

# ІНСТРУКЦІЯ

## про застосування медичного імунобіологічного препарату

### ПЕГАСІС/PEGASYS<sup>®</sup>

### ПЕГ-інтерферон альфа-2а

#### **Склад:**

*діюча речовина:* peginterferon $\alpha$ 2a.

1 попередньо наповнений шприц або попередньо наповнена ручка (0,5 мл розчину для ін'єкцій) містить 135 мкг або 180 мкг пегінтерферону альфа-2а

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; спирт бензиловий; натрію ацетат, тригідрат; полісорбат 80; кислота оцтова льодяна; кислота оцтова, 10% розчин до рН 6,0; натрію ацетат, 10% розчин до рН 6,0; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* пегільований інтерферон альфа-2а (Пегасіс) являє собою кон'югат ПЕГ (біс-монометоксиполіетиленгліколю) з інтерфероном альфа-2а. Інтерферон альфа-2а виробляється біосинтетичним методом за технологією рекомбінантної ДНК і є похідним продуктом клонованого гену людського лейкоцитарного інтерферону, введеного і експресованого в клітинах *E. coli*. Інтерферон альфа-2а кон'югований з біс-монометоксиполіетиленгліколем із ступенем заміщення одного моля полімеру одним молем протеїну. Препарат являє собою прозорий розчин від безбарвного до світло-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори, інтерферони, пегінтерферон альфа-2а.

Код АТХ. L03A B11.

#### **Імунологічні і біологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Пегільований інтерферон альфа-2а (Пегасіс) являє собою кон'югат ПЕГ (біс-монометоксиполіетиленгліколю) з інтерфероном альфа-2а. *In vitro* Пегасіс має противірусну та антипроліферативну дію, що є характерним для інтерферону альфа-2а. Інтерферон альфа-2а кон'югований з біс-монометоксиполіетиленгліколем із ступенем заміщення одного моля полімеру одним молем протеїну. Середня молекулярна маса сполуки становить приблизно 60 000, близько 20 000 припадає на білкову складову.

*Фармакодинамічні ефекти.* У пацієнтів з вірусним гепатитом С зниження рівня РНК вірусу гепатиту С (ВГС) при відповіді на терапію препаратом Пегасіс 180 мкг відбувається у дві фази. Перша фаза відмічається через 24-36 годин після першої ін'єкції препарату, друга фаза відбувається протягом наступних 4-16 тижнів у пацієнтів із стійкою вірусологічною відповіддю.

Рибавірин не здійснює значного впливу на кінетику вірусу протягом перших 4-6 тижнів у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію рибавірином і пегільованим інтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після однократного підшкірного введення 180 мкг препарату Пегасіс здоровим особам препарат визначається в сироватці крові через 3-6 годин. Через 24 години концентрація в сироватці крові досягає 80 % від максимальної. Всмоктування пегінтерферону альфа-2а тривале, максимальні концентрації у сироватці крові відзначаються через 72-96 годин після введення препарату. Абсолютна біодоступність пегінтерферону альфа-2а становить 84 %, і аналогічна такій біодоступності інтерферону альфа-2а.

*Розподіл.* Пегінтерферон альфа-2а виявляється переважно в крові і позаклітинній рідині. Об'єм розподілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) після внутрішньовенного введення становить 6-14 л. По даним мас-спектрометрії, розподіл по тканинам і ауторадіолюмінографії, які отримані в дослідженнях на щурах, пегінтерферон альфа-2а виявляється у високих концентраціях в крові і також в печінці, нирках і кістковому мозку.

*Метаболізм.* Особливості метаболізму препарату Пегасіс охарактеризовані не повністю. Однак дослідження на щурах свідчать, що препарат з радіоізотопною міткою виводиться переважно нирками.

**Виведення.** Системний кліренс пегінтерферону альфа-2а у людини у 100 разів нижчий, ніж аналогічний показник для інтерферону альфа-2а. Після внутрішньовенного введення термінальний період напіввиведення у здорових добровольців становить близько 60-80 годин у порівнянні зі стандартним інтерфероном – 3-4 години. Після підшкірного введення термінальний період напіввиведення становить близько 160 годин (від 84 до 353 годин). Термінальний період напіввиведення може відображати не лише фазу виведення сполуки, але також і стійку абсорбцію Пегасису.

**Лінійність/нелінійність.** При введенні препарату Пегасис 1 раз на тиждень спостерігається дозозалежне збільшення системного впливу у здорових добровольців і у пацієнтів з хронічним гепатитом В або С. У хворих хронічним гепатитом В або С через 6-8 тижнів терапії пегінтерфероном альфа-2а один раз на тиждень досягається рівноважна концентрація, яка в 2-3 рази вища, ніж після однократного введення. Після 8-го тижня лікування при введенні препарату один раз на тиждень подальшої кумуляції не відбувається. Через 48 тижнів терапії співвідношення пікової і кінцевої концентрації становить 1,5-2,0. Концентрації препарату Пегасис у сироватці підтримуються протягом тижня (168 годин) після введення.

### ***Фармакокінетика в особливих групах хворих***

#### ***Хворі з порушенням функції нирок***

Порушення функції нирок асоціюється з незначним зниженням кліренсу і збільшенням періоду напіввиведення. У пацієнтів (n=3) з кліренсом креатиніну 20-40 мл/хв. відмічається зниження кліренсу пегінтерферону альфа-2а на 25% у порівнянні з пацієнтами без порушення функції нирок. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які отримують сеанси гемодіалізу, відмічається зниження кліренсу пегінтерферону альфа-2а на 25-45%, і експозиція препарату в дозі 135 мкг подібна до експозиції, відзначеної у пацієнтів з нормальною нирковою функцією у дозі 180 мкг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### ***Стать***

Фармакокінетичні показники препарату Пегасис у здорових пацієнтів жіночої і чоловічої статі після одноразової підшкірної ін'єкції були порівняними.

#### ***Діти***

У популяційному фармакокінетичному дослідженні 14 дітей віком від 2 до 8 років із хронічним гепатитом С отримували монотерапію препаратом Пегасис у дозі: 180 мкг x площа поверхні тіла/1,73 м<sup>2</sup>. Фармакокінетична модель, розроблена на основі результатів цього дослідження, показала лінійний вплив площі поверхні тіла на виражений кліренс препарату у дітей з вивченим віковим діапазоном. Тому чим менша площа поверхні тіла – тим менший кліренс препарату і вища результуюча експозиція. Середня прогнозована експозиція (AUC) під час інтервалів між дозуваннями на 25-70% вища порівняно із спостережуваними дорослими, які отримують фіксовану дозу – 180 мкг.

#### ***Хворі літнього та похилого віку***

У пацієнтів старше 62 років всмоктування препарату Пегасис після одноразової підшкірної ін'єкції 180 мкг було сповільненим (однак стійким) у порівнянні з молодими здоровими добровольцями (t<sub>max</sub> 115 годин у порівнянні з 82 годинами). Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) дещо збільшується у пацієнтів старше 62 років (1663 у порівнянні з 1295 нг x год/мл), однак максимальні концентрації у пацієнтів молодше і старше за 62 роки були однакові (9,1 і 10,3 нг/мл, відповідно). З урахуванням даних щодо експозиції, фармакодинамічної відповіді і переносимості, зниження початкової дози препарату у таких пацієнтів не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### ***Хворі з порушенням функції печінки***

Фармакокінетика препарату Пегасис у здорових осіб і хворих на гепатит С або В була схожою. У хворих з цирозом (клас А за шкалою Чайлд-Пью) фармакокінетичні характеристики такі ж, як у хворих без цирозу.

#### ***Місце ін'єкції***

Підшкірне введення препарату Пегасис повинне бути обмежене областю передньої черевної стінки та стегон, оскільки ступінь всмоктування, на основі AUC, була на 20-30% вищою при ін'єкції саме в ці області. Концентрація препарату була нижча в дослідженнях, в яких Пегасис вводили підшкірно в область плеча.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### ***Хронічний гепатит С***

### Дорослі пацієнти

Пегасис у комбінації з іншими лікарськими засобами показаний для лікування хронічного гепатиту С із компенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Імунологічні і біологічні властивості»).

Щодо специфічної активності до генотипу вірусу гепатиту С див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Імунологічні і біологічні властивості».

### Діти віком від 5 років

Лікування хронічного гепатиту С у комбінації з рибавірином у раніше нелікованих дітей і підлітків віком від 5 років із позитивним аналізом сироватки на РНК вірусу гепатиту С (ВГС).

При вирішенні питання про лікування у дитячому віці слід врахувати пригнічення росту, індуковане комбінованою терапією. Невідомо, чи пригнічення росту є зворотнім. Рішення про призначення лікування слід приймати на індивідуальній основі (див. розділ «Особливості застосування»).

### Хронічний гепатит В

Лікування хронічного гепатиту HBeAg-позитивного і HBeAg-негативного у дорослих пацієнтів з компенсованим ураженням печінки і ознаками вірусної реплікації, підвищеним рівнем АЛТ і гістологічно підтвердженим запаленням печінки та/або фіброзом (див. розділи «Особливості застосування» та «Імунологічні і біологічні властивості»).

### **Спосіб застосування та дози.**

*Розчин для ін'єкції призначено тільки для разового застосування. Перед застосуванням розчин слід перевіряти візуально на наявність часток та зміну кольору.*

*При лікуванні в домашніх умовах пацієнтів слід проінформувати про порядок утилізації та застерегти про заборону повторного використання одноразових шприців та голки.*

Лікування препаратом Пегасис повинне проводитися під спостереженням кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом В і С.

