Пегасис



Код АТХ:

- L03AB11

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 шприц-тюбик
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)	135 мкг
-"-	180 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 4 мг, бензиловый спирт - 5 мг, натрия ацетата тригидрат - 1.3085 мг, уксусная кислота ледяная - 0.0231 мг, полисорбат 80 - 0.025 мг, натрия ацетата раствор 10% - до pH 6.0, уксусная кислота 10% - до pH 6.0, вода д/и - до 0.5 мл.

0.5 мл - шприц-тюбики (1) в комплекте с иглой д/и стерильной - пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 автоинжектор ПроКлик
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)	135 мкг
-"-	180 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 4 мг, бензиловый спирт - 5 мг, натрия ацетата тригидрат - 1.3085 мг, уксусная кислота ледяная - 0.0231 мг, полисорбат 80 - 0.025 мг, натрия ацетата раствор 10% - до pH 6.0, уксусная кислота 10% - до pH 6.0, вода д/и - до 0.5 мл.

0.5 мл - автоинжекторы ПроКлик с встроенным шприц-тюбиком с защищенной иглой (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Структура ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоля) непосредственно влияет на клинико-фармакологические

характеристики препарата Пегасис. В частности, размер и степень разветвленности ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа определяет показатели всасывания, распределения и выведения пэгинтерферона альфа-2а.

Активность препарата Пегасис не следует сравнивать с другими пегилированными или непегилированными белками того же терапевтического класса.

Также как интерферон альфа-2а, Пегасис обладает противовирусной и антипролиферативной активностью in vitro.

У пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) снижение уровня РНК вируса гепатита С (ВГС) при ответе на терапию препаратом Пегасис в дозе 180 мкг происходит в 2 фазы. Первая фаза отмечается через 24-36 ч после первой инъекции препарата, вторая фаза наступает в течение следующих 4-16 недель у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. Рибавирин не оказывает значительного воздействия на кинетику вируса в течение первых 4-6 недель у тех пациентов, которые получают комбинированную терапию рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного п/к введения 180 мкг пэгинтерферона альфа-2а здоровым лицам препарат определяется в сыворотке крови через 3-6 ч. Через 24 ч концентрация в сыворотке крови достигает 80% от максимальной. Всасывание пэгинтерферона альфа-2а продолжительное, C_{max} в сыворотке отмечаются через 72-96 ч после введения препарата. Абсолютная биодоступность пэгинтерферона альфа-2а 84% и аналогична таковой у интерферона альфа-2а.

Распределение

Пэгинтерферон альфа-2а обнаруживается преимущественно в крови и внеклеточной жидкости. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) после в/в введения составляет 6-14 л. По данным масс-спектрометрии, распределения по тканям и ауторадиолюминографии, полученным в исследованиях на крысах, пэгинтерферон альфа-2а обнаруживается в высоких концентрациях в крови и также в печени, почках и костном мозге.

Метаболизм

Особенности метаболизма пэгинтерферона альфа-2а изучены не полностью. В экспериментальных исследованиях показано, что у крыс радиомаркированный препарат выводится преимущественно почками.

Выведение

Системный клиренс пэгинтерферона альфа-2а у человека в 100 раз ниже, чем аналогичный показатель для интерферона альфа-2а.

После в/в введения терминальный $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляет 60-80 ч, по сравнению с 3-4 ч для обычного интерферона. После п/к введения терминальный $T_{1/2}$ - около 160 ч (от 84 до 353 ч). Терминальный $T_{1/2}$ после п/к введения может показывать не выведение, а продолжительность всасывания пэгинтерферона альфа-2а.

При введении пэгинтерферона альфа-2а 1 раз в неделю наблюдается дозозависимое увеличение системного воздействия у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом В или С. У больных хроническим гепатитом В или С через 6-8 недель терапии пэгинтерфероном альфа-2а 1 раз в неделю достигается C_{ss}, которая в 2-3 раза выше, чем после однократного введения. После 8-й недели лечения при введении препарата 1 раз в неделю дальнейшей кумуляции не происходит. Через 48 недель терапии соотношение C_{max} и C_{min} составляет 1.5-2. Концентрация пэгинтерферона альфа-2а в сыворотке поддерживается в течение всей недели (168 ч) после введения.

Фармакокинетика в особых популяциях больных

Больные с нарушением функции почек. Нарушение функции почек ассоциируется с незначительным снижением клиренса (CL/F) и увеличением $T_{1/2}$.

У пациентов с КК 20-40 мл/мин отмечается снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2а на 25% по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих сеансы гемодиализа, отмечается снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2а на 25-45%. Фармакокинетика препарата была сходной при назначении препарата Пегасис в дозе 135 мкг больным с терминальной стадией ХПН и при назначении 180 мкг пациентам без нарушения функции почек.

Пол. После однократной п/к инъекции фармакокинетические показатели препарата Пегасис у женщин и мужчин сопоставимы.

Пожилой возраст. У пациентов старше 62 лет после однократной п/к инъекции препарата Пегасис в дозе 180 мкг всасывание пэгинтерферона альфа-2а было замедленным, однако устойчивым, по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами (T_{max} 115 ч по сравнению с T_{max} 82 ч). AUC слегка увеличивается у пациентов старше 62 лет (1663 нг×ч/мл по сравнению с 1295 нг×ч/мл), но значения C_{max} у пациентов моложе и старше 62 лет одинаковы (9.1 нг/мл и 10.3 нг/мл соответственно). На основании данных экспозиции, фармакодинамического ответа и переносимости не требуется снижения начальной дозы препарата у таких пациентов.

Больные с циррозом и без цирроза. Фармакокинетика препарата Пегасис у здоровых лиц и больных гепатитом В или С одинакова. У больных с компенсированным циррозом фармакокинетические характеристики такие же, как у больных без цирроза (класс А по шкале Чайлд-Пью).

Место инъекции. П/к введение препарата Пегасис должно быть ограничено областью передней брюшной стенки и бедер, поскольку степень всасывания, на основании AUC, была на 20-30% выше при инъекции в эти области. Концентрация препарата была ниже в исследованиях, в которых Пегасис вводили п/к в область плеча.

Показания к применению:

Хронический гепатит С:

— хронический гепатит С у взрослых пациентов с положительной РНК ВГС, без цирроза или с компенсированным циррозом, в т.ч. и с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ (монотерапия или комбинация с рибавирином).

Комбинация с рибавирином показана пациентам с хроническим гепатитом С, ранее не получавшим терапию, или при неэффективности предшествующей монотерапии интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) или комбинированной с рибавирином терапии.

Монотерапия показана в случае непереносимости или наличия противопоказаний к рибавирину.

Хронический гепатит В:

— хронический гепатит В HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный у взрослых пациентов с компенсированным поражением печени и признаками вирусной репликации, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным воспалением печени и/или фиброзом.

