г/л – у чоловіків (при застосуванні комбінованої терапії);
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /л;
- нейтрофіли $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;
- ТТГ у межах норми.

Важлива інформація щодо деяких інгредієнтів. Пацієнтам з такими рідкими спадковими захворюваннями як непереносимість фруктози, глюкозо-галактозна мальабсорбція або недостатність цукрозо-ізомальтози, слід застосовувати цей препарат.

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

При втомі, сонливості чи спутаності свідомості на тлі терапії Юнітроном не рекомендується керувати автомобілем або працювати зі складною технікою.

При застосуванні комбінованої терапії Юнітрону з рибавірином слід ознайомитися з особливостями застосування рибавіруну (див. інструкцію для медичного застосування Ребетолу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

При неодноразовому сумісному застосуванні пегінтерферону альфа-2b і рибавіруну ознак фармакокінетичної взаємодії між ними не виявлено.

Результати дослідження з оцінки субстратів цитохрому P450 із пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували пегінтерферон альфа-2b 1 раз на тиждень по 1,5 мкг/кг протягом 4 тижнів, не виявили зміни активності CYP1A2, CYP3A4 або N-ацетилтрансферази. Спостерігалось підвищення активності CYP2C8/9 та CYP2D6. Тому слід з обережністю призначати пегінтерферон альфа-2b з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C8/9 і CYP2D6, особливо з тими, що мають вузькі терапевтичні індекси (наприклад з варфарином, фенітіоном та флексайнідом). У пацієнтів, які отримують високі дози метадону у комбінованій терапії, може спостерігатися подовження інтервалу QT.

При застосуванні комбінованої терапії для лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування рибавіруну (Ребетолу) щодо можливої взаємодії з лікарськими засобами, які застосовують для лікування ВІЛ.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), зростає ризик виникнення лактоацидозу. Не рекомендоване сумісне застосування рибавіруну та диданозину (або абакавіру). Повідомлялося про випадки мітохондріальної токсичності, деякі з яких були летальними (див. інструкцію для медичного застосування на Ребетол), тому слід обережно застосовувати комбіновану терапію на тлі ВААРТ.

Є повідомлення про загострення анемії через рибавірин, коли до схеми терапії входить зідовудин, який застосовується для лікування ВІЛ, хоча точний механізм ще залишається не з'ясованим. Сумісне застосування рибавіруну з зідовудином не рекомендується через підвищений ризик анемії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Юнітрон – це ковалентний кон'югат рекомбінантного інтерферону альфа-2b та монометоксиполіетиленгліколю. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b одержують із клону E.coli, що містить генно-інженерний плазмідний гіbrid, який кодує інтерферон альфа-2b людських лейкоцитів. Дослідження *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що біологічна активність Юнітрону зумовлена інтерфероном альфа-2b. Клітинні ефекти інтерферонів зумовлені за'язуванням зі специфічними рецепторами на поверхні клітин. Дослідження інших інтерферонів продемонстрували їх видоспецифічність. Зв'язуючись із клітінною оболонкою, інтерферон ініцієє ланцюг внутрішньоклітинних реакцій, у тому числі й індукцію певних ферментів. Вважається, що цей процес, принаймні частково, опосередковує різні клітинні ефекти інтерферонів, включаючи пригнічення реплікації вірусу в інфікованих клітинах, інгібування проліферації клітин та імуномодулюючі властивості, такі як посилення фагоцитарної активності макрофагів та специфічної цитотоксичності лімфоцитів відносно клітин-мішеней. Будь-які чи всі ці ефекти можуть опосередковувати терапевтичну активність інтерферону. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b пригнічує також реплікацію вірусу *in vitro* та *in vivo*. Хоча точний механізм противірусної дії рекомбінантного інтерферону альфа-2b невідомий, проте вважається, що препарат змінює метаболізм клітин господаря. Це призводить до пригнічення реплікації вірусу; якщо вона все-таки відбувається, то віріони, що утворяться, не здатні вийти з клітини.

Фармакодинаміку Юнітрону у зростаючих дозах вивчали при одноразовому застосуванні здоровим добровольцям шляхом реєстрації змін температури у порожнині рота, концентрації ефекторних білків, таких як сироватковий неоптерин і 2'5'-олігоаденілатсінтетаза, а також числа лейкоцитів та нейтрофілів. У пацієнтів, які одержували Юнітрон, спостерігалося незначне дозозалежне підвищення температури тіла. Після одноразового введення Юнітрону у дозах від 0,25 до 2 мкг/кг/тиждень виявлено дозозалежне збільшення сироваткової концентрації неоптерину. Зниження числа нейтрофілів та лейкоцитів до кінця 4-го тижня корелювало з дозою Юнітрону.