У випадку застосування препарату Пегасис у комбінації з іншими лікарськими засобами, також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препаратів, які застосовуються у комбінації з препаратом Пегасис.

Монотерапія гепатиту С препаратом Пегасис показана лише у випадках протипоказань до застосування інших лікарських засобів.

### Дози та тривалість лікування

#### Хронічний гепатит В (ХГВ) у дорослих пацієнтів

При HBeAg-позитивному і HBeAg-негативному хронічному гепатиті В рекомендована доза препарату Пегасис становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, в область передньої черевної стінки чи стегна, протягом 48 тижнів.

—

#### Хронічний гепатит С (ХГС) – раніше неліковані пацієнти

При монотерапії або комбінованій терапії з рибавірином рекомендована доза препарату Пегасис становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, в область передньої черевної стінки чи стегна.

Дози рибавірину, що застосовуються у комбінації з препаратом Пегасис наведені у таблиці 1. Застосовувати рибавірин рекомендовано під час їжі.

#### Тривалість лікування – двохкомпонентна терапія препаратом Пегасис і рибавірином

Тривалість комбінованої терапії ХГС з рибавірином залежить від генотипу вірусу.

Тривалість терапії пацієнтів з генотипом 1, у яких на 4 тижні лікування визначається РНК вірусу гепатиту С (РНК ВГС), має становити 48 тижнів, незалежно від початкового вірусного навантаження.

Тривалість терапії протягом 24 тижнів можна розглядати у пацієнтів:

- з генотипом 1 і початковим низьким вірусним навантаженням ( $\leq 800\,000$  МО/мл);
- з генотипом 4, у яких на 4 тижні результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним на 24 тижні.

Однак, в цілому тривалість лікування протягом 24 тижнів може асоціюватися з високим ризиком рецидиву у порівнянні з тривалістю лікування 48 тижнів (див розділ «Імунологічні і біологічні властивості») У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість

комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу, ще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 1 і високим початковим вірусним навантаженням (>800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним через 24 тижні лікування, оскільки обмежені дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді. У пацієнтів з 2 та 3 генотипом, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВГС незалежно від початкового рівня вірусного навантаження, тривалість лікування має становити 24 тижні. Можливе скорочення терапії до 16 тижнів в окремих групах пацієнтів з генотипом 2 або 3 з низьким початковим вірусним навантаженням ( $\leq 800\,000$  МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним через 16 тижнів. Загалом, у випадку 16-тижневого курсу вірогідність відповіді на лікування може бути меншою, а ризик рецидиву більшим, ніж у випадку 24-тижневої терапії (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). У таких пацієнтів переносимість комбінованої терапії і наявність додаткових клінічних чи прогностичних факторів, таких як ступінь фіброзу, повинні бути врахованими при вирішенні питання відхилення від стандартної 24-тижневої тривалості лікування. З ще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 2 або 3 і високим початковим вірусним навантаженням (>800 000 МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний, оскільки обмежені дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді (див. таблицю 1).

Клінічні дані по пацієнтам з генотипом 5 і 6 обмежені, рекомендується комбінована терапія препаратом Пегасіс і рибавірином (1000-1200 мг/добу) протягом 48 тижнів.

**Таблиця 1.** Рекомендації щодо дозування препарату Пегасіс і рибавірину

Генотип	Доза препарату Пегасіс	Добова доза рибавірину	Тривалість лікування
Генотип 1, низьке вірусне навантаження зі ШВВ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг  □75 кг = 1200 мг	24 тижні чи 48 тижнів
Генотип 1, високе вірусне навантаження зі ШВВ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг  □75 кг = 1200 мг	48 тижнів

Генотип 4 зі ШВВ*	180 мкг		24 тижні чи 48 тижнів
Генотип 1 або 4 без ШВВ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг	48 тижнів
		□75 кг = 1200 мг	
Генотип 2 або 3 без ШВВ**	180 мкг	800 мг	24 тижні
Генотип 2 або 3, низьке вірусне навантаження зі ШВВ**	180 мкг	800 мг <sup>а</sup>	16 тижнів <sup>а</sup> чи 24 тижні
Генотип 2 або 3, високе вірусне навантаження зі ШВВ	180 мкг	800 мг	24 тижні

\* Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) – відсутність РНК ВГС при визначенні через 4 тижні і через 24 тижні лікування.

\*\* Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) – негативна РНК ВГС при визначенні через 4 тижні.

Низьке вірусне навантаження –  $\leq 800\,000$  МО/мл. Високе вірусне навантаження –  $> 800\,000$  МО/мл.

<sup>а</sup> На даний час невідомо, чи вища доза рибавіріну (наприклад 1000/1200 мг/добу залежно від маси тіла) забезпечує більшу частотустійкої вірусологічної відповіді, ніж доза 800 мг/добу при скороченні тривалості лікування до 16 тижнів.

Остаточний клінічний ефект скорочення початкового курсу лікування до 16 тижнів замість 24 тижнів невідомий, враховуючи потребу у повторному лікуванні пацієнтів, які не відповіли на лікування, та пацієнтів із рецидивом.

Рекомендована тривалість монотерапії препаратом Пегасіс становить 48 тижнів.

Хронічний гепатит С – дорослі пацієнти, які мали досвід лікування

Рекомендована доза препарату Пегасісв комбінації з рибавірином становить 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Доза рибавіріну становить 1000 мг/добу при масі тіла  $< 75$  кг і 1200 мг/добу при масі тіла  $\geq 75$  кг, незалежно від генотипу. При виявленні вірусу на 12 тижні лікування терапію слід припинити.

Рекомендована загальна тривалість лікування становить 48 тижнів. При вирішенні питання про лікування пацієнтів з генотипом 1, які не відповіли на попереднє лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, рекомендована загальна тривалість терапії має становити 72 тижні (див розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Ко-інфекція ВІЛ-ВГС у дорослих пацієнтів

Рекомендована доза препарату Пегасис становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно як монотерапія або в комбінації з рибавірином протягом 48 тижнів. Доза рибавірину у пацієнтів з генотипом 1 становить 1000 мг/добу при масі тіла <math>< 75\text{ кг}</math> і 1200 мг/добу при масі тіла  $\geq 75\text{ кг}$ . Доза рибавірину у пацієнтів, інфікованих іншими генотипами, крім генотипу 1, становить 800 мг/добу. Курс лікування тривалістю менше 48 тижнів належним чином не вивчався.

*Тривалість лікування препаратом Пегасис у комбінації з іншими лікарськими засобами*

Дивись інструкцію для медичного застосування на лікарські засоби, які застосовуються у комбінації з препаратом Пегасис.

*Прогнозованість ефективності лікування препаратом Пегасис і рибавірином у якості двохкомпонентної терапії у раніше нелікованих пацієнтів*

Рання вірусологічна відповідь (визначена як зниження вірусного навантаження на 2 log або коли рівні РНК вірусного гепатиту С не визначаються) на 12-му тижні терапії може служити як прогноз стійкої вірусологічної відповіді (див. таблицю 2).

**Таблиця 2.** Прогностичні значення вірусологічної відповіді на 12-му тижні комбінованої терапії у рекомендованому режимі.

Генотип	Негативний			Позитивний		
	Відсутність відповіді на 12-му тижні	Відсутність стійкої відповіді	Прогностичне значення	Відповідь на 12-му тижні	Стійка відповідь	Прогностичне значення
Генотип 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Генотип 2 і 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Негативне прогностичне значення стійкої відповіді у пацієнтів, які застосовували Пегасис у вигляді монотерапії, становило 98%.

Подібне негативне прогностичне значення відмічалось у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС, які застосовували Пегасис окремо або у комбінації з рибавірином (100% (130/130) або 98% (83/85), відповідно). Позитивні прогностичні значення 45% (50/110) та 70% (59/84) відзначалися у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1 та 2/3 із супутньою ВІЛ-інфекцією, які одержували комбіноване лікування.

*Прогнозованість відповіді та її відсутності при застосуванні двохкомпонентної терапії препаратом Пегасис і рибавірином у пацієнтів, які раніше отримували лікування*

У пацієнтів, які не відповіли на лікування, при повторному лікуванні протягом 48 або 72 тижнів було показано, що супресія вірусу на 12 тижні (рівень РНК ВГС неможливо визначити, тобто <math>< 50\text{ МО/мл}</math>) є прогностичним критерієм досягнення стійкої вірусологічної відповіді. Вірогідність не досягнення стійкої вірусологічної відповіді при тривалості лікування 48 або 72 тижні, у випадку відсутності вірусної супресії на тижні 12, становила 96% (363 з 380) та 96% (324 з 339) відповідно. Вірогідність досягнення стійкої вірусологічної відповіді при тривалості лікування 48 або 72 тижні, у випадку вірусної супресії на тижні 12, становила 35% (20 з 57) та 57% (57 зі 100) відповідно.

Корекція дози у дорослих пацієнтів з огляду на побічні реакції

*Загальні.* Якщо корекція дози потрібна через побічні клінічні і/або лабораторні реакції середнього і важкого ступеню, звичайно буває достатньо знизити дозу до 135 мкг. Однак у деяких випадках потрібно зменшувати дозу до 90 мкг або 45 мкг. Після зменшення вираженості побічних реакцій можна розглядати питання про збільшення дози, аж до початкової (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічна дія»).