Относится к болезням:

- Воспаление
- Гепатит
- Гепатоз
- Инфекции
- Фиброз
- Фиброма

Противопоказания:

— аутоиммунный гепатит;

— тяжелая печеночная недостаточность;

— декомпенсированный цирроз печени;

— цирроз с суммой баллов ≥6 по шкале Чайлд-Пью у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС при условии, если повышение данного показателя не связано с непрямой гипербилирубинемией вследствие приема препаратов, таких как атазанавир и индинавир;

— тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, в т.ч. с нестабильным плохо контролируемым течением в предшествующие 6 месяцев;

— детский возраст до 3 лет (поскольку препарат содержит вспомогательное вещество бензиловый спирт);

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— повышенная чувствительность к интерферонам альфа, генно-инженерным препаратам, полученным с помощью E.coli, к полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата.

При комбинации препарата Пегасис с рибавирином следует учитывать противопоказания для рибавирина.

Способ применения и дозы:

Для пациентов старше 18 лет

Лечение препаратом Пегасис должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения терапии хронического гепатита В и С.

При комбинированной терапии с препаратом Пегасис рибавирин следует применять в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рибавирина.

Стандартный режим дозирования

Препарат вводят п/к, в область передней брюшной стенки или бедра, 1 раз в неделю.

Перед введением препарат необходимо осматривать на предмет отсутствия посторонних примесей и изменения цвета.

Больных следует тщательно инструктировать о важности правильного хранения и уничтожения использованных материалов и предостерегать от повторного использования любых игл и шприцев.

Хронический гепатит В

При HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническом гепатите В препарат назначают в разовой дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель.

Хронический гепатит С

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Рекомендованная доза препарата Пегасис составляет 180 мкг 1 раз/неделю в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином (перорально). Рибавирин следует принимать во время еды.

При комбинации с рибавирином продолжительность терапии и доза рибавирина зависят от генотипа вируса (таблица 1).

Таблица 1. Режим дозирования препарата Пегасис и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С.

Генотип	Доза препарата Пегасис	Доза рибавирина	Длительность лечения
Генотип 1 с низкой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела<75 кг = 1000 мг масса тела≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 с высокой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела<75 кг = 1000 мг масса тела≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 4 с быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела<75 кг = 1000 мг масса тела≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 или 4 без быстрого вирусологического ответа*	180 мкг	масса тела<75 кг = 1000 мг масса тела≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 2 или 3 без быстрого вирусологического ответа**	180 мкг	800 мг	24 недели
Генотип 2 или 3 с низкой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом**	180 мкг	800 мг	16 или 24 недели
Генотип 2 или 3 с высокой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом**	180 мкг	800 мг	24 недели

* быстрый вирусологический ответ (РНК ВГС не определяется) на 4 и 24 неделе лечения.

** быстрый вирусологический ответ (результат определения РНК ВГС отрицательный) к 4 неделе лечения.

Низкая вирусная нагрузка ≤ 800 000 МЕ/мл.

Высокая вирусная нагрузка > 800 000 МЕ/мл.

Продолжительность терапии у пациентов с генотипом 1, у которых на 4 неделе лечения определяется РНК ВГС, должна составлять 48 недель независимо от исходной вирусной нагрузки.

Продолжительность терапии в течение 24 недель можно рассматривать у пациентов:

— с генотипом 1 и исходно низкой вирусной нагрузкой (≤800 000 МЕ/мл);

— с генотипом 4, у которых на 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным на 24 неделе.

Однако общая продолжительность терапии в течение 24 недель может быть ассоциирована с большим риском рецидива, чем терапия в течение 48 недель. При решении вопроса о продолжительности терапии у таких пациентов следует учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные прогностические факторы, такие как степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении продолжительности терапии у пациентов с генотипом 1 и исходно высокой вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл), у которых на 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным на 24 неделе, поскольку ограниченные доступные данные предполагают, что сокращение продолжительности терапии может крайне негативно повлиять на устойчивый вирусологический ответ. У пациентов с генотипом 2 или 3 и определяющейся РНК ВГС на 4 неделе лечения независимо от исходной вирусной нагрузки продолжительность терапии должна составлять 24 недели. Возможно сокращение терапии до 16 недель в отдельных группах пациентов с генотипом 2 или 3, низкой вирусной нагрузкой (исходно ≤800 000 МЕ/мл), не определяющейся РНК ВГС к 4 неделе и остающейся отрицательной до 16 недели. При 16-недельной продолжительности терапии возможно увеличение риска рецидива по сравнению с 24-недельной терапией. При решении вопроса о продолжительности терапии у таких пациентов следует учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные клинические и прогностические факторы, такие как степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении продолжительности терапии у пациентов с генотипом 2 или 3 и исходно высокой вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл), у которых к 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный, поскольку ограниченные данные предполагают, что сокращение продолжительности терапии может крайне негативно повлиять на устойчивость вирусологического ответа.

Клинические данные у пациентов с генотипом 5 и 6 ограничены, рекомендуется комбинированная терапия препаратом Пегасис и рибавирином (1000/1200 мг) в течение 48 недель.

Рекомендуемая длительность *монотерапии препаратом Пегасис* составляет 48 недель.

Пациенты, ранее получавшие лечение

Рекомендованная доза препарат Пегасис в комбинации с рибавирином составляет 180 мкг 1 раз/неделю. Доза рибавирина составляет 1000 мг/сут (масса тела <75 кг) и 1200 мг (масса тела ≥75 кг).

При обнаружении вируса на 12 неделе лечения, терапию следует прекратить. Рекомендуемая общая продолжительность терапии составляет 48 недель. При решении вопроса о лечении пациентов с генотипом 1, не ответивших на предшествующее лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, рекомендуемая общая продолжительность терапии должна составлять 72 недели.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Пегасис вводят в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином (800 мг), в течение 48 недель независимо от генотипа. Безопасность и эффективность комбинированной терапии с рибавирином в дозе более 800 мг и продолжительностью менее 48 недель изучена недостаточно.

Прогнозирование эффективности лечения

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Определение раннего вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ниже порога определения или не менее $2\log_{10}$) на 12 неделе терапии может прогнозировать достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), как показано в таблицах 2 и 3. Прогностическая ценность отсутствия УВО при монотерапии препаратом Пегасис составляет 98%. Сходная прогностическая ценность отсутствия УВО обнаружена у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, получавших монотерапию препаратом Пегасис или комбинированную терапию препаратом Пегасис и рибавирином (100% и 98%) соответственно). При ко-инфекции ВИЧ-ХГС прогностическая ценность УВО 45% и 70% выявлена соответственно у пациентов с генотипами 1 и 2/3, получавших комбинированную терапию.

Таблица 2. Прогностическая ценность (отрицательный результат) вирусологического ответа на 12 неделе комбинированной терапии в рекомендованном режиме.

Генотип	**Отрицательный результат**		
	Отсутствие ответа на 12 неделе	Отсутствие устойчивого ответа	Прогностическая ценность
Генотип 1 (n=569)	102	97	95%
Генотип 2 и 3 (n=96)	3	3	100%

Таблица 3. Прогностическая ценность (положительный результат) вирусологического ответа на 12 неделе комбинированной терапии в рекомендованном режиме.