Фармакокінетика.

Юнітрон є добре вивченим пегільованим (тобто з'єднаним з поліетиленгліколем) похідним інтерферону альфа-2b і складається в основному з монопегільованих молекул. Період напіввиведення Юнітрон з плазми перевищує період напіввиведення непегільованого інтерферону альфа-2b. Юнітрон може депегілюватися з вивільненням інтерферону альфа-2b. Біологічна активність пегільованих ізомерів у якісному відношенні подібна до біологічної активності вільного інтерферону альфа-2b, але слабша. Після підшкірного введення сироваткова концентрація досягає піка через 15-44 години і триває протягом 48-72 години. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) Юнітрон збільшуються пропорційно до дози. Об'єм розподілу становить у середньому 0,99 л/кг. При повторному застосуванні відбувається кумуляція імуноактивних інтерферонів. Однак збільшення біологічної активності незначне. Період напіввиведення Юнітрон становить у середньому приблизно 40 годин (13,3 години), загальний кліренс – 22 мл/год/кг. Механізми кліренсу інтерферонів повністю не описані. Однак відомо, що частка ниркового кліренсу становить приблизно 30 % від загального кліренсу Юнітрон.

При одноразовому застосуванні (1 мкг/кг) хворим з порушенням функцією нирок виявлено збільшення C_{max} , AUC і періоду напіввиведення пропорційно до ступеня ниркової недостатності. При неодноразовому застосуванні Юнітрону (1 мкг/кг підшкірно 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів) кліренс препарату знижувався в середньому на 17 % у пацієнтів з нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) і на 44 % у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-29 мл/хв) порівняно з особами з нормальню функцією нирок. Кліренс залишався одинаковим у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які не перебували на діалізі, і у пацієнтів, які отримували гемодіаліз. Враховуючи ці дані, необхідно знизити дозу Юнітрону при монотерапії пацієнтів з середньою і тяжкою нирковою недостатністю (див. «Особливості застосування»).

Фармакокінетика Юнітрону у хворих з вираженими порушеннями функцій печінки не вивчалася.

Фармакокінетика Юнітрону при одноразовому підшкірному застосуванні у дозі 1 мкг/кг не залежала від віку, тому зміна дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Фармакокінетика Юнітрону у дітей специфічно не вивчалася.

Нейтралізуючі антитіла до інтерферону аналізували у пробах сироватки хворих, які одержували Юнітрон при клінічному дослідженні. Ці антитіла нейтралізують противірусну активність інтерферону. Частота виявлення нейтралізуючих антитіл у хворих, які одержували Юнітрон у дозі 0,5 мкг/кг, становила 1,1 % та у дозі 1,5 мкг/кг – 2-3 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

білий або майже білий ліофілізований порошок без сторонніх включень; відновлений розчин – прозорий безбарвний розчин без видимих часток.

Несумісність.

Препарат слід розводити тільки розчинником, що додається, змішування з іншими медичними препаратами недопустиме!

Термін придатності.

3 роки (з дати виготовлення препарату у формі in bulk).

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2-8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Відновлений розчин зберігати при температурі 2-8 °С не більше 24 годин.

Упаковка.

Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій у флаконах (по 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл або 150 мкг/0,5 мл) у комплекті з розчинником (вода для ін'єкцій) по 0,7 мл в ампулах, по 1 флакону та 1 ампулі в пачці.

Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій у двокамерних шприц-ручках (по 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл або 150 мкг/0,5 мл) з 0,7 мл розчинника (вода для ін'єкцій), по 1 шприц-ручці (редипену) у комплекті з голкою для ін'єкцій, 2 серветками в пачці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник.

ТОВ «ЛЮМ'ЄР ФАРМА»

(пакування із in bulk фірми-виробника Шерінг-Плау (Брінні) Компані, Ірландія, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США; Мерк Шарп і Доум Інтернешнл ГмбХ, Сінгапур).

Місцезнаходження.

Україна, 04073, м. Київ, пр-т Московський, 13.

Дата останнього перегляду.

Інформація з цієї прописи
рекомендується, що докторам
відповідає діагноз цієї медичної
спеціальності