*Гематологічні (див. також таблицю 3).* Зменшення дози рекомендовано при зниженні числа нейтрофілів менше 750 клітин у  $1\text{ мм}^3$ . У хворих з абсолютним числом нейтрофілів менше 500 клітин у  $1\text{ мм}^3$  лікування варто перервати, поки цей показник не перевищить 1000 клітин у  $1\text{ мм}^3$ . Застосування препарату Пегасис варто відновити у дозі 90 мкг, контролюючи число нейтрофілів. Рекомендації щодо зниження доз для педіатричних пацієнтів, базовані на рівнях абсолютного числа нейтрофілів, наведені в таблиці 7.

Зменшення дози до 90 мкг рекомендується при зниженні числа тромбоцитів менше 50000 клітин у  $1\text{ мм}^3$ .

У хворих з абсолютним числом тромбоцитів менше 25000 клітин у  $1\text{ мм}^3$  препарат потрібно відмінити.

Рекомендації по лікуванню анемії, яка виникла під час терапії у дорослих

1) Рекомендується зменшити дозу рибавірину до 600 мг/добу (200 мг вранці і 400 мг ввечері) в одній із наступних ситуацій:

- гемоглобін знижується дорівня менше 10 г/дл, але залишається  $\geq 8,5$  г/дл у пацієнтів без значної серцево-судинної патології;
- гемоглобін знижується на 2 г/дл або більше протягом будь-яких 4 тижнів терапії у пацієнтів із стабільним серцево-судинним захворюванням.

Не рекомендується збільшувати дозу рибавірину до першопочаткової.

2) Прийом рибавірину необхідно припинити в одній з наступних ситуацій:

- гемоглобін знижується дорівня менше 8,5 г/дл у пацієнтів без значної серцево-судинної патології;
- рівень гемоглобіну залишається менше 12 г/дл через 4 тижні, незважаючи на зменшення дози, у пацієнтів із стабільним серцево-судинним захворюванням.

Після нормалізації рівня гемоглобіну можливе поновлення прийому рибавірину у дозі 600 мг/добу з подальшим підвищенням до 800 мг/добу на розсуд лікаря. Не рекомендується збільшувати дозу рибавірину до першопочаткової.

При непереносимості рибавірину слід продовжити монотерапію препаратом Пегасіс.

**Таблиця 3.** Корекція дози при виникненні побічних реакцій (додаткову інформацію див. вище у тексті)

	Зниження дози рибавірину до 600 мг	Призупинення прийому рибавірину	Зменшення дози препарату Пегасіс до 135 /90/45 мкг	Призупинення прийому препарату Пегасіс	Відміна комбінованого лікування
Абсолютне число нейтрофілів			$<750/\text{мм}^3$	$<500/\text{мм}^3$	
Число тромбоцитів			$<50\ 000/\text{мм}^3$ $>25\ 000/\text{мм}^3$		$<25\ 000/\text{мм}^3$
Гемоглобін (серцево-судинні хвороби відсутні)	$< 10$ г/дл та $\geq 8,5$ г/дл	$<8,5$ г/дл			
Гемоглобін (стабільний перебіг серцево-судинної хвороби)	Зниження на $\geq 2$ г/дл протягом будь-яких 4 тижнів	$<12$ г/дл незважаючи на 4 тижні застосування зменшеної дози			

*Порушення функції печінки.* У хворих на хронічний гепатит С відзначаються часті коливання порушень функціональних печінкових проб. Під час терапії препаратом Пегасіс спостерігається підвищення активності АЛТ вище показника до лікування, у тому числі і у пацієнтів з вірусологічною відповіддю. В клінічних дослідженнях у 8 з 451 пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували комбіновану терапію, спостерігалось ізольоване підвищення активності АЛТ (яке перевищувало верхню межу норми у  $\geq 10$  разів; або яке перевищувало початковий рівень у  $\geq 2$  рази у пацієнтів з початковим рівнем активності АЛТ в 10 разів вище верхньої межі норми), яке зникло без зміни дози. При прогресуючому підвищенні АЛТ у пацієнтів з вірусним гепатитом С, у порівнянні з показниками до лікування, дозу препарату Пегасіс потрібно спочатку зменшити до 135 мкг. Якщо активність АЛТ продовжує збільшуватися, незважаючи на зниження дози, або супроводжується підвищенням концентрації білірубину або ознаками печінкової декомпенсації, препарат варто відмінити (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендації щодо зниження доз для педіатричних пацієнтів, базовані на рівнях АЛТ, наведені в таблиці 7.

У пацієнтів з хронічним гепатитом В можливе транзиторне підвищення рівня АЛТ, що іноді перевищує

верхню межу норми у 10 разів і може свідчити про імунний кліренс. Лікування зазвичай не слід починати, якщо активність АЛТ перевищує верхню межу норми більше, ніж у 10 разів. При продовженні терапії необхідний частіший контроль функції печінки під час підвищення рівня АЛТ. При зниженні дози або тимчасовій відміні препарату Пегасис терапія може бути продовжена або відновлена після нормалізації активності АЛТ (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи хворих

*Літній вік.* У хворих літнього віку корекція рекомендованої дози 180 мкг один раз на тиждень не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Ниркова недостатність.* У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності розпочинати лікування препаратом Пегасис слід з дози 135 мкг (див. розділ «Фармакокінетика»). Незалежно від початкової дози і ступеню тяжкості ниркової недостатності таких пацієнтів необхідно ретельно спостерігати і знижувати дозу у випадку виникнення побічних реакцій.

*Печінкова недостатність.* У хворих з компенсованим цирозом печінки (клас А по Чайлд-П'ю) Пегасис ефективний та безпечний. У хворих з декомпенсованим цирозом печінки (клас В/С по Чайлд-П'ю або кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу) застосування препарату Пегасис не оцінювалось (див. розділ «Протипоказання»).

За шкалою Чайлда-П'ю пацієнтів поділяють на класи А, В та С або групи «легких», «помірних» та «важких» порушень, що відповідає 5-6, 7-9 та 10-15 балам відповідно.

Модифікована оцінка

Показник	Ступінь порушення	Бал
Енцефалопатія	Відсутня	1
	Ступінь 1-2-й	2
	Ступінь 3-4*-й	3
Асцит	Відсутній	1
	Слабкий	2
	Помірний	3
Білірубін сироватки (мг/дл)  (в одиницях СІ = мкмоль/л)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Альбумін сироватки (г/дл)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

\*Градація за Треєм, Бернсом та Сандерсом (Трей, Бернс та Саундерс 1966)

*Діти.* Застосування препарату Пегасис новонародженим та дітям віком до 3 років протипоказане, оскільки препарат містить бензиловий спирт (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Дітям та підліткам віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С і площею поверхні тіла (ППТ) більше 0,7



м<sup>2</sup> рекомендована доза препарату Пегасис і рибавіріну вказана у таблицях 4 і 5. Дітям рекомендується застосовувати препарат Пегасис у попередньо наповнених шприцах. Застосування препарату Пегасис у попередньо наповнених ручках не дозволяє виконати відповідну корекцію дози у дітей. Пацієнтам, лікування яких розпочинається до дати їхнього 18-ліття, слід застосовувати дитячу дозу до завершення лікування.

Пегасис не слід застосовувати дітям, які мають площу поверхні тіла менше 0,71, оскільки на даний час немає даних щодо вказаної категорії дітей.

Для розрахунку площі поверхні тіла рекомендується застосовувати рівняння Мостеллера:

#### *Тривалість лікування*

Тривалість лікування препаратом Пегасис у комбінації з рибавірином у дітей з хронічним гепатитом С залежить від генотипу вірусу. Тривалість лікування у пацієнтів, інфікованих 2-м або 3-м генотипом, має становити 24 тижні, у пацієнтів, інфікованих іншими генотипами – 48 тижнів.

У пацієнтів, у яких виявляється РНК ВГС, незважаючи на початкові 24 тижні лікування, терапію слід припинити, оскільки малоймовірно, що у цих пацієнтів буде отримана стійка вірусологічна відповідь при продовженні лікування.

**Таблиця 4.** Рекомендації щодо дозування препарату Пегасис у дітей віком від 5 до 17 років

Площа поверхні тіла (м <sup>2</sup> )	Тижнева доза (мкг)
0,71-0,74	65
0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
>1,51	180

Дітям і підліткам віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С рекомендована доза рибавіріну розраховується залежно від маси тіла, при цьому цільова доза становить 15 мг/кг на добу, розділена у 2 прийоми. Дітям і підліткам з масою тіла 23 кг або вище схема дозування із застосуванням рибавіріну в дозі 200 мг у таблетках зазначена у таблиці 5. Пацієнтам і медичним працівникам не слід розламувати таблетки дозуванням по 200 мг.

**Таблиця 5.** Рекомендації щодо дозування рибавіріну у дітей віком від 5 до 17 років

Маса тіла, кг (фунтах)	Добова доза рибавіріну (приблизно 15 мг/кг/добу)	Кількість таблеток рибавіріну
23-33 (51-73)	400 мг/добу	1 x 200 мг таблетки до 12:00 1 x 200 мг таблетки після 12:00
34-46 (75-101)	600 мг/добу	1 x 200 мг таблетки до 12:00 2 x 200 мг таблетки після 12:00
47-59 (103-131)	800 мг/добу	2 x 200 мг таблетки до 12:00 2 x 200 мг таблетки після 12:00
60-74 (132-163)	1000 мг/добу	2 x 200 мг таблетки до 12:00 3 x 200 мг таблетки після 12:00
≥75 (>165)	1200 мг/добу	3 x 200 мг таблетки до 12:00 3 x 200 мг таблетки після 12:00

#### *Корекція дози з огляду на небажані реакції у дітей*

У дітей залежно від проявів токсичності (див. таблицю 6) існує 3 рівні модифікації дози до призупинення або відміни лікування.