Генотип	**Положительный результат**		
	Ответ на 12 неделе	Устойчивый ответ	Прогностическая ценность
Генотип 1 (n=569)	467	271	58%
Генотип 2 и 3 (n=96)	93	81	87%

Пациенты, ранее получавшие лечение

У пациентов, ранее не ответивших на лечение, при повторном лечении в течение 48 или 72 недель, было показано, что супрессия вируса на 12 неделе (РНК ВГС ниже 50 МЕ/мл) является прогностическим критерием УВО. Вероятность отсутствия УВО после 48 или 72 недель лечения в случае, если подавление вируса не было отмечено на 12 неделе, составила 96% и 96% соответственно. Вероятность достижения УВО после 48 или 72 недель лечения в случае, если супрессия вируса была отмечена на 12 неделе, составила 35% и 57%, соответственно.

Указания по коррекции дозы в связи с побочным действием

Общие

Если коррекция дозы требуется из-за клинических или лабораторных реакций средней и тяжелой степени тяжести обычно достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако в некоторых случаях требуется уменьшить дозу до 90 мкг или 45 мкг. После разрешения побочных реакций можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата, вплоть до первоначальной.

Гематологические реакции

При *снижении числа нейтрофилов* менее 750 клеток/мкл рекомендуется уменьшение дозы. У больных с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 500 клеток/мкл лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000 клеток/мкл. Применение препарата Пегасис следует возобновить в дозе 90 мкг под периодическим контролем числа нейтрофилов (периодичность контроля определяется врачом в каждом конкретном случае индивидуально).

Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при *снижении количества тромбоцитов* менее 50 000 клеток/мкл. У пациентов с числом тромбоцитов менее 25 000 клеток/мкл препарат следует отменить. Рекомендации по лечению анемии, возникшей во время терапии:

1) Дозу рибавирина следует уменьшить до 600 мг/сут (200 мг утром и 400 мг вечером) в одной из следующих ситуаций:

— гемоглобин снижается менее 10 г/дл, но остается более 8.5 г/дл у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;

— гемоглобин снижается на 2 г/дл или более в течение любых 4 недель терапии у пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием.

Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной.

2) Прием рибавирина следует прекратить в одной из следующих ситуаций:

— гемоглобин снижается менее 8.5 г/дл у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;

— гемоглобин остается менее 12 г/дл через 4 недели, несмотря на снижение дозы, у пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием.

После прекращения приема рибавирина и разрешения побочного действия возможно возобновить его прием в дозе 600 мг/сут с последующим повышением до 800 мг/сут по усмотрению врача. Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной (1000 мг или 1200 мг).

При непереносимости рибавирина следует продолжить монотерапию препаратом Пегасис.

Таблица 4. Коррекция дозы при возникновении побочного действия (дополнительная информация указана выше).

Снижение дозы рибавирина до 600 мг	Приостановление приема рибавирина	Уменьшение дозы препарата Пегасис до 135/90/45 мкг	Приостановление приема препарата Пегасис	Отмена комбинированного лечения
Абсолютное число нейтрофилов				
		<750 клеток/мкл	<500 клеток/мкл	
Число тромбоцитов				
		<50 000 клеток/мкл >25 000 клеток/мкл		<25 000 клеток/мкл
Гемоглобин Отсутствие сердечно-сосудистого заболевания				
<10 г/дл и ≥8.5 г/дл	<8.5 г/дл			
Гемоглобин Наличие стабильного сердечно-сосудистого заболевания				
снижение на ≥2 г/дл в течение любых 4 недель терапии	<12 г/дл даже через 4 недели терапии в сниженной дозе			

Реакции, связанные с нарушением функции печени

У пациентов с хроническим гепатитом С характерны колебания в отклонениях от нормы результатов печеночных проб. Как и при терапии другими препаратами интерферона альфа, при терапии препаратом Пегасис наблюдается повышение активности АЛТ выше показателя до лечения, в т.ч. и у пациентов с вирусологическим ответом.

В клинических исследованиях у 8 из 451 пациента с хроническим гепатитом С, получавших комбинированную терапию, наблюдалось изолированное повышение активности АЛТ (превышающее ВГН в ≥10 раз; или превышающее исходный уровень в ≥2 раза для пациентов с исходным уровнем активности АЛТ в 10 раз выше ВГН), которое исчезло без изменения дозы. При прогрессирующем повышении активности АЛТ по сравнению с показателями до лечения, дозу препарата Пегасис нужно вначале уменьшить до 135 мкг. Если активность АЛТ, несмотря на снижение дозы, продолжает увеличиваться или сопровождается повышением концентрации билирубина, или признаками декомпенсации печеночного процесса, препарат следует отменить.

У пациентов с хроническим гепатитом В возможно преходящее увеличение активности АЛТ, иногда превышающее ВГН в 10 раз, которое может свидетельствовать об иммунном клиренсе. Лечение обычно не следует начинать, если активность АЛТ превышает ВГН более чем в 10 раз. Продолжение терапии требует более частого контроля активности АЛТ. При снижении дозы или временной отмене препарата Пегасис терапия может быть восстановлена после нормализации активности АЛТ.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При **терминальной стадии почечной недостаточности** рекомендуется снижение дозы препарата Пегасис до 135 мкг. Независимо от начальной дозы и степени тяжести почечной недостаточности таких пациентов необходимо тщательно наблюдать и снижать дозу в случае возникновения побочных реакций.

Печеночная недостаточность

У **пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью)** Пегасис эффективен и безопасен. У **пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В/С по шкале Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода**) применение препарата Пегасис не изучалось.

Пожилой возраст

У **пациентов пожилого возраста** коррекция рекомендуемой дозы (180 мкг 1 раз/ нед.) не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у **лиц моложе 18 лет** не установлены. Раствор препарата Пегасис противопоказан **новорожденным и детям до 3 лет**, поскольку содержит бензиловый спирт, способный вызывать у данной возрастной категории больных неврологические и другие осложнения, иногда фатальные.

Больные после трансплантации

Безопасность и эффективность монотерапии препаратом Пегасис или его комбинации с рибавирином у пациентов после трансплантации печени и других органов и тканей не установлены. Как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином выявлены случаи отторжения печеночных и почечных трансплантатов.

Инструкция по использованию автоинжектора ПроКлик

Устройство предназначено только для однократного использования и после этого подлежит утилизации.

Перед применением автоинжектора ПроКлик следует внимательно ознакомиться с инструкцией.

Не следует выполнять следующее:

— пытаться открыть или разобрать автоинжектор ПроКлик;

— подвергать автоинжектор ПроКлик воздействию значительной силы или ударам;

— вводить препарат через одежду, закрывающую кожу;

— использовать поврежденный автоинжектор ПроКлик;

— использовать автоинжектор ПроКлик при помутнении раствора, изменении цвета или наличии посторонних видимых частиц;

— встряхивать;

— снимать колпачок до полной готовности к введению препарата;

— повторно использовать автоинжектор ПроКлик;

— манипулировать с защищающим иглу цилиндром до, в течение или после использования автоинжектора, поскольку этот компонент является устройством обеспечения безопасности.

Компоненты автоинжектора ПроКлик

1. Защитный колпачок.

2. Контрольное окошко.

3. Кнопка активации.

4. Защищающий иглу цилиндр.

1. Осмотр автоинжектора ПроКлик

Извлеките автоинжектор ПроКлик из холодильника. Осмотрите его, а также лекарственный препарат, находящийся в нем, через контрольное окошко. Не встряхивать!

При наличии пены вновь поместите автоинжектор ПроКлик в холодильник, и используйте его позже.

Автоинжектор ПроКлик следует утилизировать и использовать другой автоинжектор в следующих ситуациях:

— при помутнении раствора;

— при наличии в препарате посторонних видимых частиц;

— если раствор имеет цвет, отличный от указанного в разделе «Описание»;

— при повреждении любых частей автоинжектора ПроКлик;

— после истечения срока годности (годен до …), указанного на картонной пачке, а также на этикетке автоинжектора ПроКлик.

Не снимайте колпачок автоинжектора ПроКлик ранее Этапа 5.

2. Доведение автоинжектора ПроКлик до комнатной температуры

Оставьте автоинжектор ПроКлик при комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут. Не следует согревать автоинжектор ПроКлик любым другим способом.

3. Обработка рук

Вымойте руки водой с мылом.

4. Выбор и подготовка места инъекции

Препарат можно вводить в живот или бедро. Не следует использовать для этого пупок и участки, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды.

Необходимо каждый раз вводить препарат в различные места. С целью минимизации дискомфорта во время инъекции можно осторожно постучать в месте предполагаемой инъекции.

Протрите намеченную область спиртовой салфеткой. Дайте коже высохнуть в течение 10 секунд. Не касайтесь данной области до выполнения инъекции.

5. Подготовка автоинжектора ПроКлик

Крепко удерживая автоинжектор ПроКлик одной рукой, другой рукой снимите его защитный колпачок.

Примечание: колпачок содержит подвижную металлическую трубку.

После удаления колпачка следует немедленно использовать автоинжектор ПроКлик. В случае, если автоинжектор ПроКлик не был использован в течение 5 минут после снятия колпачка, он подлежит утилизации, и вместо него следует использовать новый автоинжектор ПроКлик. Не надевать защитный колпачок после того, как сняли его.

6. Расположение автоинжектора ПроКлик к месту предполагаемой инъекции

Двумя пальцами соберите кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Удобно удерживая автоинжектор ПроКлик другой рукой, плотно приложите защищающий иглу цилиндр к вершине кожной складки.

Расположите автоинжектор ПроКлик под прямым углом (90°) к точке введения.

Примечание: не нажимать на кнопку активации.

Плотно прижимайте автоинжектор ПроКлик к коже до тех пор, пока защищающий иглу цилиндр полностью не уйдет внутрь автоинжектора.

Только после этого автоинжектор ПроКлик активируется и становится готовым к выполнению инъекции.

7. Введение препарата

Крепко удерживая автоинжектор ПроКлик на месте, нажмите кнопку активации большим пальцем и сразу отпустите ее**.**

Слышимый щелчок свидетельствует о начале инъекции.

В процессе инъекции контрольное окошко постепенно заполняется красным индикатором.

Не отпускайте автоинжектор ПроКлик в течение 10 секунд для завершения инъекции.

Во время возврата кнопки активации в исходное положение может быть слышен второй щелчок.

После завершения инъекции контрольное окошко станет полностью красным.

Убедитесь, что большой палец руки убран с кнопки активации автоинжектора ПроКлик. Держа автоинжектор под прямым углом (90°) к коже, извлеките его.

Защищающий иглу цилиндр автоматически закроет ее, что предупредит возможные повреждения, вызванные иглой.

Предостережение: если красный индикатор не полностью заполняет контрольное окошко:

— возможно, что защищающий иглу цилиндр закрыт не полностью - в этом случае не касайтесь кончика автоинжектора ПроКлик, поскольку в данной ситуации возможны повреждения, вызванные иглой;

— возможно неполное введение препарата - не пытайтесь вновь использовать автоинжектор ПроКлик, не повторяйте инъекцию, обратитесь к наблюдающему вас медицинскому специалисту.

После введения препарата протрите место инъекции спиртовой салфеткой.

8. Утилизация автоинжектора ПроКлик

Надевать защитный колпачок на автоинжектор ПроКлик не требуется. Автоинжектор ПроКлик и колпачок следует поместить в защищенный от проколов контейнер (емкость). Данный контейнер (емкость) следует хранить в местах, недоступных для детей. Заполненный контейнер следует утилизировать в соответствии с рекомендациями медицинского специалиста.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

Хронический гепатит С

Частота и степень тяжести наиболее распространенных побочных реакций при лечении препаратом Пегасис и

интерфероном альфа-2а одинаковы.

Самые распространенные побочные реакции при лечении препаратом Пегасис в дозе 180 мкг выражены, как правило, легко или умеренно и не требуют коррекции дозы или отмены препарата.

Хронический гепатит В

На протяжении курса терапии (48 недель) и во время наблюдения без лечения (24 недели) профиль безопасности препарата Пегасис был сходным с таковым при ХГС, хотя частота побочных эффектов при ХГВ была значительно меньше, за исключением частоты возникновения лихорадки. У 88% пациентов, получавших Пегасис, были отмечены нежелательные явления, по сравнению с 53% пациентов, получавших ламивудин. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6% и 4% пациентов соответственно. У 5% пациентов, получавших Пегасис, и менее чем у 1% пациентов, получавших ламивудин, терапия была отменена из-за нежелательных явлений. Частота отмены препарата у пациентов с циррозом и без цирроза печени была одинаковой.

Хронический гепатит С - пациенты, ранее не ответившие на лечение

В целом профиль безопасности препарата Пегасис в комбинации с рибавирином у пациентов, ранее не ответивших на лечение, был сходным с таковым у пациентов, ранее не получавших лечение.

В клиническом исследовании, включавшем 72- и 48-недельное лечение пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене препарата Пегасис у 12% больных, а отмене рибавирина у 13% больных, получавших лечение в течение 72 недель. В группе больных, получавших лечение в течение 48 недель, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене препарата Пегасис в 6%, а отмене рибавирина - в 7%. Аналогично, у пациентов с циррозом частота отмены терапии препаратом Пегасис и рибавирином была выше в группе больных, получавших лечение в течение 72 недель (13% и 15%), чем в группе больных, получавших лечение в течение 48 недель (6% и 6%). В исследование не включались, пациенты с отменой ранее проводимой терапии (пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) по причине гематологической токсичности.

В другое 48-недельное клиническое исследование были включены пациенты с выраженным фиброзом или циррозом (от 3 до 6 баллов по шкале Ishak), ранее не ответившие на терапию и имевшие исходное число тромбоцитов 50 000 клеток/мкл. В первые 20 недель исследования наблюдались следующие лабораторные отклонения со стороны гематологических показателей: анемия (гемоглобин менее 10 г/дл у 26% пациентов); нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 750 клеток/мкл у 30% пациентов); тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 50 000 клеток/мкл у 13% пациентов).