**Таблиця 6.** Рекомендації щодо корекції дози препарату Пегасис у дітей

Початкова доза (мкг)	1-й рівень зниження (мкг)	2-й рівень зниження (мкг)	3-й рівень зниження (мкг)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

При розвитку токсичних явищ, які можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Пегасіс або рибавіріну, може бути знижена доза одного або двох препаратів. Крім того, лікування рибавірином або комбіноване лікування препаратом Пегасіс плюс рибавірін може бути відмінено. Важливо пам'ятати, що рибавірін ніколи не можна застосовувати у режимі монотерапії. Рекомендації щодо модифікації дози у зв'язку з токсичними явищами, які асоціюються із застосуванням препарату Пегасіс, і є специфічними для дітей, вказані у таблиці 7. Якщо не вказано інакше, при виникненні токсичних явищ слід дотримуватися рекомендацій, наведених для дорослих.

**Таблиця 7.** Рекомендації щодо корекції дози через токсичні явища у дітей

Токсичні явища	Корекція дози препарату Пегасіс
Нейтропенія	<p>750-999 клітин/мм<sup>3</sup>: 1-2-й тиждень – негайна корекція 1-го рівня; 3-48-й тиждень: корекція не проводиться.</p> <p>500-749 клітин/мм<sup>3</sup>: 1-2-й тиждень – припинення введення препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів &gt;750 клітин/мм<sup>3</sup>, після чого відновлення дози з корекцією 1-го рівня; щотижнева перевірка абсолютної кількості нейтрофілів протягом наступних трьох тижнів з метою підтвердження того, що їх кількість становить &gt;750 клітин/мм<sup>3</sup>; 3-48-й тиждень – негайна корекція 1-го рівня.</p> <p>250-499 клітин/мм<sup>3</sup>: 1-2-й тиждень – припинення введення препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів &gt;750 клітин/мм<sup>3</sup>, після чого відновлення дози з корекцією 2-го рівня; 3-48-й тиждень – припинення введення препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів &gt;750 клітин/мм<sup>3</sup>, після чого відновлення дози з корекцією 1-го рівня.</p> <p>&lt;250 клітин/мм<sup>3</sup>: (або фебрильна нейтропенія) – припинити лікування.</p>
Підвищення рівня АЛТ	<p>Стійке або подальше підвищення <math>\geq 5</math> але &lt; 10 верхньої межі норми (ВМН), зниження дози з корекцією 1-го рівня і щотижневий моніторинг рівня АЛТ з метою підтвердження того, що рівень АЛТ стабілізувався або знижується. Для персистуючих значень АЛТ <math>\geq 10</math> ВМН – лікування слід припинити.</p>

У дітей при виникненні токсичних явищ, асоційованих із застосуванням рибавіріну, таких як анемія, яка розвинулася на тлі лікування, слід знижувати повну дозу рибавіріну (див. таблицю 8).

**Таблиця 8.** Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну у дітей.

Повна доза (приблизно 15 мг/кг/день)	Одноетапна модифікація дози (приблизно 7,5 мг/кг/день)	Кількість таблеток рибавіріну
400 мг/день	200 мг/день	1 x 200 мг таблетки до 12:00
600 мг/день	400 мг/день	1 x 200 мг таблетки до 12:00 1 x 200 мг таблетки після 12:00
800 мг/день	400 мг/день	1 x 200 мг таблетки до 12:00 1 x 200 мг таблетки після 12:00
1000 мг/день	600 мг/день	1 x 200 мг таблетки до 12:00 2 x 200 мг таблетки після 12:00
1200 мг/день	600 мг/день	1 x 200 мг таблетки до 12:00 2 x 200 мг таблетки після 12:00

Існує обмежений досвід застосування препарату Пегасіс у лікуванні дітей з хронічним гепатитом С віком від 3 до 5 років та пацієнтів, у яких попередня терапія була неефективною. Немає даних щодо дітей з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ або з порушеннями функцій нирок.

Інструкція по застосуванню попередньо наповненої ручки

Попередньо наповнена ручка призначена лише для разового застосування і після цього підлягає утилізації.

**Не слід робити наступне:**

- намагатися відкрити або розібрати попередньо наповнену ручку;
- піддавати попередньо наповнену ручку впливу значної сили або ударам;
- вводити препарат через одяг, закриваючий шкіру;
- використовувати пошкоджену попередньо наповнену ручку;
- струшувати;
- знімати ковпачок до повної готовності до введення препарату;
- повторно використовувати попередньо наповнену ручку;
- маніпулювати із захищаючим голку циліндром до, протягом чи після використання попередньо наповненої ручки, оскільки цей компонент є пристроєм забезпечення безпеки.

*Компоненти попередньо наповненої ручки (рис. 1)*

1. Захисний ковпачок. 2. Контрольне віконце. 3. Кнопка активації. 4. Захищаючий голку циліндр.

*1. Огляд попередньо наповненої ручки*

Дістаньте попередньо наповнену ручку з холодильника. Огляньте її, а також лікарський препарат, який знаходиться в ній, через контрольне віконце. **Не струшувати!**

При наявності піни знову помістіть попередньо наповнену ручку у холодильник і використайте її пізніше. Попередньо наповнену ручку слід утилізувати і використовувати іншу попередньо наповнену ручку в наступних ситуаціях:

- при помутнінні розчину;
- при наявності в препараті сторонніх видимих частинок;
- якщо розчин має колір, який відрізняється від вказаного у розділі «Основні властивості лікарської форми»;
- при пошкодженні будь-яких частин попередньо наповненої ручки;
- після закінчення терміну придатності (Прид. до), вказаного на картонній коробці, а також на етикетці (До) попередньо наповненої ручки.

Не знімайте ковпачок попередньо наповненої ручки раніше 5 етапу.

*2. Доведення попередньо наповненої ручки до кімнатної температури*

Залиште попередньо наповнену ручку при кімнатній температурі протягом близько 20 хвилин. Не слід зігрівати попередньо наповнену ручку будь-яким іншим способом.

*3. Обробка рук*

Помийте руки водою з милом.

*4. Вибір і підготовка місця ін'єкції*

Препарат можна вводити підшкірно в живіт чи стегно (рис. 2). Експозиція препарату Пегасіс зменшувалась у дослідженнях після його введення в руку (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). Уникати введення в пупок і ділянки, які можуть підлягати подразненню ремнем або поясом одягу.

Необхідно щоразу вводити препарат урізні місця. З метою мінімізації дискомфорту під час ін'єкції можна обережно постукає в місці очікуваної ін'єкції.

Протріть намічену область спиртовою серветкою.

#### 5. Підготовка попередньо наповненої ручки

Міцно утримуючи попередньо наповнену ручку однією рукою, другою рукою зніміть його захисний ковпачок (рис. 3). ПРИМІТКА: ковпачок містить рухому металічну трубку.

Після видалення ковпачка слід негайно використати попередньо наповнену ручку. У випадку, якщо попередньо наповнена ручка не була використана протягом 5 хвилин після зняття ковпачка, вона підлягає утилізації, і слід використати нову попередньо наповнену ручку. Не одягати захисний ковпачок після того, як зняли його.

#### 6. Розташування попередньо наповненої ручки до місця очікуваної ін'єкції

Двома пальцями зберіть шкіру в складку в місці очікуваної ін'єкції. Зручно утримуючи попередньо наповнену ручку другою рукою, щільно прикладіть захищаючий голку циліндр верхівки шкірної складки (рис. 4). Розташуйте попередньо наповнену ручку під прямим кутом (90°) до точки введення.

ПРИМІТКА: не натискувати на кнопку активації.

Щільно притискайте попередньо наповнену ручку до шкіри до тих пір, поки захищаючий голку циліндр повністю не увійде всередину попередньо наповненої ручки. Тільки після цього попередньо наповнена ручка активується і стає готовою до виконання ін'єкції (рис. 5).

#### 7. Введення препарату

Міцно утримуючи попередньо наповнену ручку на місці, натисніть кнопку активації великим пальцем і відразу відпустіть її.

Клацання, що чуєно, свідчить про початок ін'єкції (рис. 6). В процесі ін'єкції контрольне віконце поступово заповнюється червоним індикатором.

Утримуйте попередньо наповнену ручку протягом 10 секунд для завершення ін'єкції.

Під час повернення кнопки активації в початкове положення може бути чуєно друге клацання.

Після завершення ін'єкції контрольне віконце стане повністю червоним (рис. 7).

Впевніться, що великий палець руки знятий з кнопки активації попередньо наповненої ручки. Тримуючи попередньо наповнену ручку під прямим кутом (90°) до шкіри, дістаньте її. Захищаючий голку циліндр автоматично закритий, що попередить можливі пошкодження, спричинені голкою (рис. 8).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: якщо червоний індикатор не повністю заповнює контрольне віконце:

- можливо, що захищаючий голку циліндр закритий не повністю – у цьому випадку не доторкуйтесь кінчика попередньо наповненої ручки, оскільки в даній ситуації можливі пошкодження, спричинені голкою;
- можливе неповне введення препарату – не намагайтесь знову використати попередньо наповнену ручку, не повторюйте ін'єкцію, зверніться до медичного спеціаліста, що вас спостерігає.