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Профиль безопасности препарата Пегасис (монотерапия или комбинация с рибавирином) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС сходен с таковым у пациентов с ХГС. К другим нежелательным явлениям, встречавшимся у ≥1% - ≤2% пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС при лечении препаратом Пегасис/рибавирином, относятся: гиперлактацидемия/лактацидоз, грипп, пневмония, эмоциональная лабильность, апатия, звон в ушах, боли в горле и гортани, хейлит, приобретенная липодистрофия и хроматурия.

Терапия препаратом Пегасис ассоциировалась со снижением абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в первые 4 недели лечения без изменения их процентного содержания. Количество CD4+ лимфоцитов возвращалось к исходному при снижении дозы или после отмены терапии. Назначение препарата Пегасис не влияло отрицательно на показатель вирусной нагрузки ВИЧ во время терапии и в период наблюдения после окончания терапии.

Данные по применению у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл ограничены.

Побочные реакции при монотерапии препаратом Пегасис хронического гепатита В и хронического гепатита С, а также при терапии препаратом Пегасис в комбинации с рибавирином хронического гепатита С

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), нечасто (≥1/1000; <1 /100), редко (≥1/10 000; <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Инфекции: часто - инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, кандидоз полости рта, простой герпес, грибковые и бактериальные инфекции; нечасто - пневмония, инфекции кожи; редко - эндокардит, наружный отит.

Доброкачественные и злокачественные новообразования: нечасто - новообразование печени.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатия; редко - панцитопения; очень редко - апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто - саркоидоз, тиреоидит; редко - анафилаксия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит; очень редко - идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто - гипотиреоз, гипертиреоз; нечасто - сахарный диабет; редко - диабетический кетоацидоз.

Метаболические нарушения: очень часто - анорексия; нечасто - дегидратация.

Психические нарушения: очень часто - депрессия*, беспокойство, бессонница*; часто - эмоциональные расстройства, изменения настроения, агрессивность, нервозность, снижение либидо; нечасто - суицидальные мысли, галлюцинации; редко - суицид, психические расстройства.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, головокружение*, нарушение концентрации внимания; часто - нарушения памяти, синкопальные состояния, слабость, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, нарушение вкусовых ощущений, ночные кошмары, сонливость; нечасто - периферическая невропатия; редко - кома, судороги, неврит лицевого нерва.

Со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения, боль в глазном яблоке, воспалительные заболевания глаз, ксерофтальмия; нечасто - кровоизлияние в сетчатку; редко - неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, поражения сосудов сетчатки, ретинопатия, язва роговицы; очень редко - потеря зрения.

Со стороны органа слуха: часто - вертиго, боль в ухе; нечасто - потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тахикардия, сердцебиение, периферические отеки; нечасто - артериальная гипертензия; редко - инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, перикардит, кардиомиопатия, кровоизлияние в головной мозг, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка, кашель; часто - одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, назофарингит, отек пазух, заложенность носа, ринит, боли в горле; нечасто - свистящее дыхание; редко - интерстициальный пневмонит (включая случаи с летальным исходом), эмболия легочной артерии.

Со стороны ЖКТ: очень часто - диарея*, тошнота*, боль в животе*; часто - рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвление слизистой полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, сухость слизистой полости рта; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение; редко - пептическая язва, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто - нарушение функции печени; редко - печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени.

Со стороны кожи и ее придатков: очень часто - алопеция, дерматит, зуд, сухость кожи; часто - сыпь, повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, экзема, кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, ночное потоотделение; очень редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгии, артралгии; часто - боли в спине, шее, костях, артрит, мышечная слабость, костно-мышечная боль, мышечные судороги; редко - миозит.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: часто - импотенция.

Со стороны организма в целом: очень часто - лихорадка, озноб*, боль*, астения, слабость, раздражительность*, реакции в месте инъекции*; часто - боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, заторможенность, приливы, жажда, снижение массы тела.

*Эти побочные реакции встречались часто (≥1/100; <1/10) у пациентов с хроническим гепатитом В, получавших монотерапию препаратом Пегасис.

Постмаркетинговые наблюдения

Со стороны нервной системы: ишемический инсульт (частота неизвестна).

Со стороны органа зрения: как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис зарегистрированы серьезные случаи отслойки сетчатки (частота неизвестна).

Со стороны костно-мышечной системы: рабдомиолиз (частота неизвестна).

Со стороны системы кроветворения: при применении препарата Пегасис в комбинации с рибавирином зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (очень редко).

Психические нарушения: при применении препарата Пегасис в комбинации с рибавирином зарегистрированы случаи возникновения гомицидальных идей (очень редко).

Как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином выявлены случаи отторжения печеночных и почечных трансплантатов.

Лабораторные показатели

Терапия препаратом Пегасис сопровождалась следующими изменениями лабораторных показателей: повышением активности АЛТ, гипербилирубинемией, электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипокальциемия,

гипофосфатемия), гипо- и гипергликемией, гипертриглицеридемией.

При монотерапии препаратом Пегасис и при комбинированной терапии с рибавирином у 2% пациентов наблюдалось повышение активности АЛТ, что приводило к уменьшению дозы или прекращению лечения.

Гематологические показатели: снижение гематологических показателей (лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения и снижение гемоглобина), которые улучшались при изменении дозы и возвращались к исходному уровню через 4-8 недель после прекращения терапии. У 24% пациентов, получавших Пегасис в дозе 180 мкг и рибавирин в дозе 1000-1200 мг в течение 48 недель, наблюдалась нейтропения средней степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов 0.749-0.5×10^9/л), а у 5% пациентов - тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <0.5×10^9/л).

Антитела к интерферону: у 1-5% пациентов, получавших Пегасис, отмечалось образование нейтрализующих антител к интерферону. Как и при терапии другими интерферонами, нейтрализующие антитела к интерферону чаще наблюдались при хроническом гепатите В. Однако корреляция между появлением антител и эффективностью лечения не выявлена.

Функция щитовидной железы: терапия препаратом Пегасис ассоциировалась с клинически значимыми изменениями лабораторных показателей функции щитовидной железы, что потребовало медицинского вмешательства. Частота возникновения (4.9%) этих изменений при терапии препаратом Пегасис и другими интерферонами одинакова.

Лабораторные показатели при ко-инфекции ВИЧ-ХГС. Несмотря на то, что явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС встречаются чаще, большинство из них корректируются изменением дозы и использованием факторов роста, и преждевременная отмена терапии требуется редко. Снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже 500 клеток/мкл наблюдалось у 13% и 11% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис и терапию препаратом Пегасис/рибавирином соответственно.