Після введення препарату протріть місце ін'єкції спиртовою серветкою.

#### 8. Утилізація попередньо наповненої ручки

Одягати захисний ковпачок на попередньо наповнену ручку не потрібно. Попередньо наповнену ручку і ковпачок слід помістити в захищений від проколів контейнер (ємність). Даний контейнер (ємність) слід зберігати у місцях, недоступних для дітей. Заповнений контейнер слід утилізувати відповідно до рекомендацій медичного спеціаліста.

Рис. 1	Рис. 2	Рис. 3	Рис. 4
--------	--------	--------	--------

Рис. 5	Рис.6	Рис.7	Рис. 8
--------	-------	-------	--------

### **Побічні реакції.**

Короткий опис профілю безпеки

#### *Хронічний гепатит С*

Частота і ступінь тяжкості найбільш поширених побічних реакцій при лікуванні препаратом Пегасіс подібні до відзначених при лікуванні інтерфероном альфа-2а. Найбільш поширені побічні реакції при лікуванні препаратом Пегасіс у дозі 180 мкг виражені, як правило, легко або помірно і не потребують корекції дози або відміни препарату.

#### *Хронічний гепатит В*

У клінічних дослідженнях з 48-ми тижневим лікуванням і під час подальшого спостереження без лікування (24 тижні) профіль безпеки препарату Пегасіс при ХГВ був порівнюваним з таким при ХГС. Частота більшості побічних реакцій, за винятком гарячки, при ХГВ була значно меншою у пацієнтів, які лікувалися препаратом Пегасіс у якості монотерапії, порівняно з пацієнтами при лікуванні ВГС. У 88 % пацієнтів, які отримували Пегасіс, були відмічені небажані явища у порівнянні з 53 % пацієнтів, які отримували ламівудин. Серйозні небажані явища були зареєстровані у 6 % та 4 % пацієнтів, відповідно протягом досліджень. У 5 % пацієнтів, які отримували Пегасіс, і менше ніж у 1 % пацієнтів, які отримували ламівудин, терапія була відмінена у зв'язку з небажаними явищами. Відсоток пацієнтів із цирозом, які припинили лікування передчасно, у кожній групі лікування був подібним до такого у загальній популяції.

#### *Хронічний гепатит С – пацієнти, які не відповіли на попереднє лікування*

В цілому профіль безпеки препарату Пегасіс у комбінації з рибавірином у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівнюваним з таким у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. В клінічному дослідженні, яке включало 72 і 48-тижневе лікування пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни препарату Пегасіс та рибавірину у 6% та 7%, відповідно, при тривалості лікування 48 тижнів, та у 12% і 13%, відповідно, при тривалості лікування 72 тижні. Аналогічно, у пацієнтів з цирозом або перехідним до цирозу станом частота відміни терапії Пегасіс і рибавірином була вищою в групі хворих, які отримували лікування протягом 72 тижнів (13 % та 15 %), ніж в групі хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів (6 % та 6 %). В дослідження не включалися пацієнти, у яких було відмінено попереднє лікування (пегільованим інтерфероном альфа-2/рибавірином) у зв'язку з гематологічною токсичністю.

В іншому клінічному дослідженні пацієнти, які не відповіли на попередню терапію, з поширеним фіброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рівнем тромбоцитів не більше 5000/мм<sup>3</sup>, отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів, відзначених у перші 20 тижнів дослідження, належала анемія (у 26% пацієнтів рівень гемоглобіну становив <10 г/дл), нейтропенія (у 30% – абсолютне число нейтрофілів становило < 750/мм<sup>3</sup>) та тромбоцитопенія (у 13% пацієнтів кількість тромбоцитів була <50 000/мм<sup>3</sup>) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Ко-інфекція ВІЛ-ХГС*

Профіль безпеки препарату Пегасіс (монотерапія чи комбінація з рибавірином) у хворих з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС був порівнюваним з таким у пацієнтів з вірусним гепатитом С. До інших небажаних явищ, які виникали у ≥1%-≤2% пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС при лікуванні препаратом Пегасіс/рибавірином, відносяться: гіперлактацидемія/лактатацидоз, грип, пневмонія, афективна лабільність, апатія, дзвін у вухах, болі в голі і гортані, хейліт, набута ліподистрофія і хроматурія.

Терапія препаратом Пегасіс асоціювалася із зниженням абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів в перші 4 тижні лікування без зміни їх відсоткового вмісту. Кількість CD4+ лімфоцитів поверталася до початкового рівня після зниження дози або відміни терапії. Призначення препарату Пегасіс не впливало негативно на показник вірусного навантаження ВІЛ під час терапії і в період спостереження після закінчення терапії. Дані про застосування у пацієнтів з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл обмежені.

*Побічні реакції при монотерапії препаратом Пегасіс хронічного гепатиту В або хронічного гепатиту С, або при терапії препаратом Пегасіс в комбінації з рибавірином хронічного гепатиту С у клінічних дослідженнях і в постмаркетинговий період*

Для опису частоти побічних реакцій, що були повідомлені у клінічних дослідженнях, використовуються наступні категорії: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $> 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ), частота невідома. Частота спонтанних повідомлень побічних ефектів з постмаркетингового періоду є невідомою (не може бути розрахована за наявними даними). У кожному частотному угрупованні побічні реакції подані в порядку зменшення серйозності.

*Інфекції та інвазії:* поширені – бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, кандидоз порожнини рота, простий герпес, грибові, вірусні та бактеріальні інфекції; непоширені – пневмонія, інфекції шкіри; рідко поширені – ендокардит, зовнішній отит; частота невідома – сепсис.

*Доброякісні та злоякісні новоутворення:* непоширені – новоутворення печінки.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:* поширені – тромбоцитопенія, анемія, лімфаденопатія; рідко поширені – панцитопенія; дуже рідко поширені – апластична анемія; частота невідома – парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку.

*Порушення з боку імунної системи:* непоширені – саркоїдоз, тиреоїдит; рідко поширені – анафілаксія, системний червоний вівчак, ревматоїдний артрит; дуже рідко поширені – ідіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура; частота невідома – відторгнення трансплантату печінки і нирок, хвороба Вогта-Коянагі-Харада.

*Ендокринні розлади:* поширені – гіпотиреоз, гіпертиреоз; непоширені – діабет; рідко поширені – діабетичний кетоацидоз.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* дуже поширені – анорексія; непоширені – дегідратація.

*Психічні розлади:* дуже поширені – депресія\*, тривожність, безсоння\*; поширені – агресивність, зміна настрою, емоційні розлади, нервозність, зниження лібідо; непоширені – суїцидальні думки, галюцинації; рідко поширені – суїцид, психічні розлади; частота невідома – манія, біполярні розлади, гоміцидальні ідеї.

*Неврологічні розлади:* дуже поширені – біль голови, запаморочення\*, порушення концентрації уваги; поширені – синкопе, мігрень, порушення пам'яті, слабкість, гіпоестезія, гіперестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, нічні кошмари, сонливість; непоширені – периферична невропатія; рідко поширені – кома, судоми, параліч лицьового нерва; частота невідома – ішемія головного мозку.

*Порушення з боку органу зору:* поширені – нечіткість зору, біль в очному яблуці, запальні захворювання очей, ксерофтальмія; непоширені – крововилив у сітківку; рідко поширені – неврит зорового нерва, набряк диску зорового нерву, розлади судин сітківки, ретинопатія, виразка рогівки; дуже рідко поширені – втрата зору; частота невідома – серйозні випадки розшарування сітківки.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* поширені – вертиго, біль у вусі; непоширені: втрата слуху.

*Кардіальні порушення:* поширені – тахікардія, периферичні набряки, серцебиття; рідко поширені – інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, стенокардія, аритмія, фібриляція передсердь, перикардит, суправентрикулярна тахікардія.

*Судинні порушення:* поширені – припливи крові; непоширені – гіпертензія; рідко поширені – крововилив в головний мозок, васкуліт; частота невідома – ішемія периферичних судин.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже поширені – задишка, кашель; поширені – задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, закладеність пазух, закладеність носа, риніт, біль в горлі; непоширені – стридор; рідко поширені – інтерстиційна пневмонія (включаючи випадки з летальним наслідком), емболія легеневої артерії.

*Шлунково-кишкові розлади:* дуже поширені – діарея\*, нудота\*, біль в животі\*; поширені – блювання, диспепсія, дисфагія, виразки ротової порожнини, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, метеоризм, сухість ротової порожнини; непоширені – шлунково-кишкова кровотеча; рідко поширені – пептична виразка, панкреатит; частота невідома – ішемічний коліт, пігментація язика.

*Розлади гепатобілярної системи:* непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – печінкова недостатність, холангіт, жирова інфільтрація печінки.

*Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини* дуже поширені – алопеція, дерматит, свербіж, сухість шкіри; поширені – псоріаз, кропив'янка, екзема, висипання, підвищене потовиділення, порушення з боку шкіри, реакції фотосенсибілізації, нічне потіння; дуже рідко поширені – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* дуже поширені – міальгії, артралгії; поширені – болі в спині, артрит, м'язова слабкість, болі в кістках, болі в шиї, кістково-м'язовий біль, м'язові судоми; рідко поширені – міозит; частота невідома – рабдоміоліз.