Снижение тромбоцитов ниже 50 000 клеток/мкл наблюдалось при монотерапии препаратом Пегасис у 10% пациентов, а при комбинированной терапии - у 8%. У 7% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис, и у 14% пациентов, получавших Пегасис/рибавирин, была зарегистрирована анемия (гемоглобин <10 г/дл).

Передозировка:

Описаны случаи передозировки препарата Пегасис при введении препарата в течение 2 дней подряд (без соблюдения недельного интервала) и при ежедневном введении на протяжении одной недели (суммарная доза 1260 мкг в неделю). Каких-либо необычных, серьезных и влияющих на лечение нежелательных явлений не отмечено.

В клинических исследованиях при раке почки и хроническом миелолейкозе препарат вводили в дозах до 540 мкг и 630 мкг в неделю. Признаками токсичности, ограничивающими дальнейшее применение в этих дозах, были слабость, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и тромбоцитопения, которые могут возникнуть и при лечении обычными интерферонами.

Специфический антидот отсутствует. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Категория С.

Влияние препарата Пегасис на фертильность не изучалось. При назначении пэгинтерферона альфа-2а, как и других интерферонов альфа, отмечено удлинение менструального цикла, со снижением и более поздним наступлением максимальных концентраций 17β-эстрадиола и прогестерона у животных. После отмены препарата наблюдалась нормализация менструального цикла.

Влияние пэгинтерферона альфа-2а на фертильность мужчин не изучалось. Однако введение интерферона альфа-2а в течение 5 месяцев не влияло на фертильность у животных.

Тератогенные эффекты препарата Пегасис не изучались. Применение интерферона альфа-2а приводило к достоверному увеличению числа спонтанных абортов у макак-резус. У потомства, рожденного в срок, никаких тератогенных эффектов не отмечалось. Однако при лечении препаратом Пегасис, как и другими интерферонами альфа, **женщинам детородного возраста** следует применять эффективные методы контрацепции.

Пегасис не следует назначать при беременности.

Неизвестно, выводится ли пэгинтерферон альфа-2а или его компоненты с грудным молоком. Для исключения нежелательного воздействия препарата Пегасис или рибавирина на ребенка во время кормления грудью следует прекратить либо грудное вскармливание, либо терапию с учетом потенциальных преимуществ терапии для матери.

Для комбинации с рибавирином: категория X.

В исследованиях на животных выявлены выраженные тератогенные эффекты рибавирина и способность вызывать смерть плода. Рибавирин противопоказан беременным и мужчинам, партнерши которых беременны.

Терапию рибавирином не следует назначать до получения отрицательного теста на беременность, проведенного непосредственно перед предполагаемым началом терапии. Женщины, способные к деторождению, или мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны быть проинформированы о тератогенных эффектах рибавирина и необходимости проведения эффективной контрацепции (не менее 2 способов) во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рибавирина).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования по изучению взаимодействия проводились только у взрослых. Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между препаратом Пегасис и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С и препаратом Пегасис и ламивудином у пациентов с хроническим гепатитом В.

Терапия препаратом Пегасис 180 мкг/неделю в течение 4 недель не влияла на фармакокинетический профиль толбутамида, мефенитоина, дебризохина и дапсона у здоровых мужчин добровольцев, что свидетельствует о том, что Пегасис in vivo не оказывает влияние на метаболическую активность изоферментов цитохрома Р450 2С9, 2С19, 2D6, 3А4.

Пегасис является умеренным ингибитором активности изофермента 1А2 цитохрома Р450, выявлено увеличение AUC теофиллина примерно на 25%. У больных, одновременно получающих теофиллин и Пегасис, необходимо контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке и проводить соответствующую коррекцию дозы теофиллина. Взаимодействие между теофиллином и препаратом Пегасис, по-видимому, достигают максимума более чем через 4 недели терапии препаратом Пегасис.

В фармакокинетическом исследовании у 24 пациентов с хроническим гепатитом С терапия препаратом Пегасис в дозе 180 мкг/нед. в течение 4 недель сопровождалась увеличением средних уровней метаболитов метадона (одновременная терапия метадоном в дозе от 30 мг до 150 мг; медиана дозы 95 мг) на 10-15%. Клиническое значение этого взаимодействия не определено. При данной комбинации рекомендуется тщательно контролировать симптомы интоксикации метадоном. В частности, у пациентов, получающих высокие дозы метадона, имеется риск удлинения интервала QT_c.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

В дополнительном 12-недельном фармакокинетическом исследовании у 47 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, целью которого было определить влияние рибавирина на внутриклеточное фосфорилирование некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (ламивудин и зидовудин или ставудин), очевидных доказательств межлекарственного взаимодействия не обнаружено. Однако из-за существенных колебаний значений, доверительные интервалы были достаточно широки. Одновременный прием НИОТ, очевидно, не влиял на экспозицию рибавирина в плазме.

Не рекомендуется комбинация диданозина и рибавирина. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) in vitro, что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической невропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактатемии/лактацидозу.

При применении зидовудина в комплексной терапии ВИЧ сообщалось об ухудшении анемии, связанной с рибавирином. Однако точный механизм этого явления еще подлежит определению. Из-за повышенного риска возникновения анемии одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется. Если комбинированная антиретровирусная терапия уже проводится, следует рассмотреть возможность замены зидовудина, особенно у пациентов, имевших в анамнезе анемию, вызванную зидовудином.

Комбинация телбивудина в дозе 600 мг/сут и препарата Пегасис в дозе 180 мкг 1 раз в неделю ассоциируется с повышенным риском развития периферической невропатии, механизм развития которой неизвестен. Нельзя исключить повышенный риск развития периферической невропатии и для других интерферонов (как стандартных, так и пегилированных). Кроме того, в настоящее время не установлена эффективность комбинации телбивудина и интерферонов альфа (пегилированных или стандартных).

При применении рибавирина в комбинации с азатиоприном возможно усиление миелотоксического действия азатиоприна. Рибавирин ингибирует инозинмонофосфат дегидрогеназу - фермент, участвующий в метаболизме азатиоприна. В свою очередь, подавление активности данного фермента приводит к повышению уровня 6-метилтиоинозинмонофосфата, что ассоциировано с риском миелотоксичности у пациентов, получающих азатиоприн.

Возможно назначение рибавирина в комбинации с азатиоприном, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск**.** В таких случаях необходимо проводить тщательный мониторинг состава крови на предмет развития миелотоксичности. При возникновении миелотоксичности комбинированную терапию следует отменить.

Фармацевтическая несовместимость

Запрещено смешивание препарата Пегасис с другими лекарственными средствами, поскольку исследования по совместимости отсутствуют.

Особые указания и меры предосторожности:

У некоторых пациентов, как во время лечения препаратом Пегасис, так в течение 6 месяцев после прекращения лечения, наблюдались тяжелые побочные реакции со стороны ЦНС: депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. При терапии интерферонами альфа наблюдались и другие побочные реакции со стороны ЦНС, в т.ч. агрессивное поведение, иногда направленное против других людей (например, гомицидальные идеи), спутанность сознания, нарушения психического статуса. Следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов (независимо от возраста) для выявления признаков или симптомов психических расстройств. Если такие симптомы возникают, то врач должен помнить о потенциальной серьезности этих нежелательных явлений и необходимости соответствующего лечения. Если симптомы психических расстройств сохраняются или ухудшаются или выявляется суицидальная настроенность, рекомендуется отменить терапию препаратом Пегасис и провести необходимое соответствующее лечение.