*Розлади з боку сечовидільної системи:* рідко поширені – ниркова недостатність.

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:* поширені – імпотенція.

*Загальні розлади та зміни в місці введення* дуже поширені – гіпертермія, озноб\*, біль\*, астенія, втомлюваність, реакції в місці ін'єкції\*, дратівливість\*, поширені – болі в грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, летаргія, припливи, спрага.

*Дослідження:* поширені – зниження маси тіла.

*Травми та отруєння:* рідко поширені – передозування речовини.

\*Вказані побічні реакції були поширеними ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ) у пацієнтів з ХГВ, які отримували монотерапію препаратом Пегасіс.

#### Опис окремих побічних реакцій

##### Лабораторні показники

Лікування препаратом Пегасіс супроводжувалося наступними змінами лабораторних показників: підвищення рівня АЛТ, гіпербілірубінемією, електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія), гіпо- і гіперглікемією, гіпертригліцеридемією (див. розділ «Особливості застосування»). При монотерапії препаратом Пегасіс і при комбінованій терапії з рибавірином у 2% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АЛТ, що призводило до зменшення дози або припинення лікування. Терапія препаратом Пегасіс асоціювалася зі зниженням гематологічних показників (лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією і зниженням гемоглобіну), які покращувалися при зміні дози і поверталися до початкового рівня через 4-8 тижнів після припинення терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). У 24% (216/887) пацієнтів, які отримували 180 мкг препарату Пегасіс і 1000-1200 мг рибавіріну протягом 48 тижнів, спостерігалася нейтропенія середнього ступеню тяжкості (абсолютне число нейтрофілів:  $0,749-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), а у 5% (41/887) пацієнтів – тяжка нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів:  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Антитіла до інтерферону:* у 1-5 % пацієнтів, які отримували препарат Пегасіс відмічалось утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону. Як і при терапії іншими інтерферонами, нейтралізуючі антитіла до інтерферону частіше спостерігалися у пацієнтів з хронічним гепатитом В. Однак кореляція між появою антитіл і відсутністю відповіді на лікування не виявлена.

*Функція щитоподібної залози.* лікування препаратом Пегасіс супроводжувалося клінічно суттєвими змінами лабораторних показників функції щитоподібної залози, що потребували медичного втручання (див. розділи «Особливості застосування»). Частота виникнення (4,9%) цих змін при терапії препаратом Пегасіс/рибавірин та іншими інтерферонами однакова.

*Лабораторні показники при ко-інфекції ВІЛ-ВГС.* незважаючи на те, що явища гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія) у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС зустрічаються частіше, більшість з них корегується зміною дози і використанням факторів росту, і передчасна відміна терапії потребується рідко. Зниження абсолютного числа нейтрофілів нижче  $500$  клітин/ $\text{мм}^3$  спостерігалось у 13% і 11% пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Пегасіс і терапію препаратом Пегасіс/рибавірином, відповідно. Зниження тромбоцитів нижче  $50\,000$  клітин/ $\text{мм}^3$  спостерігалось при монотерапії препаратом Пегасісу 10% пацієнтів, а при комбінованій терапії – у 8%. У 7% хворих, які отримували монотерапію препаратом Пегасіс, і у 14% хворих, які отримували Пегасіс/рибавірин, була зареєстрована анемія (гемоглобін  $< 10$  г/дл).

## Діти

### *Хронічний гепатит С*

У клінічному дослідженні, в якому брали участь 114 дітей віком від 5 до 17 років, які отримували лікування препаратом Пегасис у режимі монотерапії, або Пегасис у комбінації з рибавірином (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»), корекція дози була потрібною приблизно у однієї третини пацієнтів і найчастіше у зв'язку з нейтропенією та анемією. У цілому профіль безпеки у пацієнтів дитячого віку був порівнюваним до такого у дорослих. У дослідженні у дітей найбільш поширеними побічними реакціями у пацієнтів, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис та рибавірином, були грипоподібне захворювання (91 %), головний біль (64 %), розлади з боку шлунково-кишкового тракту (56 %), реакції у місці ін'єкцій (45 %). Повний перелік побічних реакцій, про які повідомлялося у даній групі лікування (n = 55), вказані нижче. Комбінована терапія препаратом Пегасис і рибавірином протягом 48 тижнів була припинена у 7 пацієнтів у зв'язку з проблемами безпеки (депресія, патологія за результатами психіатричного дослідження, транзиторна сліпота, ексудати сітківки очей, гіперглікемія, цукровий діабет I типу, анемія). Більшість побічних реакцій, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Про тяжкі побічні реакції повідомлялося у 2 пацієнтів, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис і рибавірин (гіперглікемія і холецистектомія).

*Інфекції та інвазії:* поширені – інфекційний мононуклеоз, стрептококовий фарингіт, грип, вірусний гастроентерит, кандидоз, гастроентерит, абсцес зуба, ячмінь, інфекція сечовивідних шляхів, назофарингіт.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:* поширені – анемія.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* дуже поширені – зниження апетиту; поширені – гіперглікемія, цукровий діабет I типу.

*Психічні розлади:* дуже поширені – безсоння; поширені – депресія, тривожність, галюцинації, патологічна поведінка, агресія, гнів, дефіцит уваги/гіперактивність.

*Неврологічні розлади:* дуже поширені – головний біль; поширені – запаморочення, порушення уваги, мігрень.

*Порушення з боку органів зору:* поширені – минуча сліпота, ексудати сітківки, порушення зору, подразнення очей, біль в очах, свербіж в очах.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* поширені – біль у вухах.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* поширені – задишка, носова кровотеча.

*Шлунково-кишкові розлади:* дуже поширені – розлади з боку шлунково-кишкового тракту; поширені – біль у верхніх відділах живота, стоматит, нудота, афтозний стоматит, розлади з боку ротової порожнини.

*Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини:* дуже поширені – висипання, свербіж, алопеція; поширені – набряк обличчя, медикаментозне висипання.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* дуже поширені – м'язовоскелетний біль; поширені – біль у спині, біль у кінцівках.

*Розлади з боку сечовидільної системи:* поширені – дизурія, нетримання, розлади з боку сечовивідної системи.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози:* поширені – виділення з піхви.

*Загальні розлади та зміни в місці введення:* дуже поширені – грипоподібні розлади, реакції у місці ін'єкції, дратівливість, втома; поширені – гіпертермія, гематома в місці проколювання судини, біль.

*Обстеження:* поширені – патологія за результатами психіатричного дослідження.

*Хірургічні та медичні процедури:* поширені – видалення зуба, холецистектомія.

*Соціальні обставини:* поширені – проблеми з освітою.

У пацієнтів дитячого віку спостерігалось пригнічення росту (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів дитячого віку, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис і рибавірином, спостерігалась затримка маси і росту, яка збільшилася через 48 тижнів терапії порівняно з початковим рівнем. В ході лікування спостерігалось зниження «ваги для даного віку» та «росту для даного віку» у процентилях відносно норми для популяції. Через 2 роки спостереження після завершення лікування у більшості пацієнтів спостерігалось повернення до початкової норми кривої росту у процентилях для ваги і росту (середній центиль для ваги становив 64 % до початку лікування і 60 % через 2 роки після лікування; середній центиль для росту становив 54 % до початку лікування і 56 % через 2 роки після лікування). У кінці лікування у 43 % пацієнтів спостерігалось зниження ваги на 15 процентилів або більше і



у 25 % (13 із 53) пацієнтів – зниження росту на 15 перцентилів або більше за нормативною кривою росту. Через 2 роки після лікування 16 % (6 із 38) пацієнтів залишилися на 15 % або більше нижче їх початкової кривої ваги і 11 % (4 із 38) залишилися на 15 перцентилів або більше нижче їх початкової кривої росту. 55 % (21 із 38) пацієнтів, які завершили участь у оригінальному дослідженні, включені у подальше розширене дослідження тривалістю до 6 років після лікування. Дослідження показало, що відновлення росту на 2-му році після лікування зберігалось до 6 років після лікування. Для кількох пацієнтів, у яких на 2-му році після лікування спостерігалось зниження росту більше ніж 15 перцентилів від їх початкової кривої росту, ці дані або повернулися до початково порівнюваних рівнів перцентилів на 6-му році після лікування, або було виявлено не пов'язаний із лікуванням причинний фактор. Обсяг доступних даних недостатній щоб робити висновок, що пригнічення росту через використання препарату Пегасіс є завжди зворотним.

#### *Лабораторні показники*

Зниження дози або відміна лікування можуть бути необхідні при зниженні рівня гемоглобіну, зменшенні числа нейтрофілів і тромбоцитів (див. таблиці 3 і 7). У більшості випадків відхилення лабораторних показників, як спостерігалось в ході клінічного дослідження, повернулося до початкового рівня незадовго після припинення лікування.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, інтерферонів альфа, генно-інженерних препаратів, отриманих за допомогою E.coli поліетиленгліколю або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Аутоімунний гепатит.

Тяжка печінкова недостатність або декомпенсований цироз печінки.

Наявність в анамнезі тяжкої хвороби серця, у тому числі нестабільної або неконтрольованої хвороби серця протягом попередніх 6 місяців (див розділ «Особливості застосування»).