Если принято решение о необходимости лечения препаратом Пегасис пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями (в т.ч. в анамнезе), то терапию следует начинать только после проведения соответствующего обследования и лечения психического расстройства.

Если Пегасис будет применяться в комбинации с рибавирином, то врачу следует обязательно ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Всем пациентам перед включением в клинические исследования хронического гепатита С проводилась биопсия печени, однако в отдельных случаях (например, у пациентов с генотипом 2 или 3) лечение возможно и без гистологического подтверждения. Необходимо учитывать текущие клинические рекомендации для определения необходимости биопсии печени перед началом лечения.

У пациентов с нормальным уровнем активности АЛТ прогрессирование фиброза происходит обычно медленнее, чем у пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ. Это необходимо учитывать, наряду с другими факторами (генотип вируса гепатита С, внепеченочные проявления, риск передачи инфекции и т.п.), влияющими на принятие решения о целесообразности проведения лечения.

Лабораторные показатели до и во время лечения

До начала лечения препаратом Пегасис у всех пациентов рекомендуется провести стандартные общие клинические и биохимические анализы крови.

Инициация терапии возможна при следующих исходных показателях:

— число тромбоцитов ≥90 000 клеток/мкл;

— абсолютное число нейтрофилов ≥1500 клеток/мкл;

— компенсированная функция щитовидной железы (ТТГ и Т4 в пределах нормальных показателей);

— количество CD4+ лимфоцитов ≥200 клеток/мкл или CD4+ ≥100-<200 клеток/мкл, а РНК ВИЧ-1 <5000 копий/мл (ВИЧ-1 MonitorTest, v.5) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС.

Пегасис (в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином) следует применять с осторожностью при гемоглобине менее 12 г/дл.

После начала терапии общий клинический анализ крови необходимо повторить через 2 и 4 недели, а биохимический - через 4 недели; лабораторные анализы следует проводить периодически во время терапии.

В клинических исследованиях при лечении препаратом Пегасис снижалось как общее количество лейкоцитов, так и абсолютное число нейтрофилов, обычно со второй недели терапии. Прогрессирующее снижение абсолютного числа нейтрофилов через 8 недель терапии встречалось нечасто. Снижение абсолютного числа нейтрофилов было обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата, у большинства пациентов данный показатель нормализовался через 8 недель, и возвращался к исходному значению у всех пациентов примерно через 16 недель.

Терапия препаратом Пегасис связана со снижением числа тромбоцитов, которые возвращались к исходному уровню в течение периода наблюдения после лечения. В некоторых случаях может потребоваться изменение дозы.

В клинических исследованиях при комбинированном лечении препаратом Пегасис и рибавирином возникновение анемии (гемоглобин <10 г/дл) наблюдалось у 15% пациентов с хроническим гепатитом С. Частота возникновения анемии зависит от длительности курса терапии и дозы рибавирина. У женщин риск развития анемии выше.

Как и при применении других интерферонов следует с осторожностью назначать Пегасис в комбинации с другими

миелотоксичными препаратами.

В литературе описаны случаи возникновения панцитопении и супрессии костного мозга через 3-7 недель после начала применения рибавирина в комбинации с азатиоприном.

Миелотоксичность носила обратимый характер и исчезала в течение 4-6 недель после отмены противовирусной терапии ХГС и азатиоприна. После возобновления одного из видов лечения (противовирусная терапия или азатиоприн) подобный эффект в дальнейшем не развивался.

Необходимо взвесить потенциальный риск и пользу перед началом терапии у больных ХГС с неудачей ранее проводимой терапии и прервавших терапию в связи с гематологическими нежелательными явлениями, поскольку использование препарата Пегасис у таких пациентов недостаточно изучено.

Эндокринная система

При применении препарата Пегасис, как и других интерферонов альфа, наблюдались нарушения функции щитовидной железы или ухудшение ранее существовавших заболеваний щитовидной железы. Перед началом терапии препаратом Пегасис следует исследовать уровни ТТГ и Т4. Лечение препаратом Пегасис может быть начато или продолжено, если уровень ТТГ может поддерживаться в пределах нормальных значений медикаментозно. При возникновении клинических симптомов возможной дисфункции щитовидной железы, необходимо исследовать ТТГ во время терапии.

Как и при терапии другими интерферонами, при применении препарата Пегасис наблюдались гипогликемия, гипергликемия и сахарный диабет. У пациентов с указанными нарушениями, которые не поддаются адекватной коррекции, не следует начинать монотерапию препаратом Пегасис или комбинированную терапию препаратом Пегасис/рибавирином, а в случае развития подобных состояний во время лечения терапию следует прекратить.

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипертензия, суправентрикулярные аритмии, застойная сердечная недостаточность, боль в грудной клетке и инфаркт миокарда ассоциировались с терапией интерферонами альфа, включая Пегасис. Пациентам с сердечно-сосудистой патологией перед началом терапии рекомендуется сделать ЭКГ. В случае ухудшения сердечно-сосудистого статуса терапию следует прервать или отменить. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями анемия может привести к необходимости снизить дозу или прекратить прием рибавирина.

Нарушение функции печени

При развитии печеночной недостаточности Пегасис следует отменить. Так же как и при терапии другими интерферонами альфа увеличение активности АЛТ по сравнению с исходным значением наблюдалось во время терапии препаратом Пегасис, включая пациентов с вирусологическим ответом. При прогрессирующем или клинически значимом увеличении активности АЛТ, несмотря на снижение дозы, или, если это увеличение сопровождается повышением уровня прямого билирубина, терапию следует отменить.

В отличие от хронического гепатита С, при хроническом гепатите В обострение заболевания печени встречается нередко и сопровождается преходящим и потенциально значимым повышением активности АЛТ. В клинических исследованиях внезапное выраженное повышение активности АЛТ при терапии препаратом Пегасис у пациентов с ХГВ сопровождалось легкими изменениями других лабораторных показателей без признаков декомпенсации функции печени. В половине случаев внезапного повышения активности АЛТ, в 10 раз превышающего ВГН, доза препарата Пегасис была снижена или терапия была временно отменена до нормализации показателя, в то время как у второй половины пациентов терапию продолжали без изменений. Рекомендуется более часто контролировать функцию печени во всех случаях.

Реакции гиперчувствительности

При терапии интерфероном альфа редко наблюдаются серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия). В случаях развития подобных реакций терапию отменяют и немедленно назначают соответствующую медикаментозную терапию. Преходящая сыпь не требует отмены терапии.