Цироз з сумою балів  $\geq 6$  за шкалою Чайлда-П'ю у пацієнтів з  $\alpha$ -інфекцією ВІЛ-ВГС, окрім випадків, коли підвищення даного показника пов'язане з непрямою гіпербілірубінемією внаслідок прийому препаратів, таких як атазанавір і індинавір.

Комбіноване лікування Пегасіс з телбівудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Новонароджені та діти до 3 років, оскільки препарат містить у якості допоміжної речовини спирт бензиловий (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти з анамнезом або наявними тяжкими психічними розладами, особливо тяжкою депресією, суїцидальним настроєм і суїцидальними спробами.

#### **Передозування.**

Описані випадки передозування препарату Пегасіс при застосуванні препарату протягом двох днів поспіль (без дотримання тижневого інтервалу) і щоденному застосуванні протягом одного тижня (сумарна доза 1260 мкг на тиждень). Будь-яких незвичайних, серйозних і побічних ефектів, що впливають на лікування, не відмічалось. У клінічних дослідженнях при злоякісних новоутвореннях нирки і хронічному мієлолейкозі препарат застосовували в дозах до 540 і 630 мкг на тиждень. Ознаками токсичності, що обмежують подальше застосування в цих дозах, були втомлюваність, підвищення активності печінкових ферментів, нейтропенія і тромбоцитопенія, які можуть виникнути і при лікуванні звичайними інтерферонами.

#### **Особливості застосування.**

*Нейро-психічні розлади:* У деяких хворих, як під час лікування препаратом Пегасіс, так і протягом 6 місяців після припинення лікування, спостерігалися тяжкі побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС), зокрема: депресія, суїцидальний настрій і суїцидальні спроби. При терапії інтерферонами альфа спостерігалися й інші побічні реакції з боку ЦНС, у тому числі агресивна поведінка, іноді направлена проти інших людей (наприклад, гомоцидні ідеї), біполярні розлади, манія, сплутаність свідомості та зміна психічного стану. Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів для виявлення ознак або симптомів психічних розладів. Якщо такі симптоми виникають, то лікар повинен пам'ятати про потенційну серйозність вказаних небажаних явищ і необхідність відповідного лікування. У випадку, якщо симптоми психічних розладів зберігаються або погіршуються, або виявляється суїцидальний настрій, рекомендується

відмінити терапію препаратом Пегасіс і призначити відповідне лікування.

*Пацієнти з тяжкими психічними захворюваннями (у тому числі в анамнезі):* якщо приймається рішення про необхідність лікування препаратом Пегасіс пацієнтів з тяжкими психічними захворюваннями (в тому числі в анамнезі), то терапію слід починати лише після проведення відповідного обстеження і лікування психічного розладу.

Лікування препаратом Пегасіс протипоказане дітям та підліткам з анамнезом або наявними тяжкими психічними розладами (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти, які вживають/зловживають психоактивними речовинами:* при лікуванні інтерферонами альфа у пацієнтів, інфікованих ВГС, і які одночасно мають розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами (алкоголь, канабіс, інше), існує підвищений ризик розвитку психічних розладів або загострення вже існуючих психічних розладів. Якщо приймається рішення про призначення інтерферонів альфа перед початком лікування слід ретельно оцінити та відповідним чином контролювати наявність супутніх психічних розладів і потенційного вживання інших речовин. При необхідності слід розглянути питання про міждисциплінарний підхід, включаючи залучення психіатра або нарколога для обстеження, лікування і нагляду за пацієнтами. За такими пацієнтами слід вести ретельний нагляд у ході лікування і навіть після завершення лікування. Рекомендується раннє втручання з метою повторного виникнення або розвитку психічних розладів і вживання речовин.

*Ріст і розвиток (діти і підлітки):* в ході курсу лікування препаратом Пегасіс з рибавірином, який триває до 48 тижнів у пацієнтів віком від 5 до 17 років часто спостерігається втрата ваги і пригнічення росту (див. розділи «Побічні реакції» та «Імунологічні і біологічні властивості»)

Очікувану користь лікування слід ретельно оцінювати в індивідуальному порядку з врахуванням знахідок з безпеки у дітей і підлітків у клінічних дослідженнях (див. розділи «Побічні реакції» та «Імунологічні і біологічні властивості»).

Важливо враховувати, що комбінована терапія індукує пригнічення росту впродовж лікування, і зворотність цього явища невизначена.

Цей ризик слід оцінювати із врахуванням особливостей захворювання дитини, таких як наявність підтверджені прогресування захворювання (зокрема фіброзу), супутніх захворювань, які можуть негативно впливати на прогресування захворювання (такі як ко-інфекція ВІЛ), а також прогностичних факторів відповіді (генотип ВГС і вірусне навантаження).

При можливості дитину слід лікувати після пубертатного скачка росту з метою зменшення ризику пригнічення росту. Немає даних щодо тривалого впливу на статеве дозрівання.

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів торгова назва застосованого препарату має бути чітко вказана у медичній документації пацієнта.

*Лабораторні показники до і під час лікування*

До початку лікування препаратом Пегасіс хворим рекомендується пройти стандартні загальні клінічні і біохімічні аналізи крові.

Пегасіс можна призначати при наступних лабораторних показниках: кількість  тромбоцитів  90 000 клітин у 1 мм<sup>3</sup>, абсолютна кількість нейтрофілів  1500 клітин у 1 мм<sup>3</sup>, належний контроль функції щитовидної залози (ТТГ та Т4).

Гематологічний аналіз слід повторити після 2-го та 4-го тижнів, біохімічний аналіз слід провести через 4 тижні. Додаткові аналізи повинні проводитись періодично впродовж лікування (включно з моніторингом глюкози).

У клінічних дослідженнях застосування препарату Пегасіс супроводжувалось зниженням як загального числа лейкоцитів, так і абсолютного числа нейтрофілів (АЧН), зазвичай в перші 2 тижні терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Прогресуюче зниження АЧН через 8 тижнів терапії зустрічалось нечасто. Зменшення АЧН було зворотним після зменшення дози або відміни препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), у більшості пацієнтів показник АЧН досягав нормального значення через 8 тижнів і повертався до початкового значення в усіх пацієнтів приблизно через 16 тижнів.

При лікуванні препаратом Пегасіс спостерігалось зменшення числа тромбоцитів, яке протягом періоду спостереження після лікування поверталось до початкового рівня (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках може потребуватися зміна дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

В клінічних дослідженнях при комбінованому лікуванні препаратом Пегасіс і рибавірином виникнення анемії (гемоглобін  $\leq 10$  г/дл) спостерігалось у 15 % пацієнтів з хронічним гепатитом С. Частота виникнення анемії залежить від тривалості курсу терапії і дози рибавірину (див. розділ «Побічні реакції»). У жінок ризик розвитку анемії вищий.

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні препарату Пегасіс у комбінації з іншими потенційно мієлотоксичними препаратами.

У літературі описане виникнення панцитопенії (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія) і пригнічення кісткового мозку протягом 3-7 тижнів після застосування пегінтерферону з рибавірином та супутнього застосування азатіоприну. Вказані прояви мієлотоксичності були зворотними протягом 4-6 тижнів після відміни протівірусної терапії ВГС і супутньо призначеного азатіоприну, і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Застосування комбінації Пегасісу з рибавірином у пацієнтів з хронічним гепатитом С, у яких попереднє лікування було невдалим, недостатньо досліджено у випадку тих пацієнтів, які припинили попередній курс лікування через небажані явища з боку крові. Лікарям, які призначають лікування таким хворим, слід ретельно зважити користь та ризики, пов'язані з повторною терапією.

*Ендокринна система:* при використанні інтерферонів альфа, в тому числі препарату Пегасіс, спостерігалися порушення функції щитоподібної залози або погіршення перебігу наявних захворювань щитоподібної залози. Перед початком лікування препаратом Пегасіс слід визначити рівні ТТГ і Т4. Лікування препаратом Пегасіс може бути почате або продовжене, якщо рівень ТТГ може підтримуватися в межах нормальних значень медикаментозно. При виникненні клінічних симптомів можливої дисфункції щитоподібної залози необхідно визначити ТТГ під час лікування (див. розділ «Побічні реакції»). При застосуванні препарату Пегасіс спостерігалися гіпо- і гіперглікемія, розвиток цукрового діабету. Пацієнти з вище перехованими станами, які не піддаються адекватній корекції, не повинні починати терапію препаратом Пегасіс або комбіновану терапію Пегасіс плюс рибавірин, а у випадку розвитку подібних станів під час лікування терапію слід припинити.

*Серцево-судинна система:* артеріальна гіпертензія, суправентрикулярні аритмії, застійна серцева недостатність, біль у грудній клітці та інфаркт міокарда асоціювалися з терапією інтерферонами альфа, у тому числі препаратом Пегасіс. Пацієнтам з серцево-судинною патологією перед початком терапії рекомендується проводити електрокардіологічний контроль. У випадку погіршення серцево-судинного статусу терапію слід перервати або відмінити. У пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями анемія може призвести до необхідності зменшити дозу або припинити прийом рибавірину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Функції печінки:* При розвитку печінкової недостатності Пегасіс слід відмінити. Збільшення активності АЛТ порівняно з початковим значенням спостерігалось під час терапії препаратом Пегасіс, включаючи пацієнтів з вірусологічною відповіддю. При прогресуючому або клінічно значимому збільшенні активності АЛТ, незважаючи на зменшення дози або, якщо це збільшення супроводжується підвищенням рівня прямого білірубіну, терапію варто відмінити.