Аутоиммунные заболевания

При лечении интерферонами альфа описано возникновение аутоантител и аутоиммунных заболеваний. В группе повышенного риска находятся пациенты с предрасположенностью к развитию аутоиммунных заболеваний. Пациенты с признаками или симптомами, сходными с признаками аутоиммунных заболеваний, должны проходить тщательное обследование и повторную оценку соотношения пользы и риска от продолжения терапии интерфероном.

Лихорадка и инфекции

Несмотря на то, что лихорадка может быть связана с гриппоподобным синдромом, часто возникающим при терапии интерфероном, необходимо исключить другие причины персистирующей лихорадки (в частности, серьезные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции), особенно у пациентов с нейтропенией. При приеме интерферонов альфа, включая Пегасис, сообщалось о серьезных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых). Следует немедленно назначить соответствующую специфическую терапию и отменить Пегасис.

Офтальмологические изменения

Как и при терапии другими интерферонами, при лечении препаратом Пегасис в редких случаях отмечалась ретинопатия, включая кровоизлияния в сетчатку, "ватные" экссудаты, отек диска зрительного нерва, неврит зрительного нерва и тромбоз артерий или вен сетчатки.

Всем пациентам перед назначением терапии необходимо провести офтальмологическое обследование для выявления патологии глазного дна. При появлении жалоб на ухудшение остроты зрения или сужение полей зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование. Пациентам с сопутствующими заболеваниями органа зрения (например, диабетическая или гипертоническая ретинопатия) необходимо проводить дополнительные осмотры во время терапии препаратом Пегасис. При возникновении или ухудшении офтальмологического заболевания терапию следует отменить.

Изменения со стороны органов дыхания

Как и при терапии интерферонами альфа, при лечении препаратом Пегасис наблюдались побочные реакции со стороны органов дыхания, включая одышку, легочные инфильтраты, пневмонию и пневмонит. При появлении персистирующих (стойких) инфильтратов или инфильтратов неясного генеза или при нарушении функции дыхания терапию следует отменить.

Изменения со стороны кожи

Применение интерферонов альфа ассоциировалось с обострением или индуцированием псориаза и саркоидоза. Больным псориазом Пегасис следует назначать с осторожностью, а при появлении или обострении заболевания рассмотреть вопрос об отмене терапии.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Перед началом лечения следует внимательно изучить возможные побочные эффекты антиретровирусных препаратов, которые пациент будет принимать совместно с препаратами для терапии ХГС. У пациентов, одновременно получавших ставудин и интерферон с или без рибавирина, частота возникновения панкреатита и/или лактацидоза составила 3%.

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), могут находиться в группе риска в отношении развития лактацидоза. Поэтому требуется осторожность при добавлении препарата Пегасис и рибавирина к ВААРТ.

У пациентов с ко-инфекцией и выраженным циррозом, получающих ВААРТ, при комбинированной терапии рибавирином и интерферонами, включая Пегасис, повышен риск развития фатальной печеночной недостаточности. Исходные показатели, которые могут быть связаны с печеночной декомпенсацией у пациентов с ко-инфекцией и циррозом, включают: повышенное содержание сывороточного билирубина, снижение гемоглобина, повышенная ЩФ или пониженный уровень тромбоцитов, и лечение диданозином.

Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения анемии.

Необходим тщательный мониторинг на предмет выявления признаков и симптомов печеночной декомпенсации (включая асцит, энцефалопатию, кровотечение из варикозно-расширенных вен, нарушение синтетической функции печени; показатель ≥7 баллов по шкале Чайлд-Пью) у пациентов с ко-инфекцией. Показатель по шкале Чайлд-Пью не всегда достоверно отражает наличие печеночной декомпенсации и может изменяться под влиянием таких факторов, как непрямая гипербилирубинемия, гипоальбуминемия вследствие медикаментозной терапии. При развитии печеночной декомпенсации терапию препаратом Пегасис следует немедленно отменить.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Пегасис пациентам с низким уровнем CD4+ лимфоцитов. Из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности применения препарата Пегасис у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

Стоматологические изменения

У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Пегасис и рибавирином, наблюдалась патология зубов и пародонта, которая может привести к потере зубов. Кроме того, длительный курс лечения препаратом Пегасис и рибавирином может вызывать сухость полости рта, разрушающе воздействующую на зубы и слизистую оболочку ротовой полости. Пациенты должны тщательно чистить зубы дважды в день и регулярно проходить обследование у стоматолога. У некоторых пациентов может возникать рвота, после которой рекомендуется тщательно полоскать рот.

Применение пэгинтерферона в качестве длительной поддерживающей терапии (использование вне зарегистрированных показаний)

В рандомизированном, контролируемом исследовании (HALT-C) у пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом различной стадии, не ответивших на предшествующую терапию, при монотерапии препаратом Пегасис в дозе 90 мкг в неделю в течение 3.5 лет не отмечалось значимого сокращения скорости прогрессирования фиброза или связанных с ним клинических явлений.

Использование в педиатрии

У детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет, получавших препарат Пегасис в комбинации с рибавирином, после 48 недель терапии наблюдалась задержка роста и замедление прироста массы тела. Через 2 года после завершения лечения снижения процентиля для массы тела на 15 и более процентилей по сравнению с исходными значениями наблюдалось у 16% детей, а снижение процентиля для роста на 15 и более процентилей - у 11% детей.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Пегасис оказывает слабое или небольшое влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами. При возникновении головокружения, сонливости, спутанности сознания и слабости, следует отказаться от вождения транспортного средства или работы с машинами и механизмами.

При нарушениях функции почек

При терминальной стадии *почечной недостаточности* рекомендуется снижение дозы Пегасиса до 135 мкг у пациентов, получающих сеансы гемодиализа. Независимо от начальной дозы и степени тяжести почечной недостаточности таких пациентов необходимо тщательно наблюдать и снижать дозу в случае возникновения побочных реакций.

При нарушениях функции печени

При *декомпенсированном нарушении функции печени* применение Пегасиса не изучалось.

Пациентам с циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется.

При прогрессирующем повышении АЛТ по сравнению с показателями до лечения, дозу Пегасиса следует вначале уменьшить до 135 мкг. Если активность АЛТ несмотря на снижение дозы продолжает увеличиваться, или сопровождается повышением концентрации билирубина, или признаками декомпенсации печеночного процесса, препарат следует отменить.

У пациентов с хроническим гепатитом В возможно преходящее увеличение уровня АЛТ, иногда превышающее верхнюю границу нормы в 10 раз и которое может свидетельствовать об иммунном клиренсе. Продолжение терапии требует более частого контроля уровня АЛТ. При снижении дозы или временной отмене Пегасиса терапия может быть продолжена или возобновлена после нормализации активности АЛТ.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** коррекция рекомендуемой дозы (180 мкг 1 раз/ нед.) не требуется.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены. Раствор Пегасиса для п/к введения содержит бензиловый спирт, способный вызывать у новорожденных и детей до 3 лет неврологические и другие осложнения, иногда фатальные.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности - 3 года (шприц-тюбики), 2 года (автоинжектор ПроКлик). Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Транспортирование осуществляют в защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С, не замораживая.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Pegasis