На відміну від ХГС, при ХГВ загострення захворювання печінки зустрічається нерідко і супроводжується минуцим і потенційно значимим підвищенням активності АЛТ. В клінічних дослідженнях раптове виражене підвищення активності АЛТ при терапії препаратом Пегасіс у пацієнтів з ХГВ супроводжувалося легкими змінами лабораторних показників без ознак декомпенсації функції печінки. У половині випадків раптового підвищення активності АЛТ, що в 10 разів перевищувало межу норми, доза препарату Пегасіс була зменшена, або терапія була тимчасово відмінена до нормалізації показника, у той час як у другій половині пацієнтів терапію продовжували без змін. Рекомендується частіше контролювати функцію печінки в усіх випадках.

*Реакції гіперчутливості:* При терапії інтерфероном альфа рідко спостерігаються серйозні реакції гіперчутливості негайного типу (наприклад, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія). У таких випадках препарат відмінюють і негайно призначають відповідну медикаментозну терапію. Скороминучий висип не потребує відміни терапії.

*Аутоімунні захворювання:* При лікуванні інтерферонами альфа описане виникнення аутоантитіл і аутоімунних захворювань. В групі підвищеного ризику знаходяться пацієнти із схильністю до розвитку аутоімунних захворювань. Пацієнти з ознаками або симптомами, які схожі на ознаки аутоімунних

захворювань, повинні проходити ретельне обстеження і повторну оцінку співвідношення користі і ризику щодо продовження лікування інтерфероном (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримують лікування інтерфероном, повідомлені випадки синдрому Фогта-Коянагі-Харада (Vogt-Koyanagi-Harada, (VKH)- увеамінінгеальний синдром). VKH синдром – гранулематозне запальне захворювання, яке вражає очі, органи слуху, оболонки головного мозку і шкіру. При підозрі на VKH синдром протівірусне лікування слід відмінити і розглянути питання про призначення кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

*Лихоманка та інфекції.* Хоча підвищення температури може бути обумовлене грипоподібним синдромом, що часто відзначається на фоні інтерферонотерапії, необхідно виключати інші причини лихоманки (зокрема, серйозні бактеріальні, вірусні і грибові інфекції), особливо у хворих з нейтропенією. При лікуванні інтерферонами альфа, у тому числі препаратом Пегасіс, описані інфекційні захворювання (бактеріальні, вірусні, грибові). При виникненні тяжких інфекційних ускладнень слід відмінити лікування препаратом Пегасіс та призначити відповідну терапію.

*Офтальмологічні зміни:* В ході лікування препаратом Пегасіс рідка відзначалась ретинопатія, включаючи крововилив у сітківку, «ватні» ексудати, набряк диску зорового нерва, невропатію зорового нерва і обструкція артерій чи вен сітківки, які можуть призвести до втрати зору. Всім хворим перед призначенням терапії необхідно провести офтальмологічне обстеження для виявлення патології очного дна. При появі скарг на погіршення гостроти або втрати зору, слід негайно провести офтальмологічне обстеження. Хворим (дорослим та дітям) з супутніми захворюваннями органу зору (наприклад, діабетична або гіпертонічна ретинопатія) необхідно проводити додаткові огляди під час терапії препаратом Пегасіс. Лікування препаратом Пегасіс необхідно відмінити при виникненні або загостренні офтальмологічних розладів.

*Зміни з боку органів дихання:* Під час терапії препаратом Пегасіс описана легенева симптоматика, включаючи задишку, легеневі інфільтрати, пневмонію і пневмоніт. При наявності персистуючих (стійких) легневих інфільтратів або інфільтратів незрозумілого генезу, або при порушенні функції дихання терапію слід відмінити.

*Зміни з боку шкіри:* застосування інтерферонів альфа асоційовалося із загостренням або індукуванням псоріазу і саркоїдозу. Хворим псоріазом Пегасіс варто призначати з обережністю, а при появі або загостренні захворювання слід розглянути питання про відміну терапії.

*Трансплантація:* Безпека та ефективність застосування комбінованої схеми Пегасіс плюс рибавірин не встановлена у пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні препарату Пегасіс у монотерапії чи в комбінації з рибавірином повідомлялися випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

*Ко-інфекція ВІЛ-ВГС:* Перед початком лікування слід уважно ознайомитися з інструкціями для медичного застосування антиретровірусних препаратів, які пацієнт буде приймати разом з препаратами для терапії ВГС, для розуміння і корекції токсичних ефектів, специфічних для кожного препарату, і можливості перекриття токсичної дії препарату Пегасіс, в якості монотерапії або у комбінації з рибавірином. Пацієнтів, які одночасно отримували ставудин і інтерферон з чи без рибавірину, частота виникнення панкреатиту і /або лактацидозу становила 3%. Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), можуть знаходитися в групі ризику лактацидозу. Тому необхідно дотримуватися обережності при додаванні препарату Пегасіс і рибавірин до ВААРТ (див. інструкцію для медичного застосування рибавірину).

У пацієнтів з ко-інфекцією і вираженим цирозом, які отримують ВААРТ, при комбінованій терапії рибавірином та інтерферонами, включаючи Пегасіс, підвищений ризик розвитку печінкової недостатності і, можливо, летального наслідку. Початкові показники, які можуть бути пов'язані з печінковою недостатністю у пацієнтів з ко-інфекцією і цирозом, включають: підвищений сироватковий білірубін, знижений рівень гемоглобіну, підвищену лужну фосфатазу або знижений рівень тромбоцитів і лікування диданозином (ddI).

Одночасне застосування рибавірину і зидовудину не рекомендоване через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідний ретельний моніторинг на предмет виявлення ознак і симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; показник за шкалою Чайльд-Пью  $\geq 7$ ) у пацієнтів з ко-інфекцією під час лікування. Показник

по шкалі Чайльд-Пью не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів як непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію препаратом Пегасіс слід негайно відмінити.

У пацієнтів з ю-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл недостатньо даних по ефективності і безпеці застосування препарату Пегасіс. Слід виявляти обережність при призначенні препарату Пегасіс пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів.

*Стоматологічні зміни:* У пацієнтів, які отримують комбіновану терапію препаратом Пегасіс і рибавірином, спостерігалася патологія зубів і пародонту, яка може призвести до втрати зубів. Окрім цього, тривалий курс лікування препаратом Пегасіс і рибавірином може викликати сухість порожнини рота, що руйнівним чином діє на зуби і слизову оболонку ротової порожнини. Пацієнтам слід ретельно чистити зуби двічі на день та регулярно проходити обстеження у стоматолога. У деяких пацієнтів може виникати блювання, після якого рекомендується ретельно полоскати рота.

*Застосування пегінтерферону в якості тривалої підтримуючої монотерапії (застосування поза зареєстрованих показань)*

У рандомізованому контрольованому дослідженні (HALT-C) у пацієнтів з ВГС і фіброзом печінки різної стадії, які не відповіли на попереднє лікування, при монотерапії препаратом Пегасіс у дозі 90 мкг/тиждень протягом 3,5 років не спостерігалася значного скорочення швидкості прогресування фіброзу або пов'язаних з ним клінічних подій.

*Допоміжні речовини*

Пегасіс містить спирт бензиловий 10 мг/мл. Препарат не можна застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Спирт бензиловий може спричинити токсичні реакції і анафілактоїдні реакції у новонароджених і дітей віком до 3 років.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності:* надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність*

Належних даних щодо застосування пегінтерферону альфа-2а у вагітних жінок немає або ці дані є обмеженими. У дослідженнях інтерферону альфа-2а у тварин було виявлено токсичний вплив на репродуктивну функцію, потенційний ризик для людини невідомий. Пегасіс слід застосовувати в період вагітності лише якщо потенційна користь виправдовує можливий ризик для плода.

*Годування груддю*

Невідомо, чи пегінтерферон альфа-2а/метаболіти проникають у грудне молоко людини. Через можливість побічних реакцій у грудних немовлят грудне вигодовування слід припинити перед початком лікування.

*Фертильність*

Немає даних щодо впливу пегінтерферону альфа-2а на фертильність у жінок. У самок мавп спостерігалася подовження менструального циклу при застосування пегінтерферону альфа-2а.

***Застосування з рибавірином***

Значний тератогенний та/або ембріоцидний ефект спостерігався в усіх видів тварин, яким вводили рибавірин. Застосування рибавірину в період вагітності протипоказане. Особливої обережності слід дотримуватися для уникнення вагітності жінкам, які приймають Пегасіс у комбінації з рибавірином або партнеркам чоловіків, які застосовують таку комбінацію препаратів. Жінкам, здатним до народження дітей, слід використовувати ефективні засоби контрацепції протягом періоду лікування та ще 4 місяці після його завершення. Пацієнти-чоловіки або їх партнерки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування та 7 місяців після його завершення (див. інструкцію для медичного застосування рибавірину).

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

Пегасіс здійснює слабкий або помірний вплив на здатність керування автотранспортом і на роботу з машинами і механізмами. При виникненні запаморочення, сонливості, сплутаності свідомості і слабкості, слід утриматися від керування автомобілем або роботи з машинами і механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження по вивченню взаємодії проводилися лише у дорослих.

Терапія препаратом Пегасіс 180 мкг/тиждень протягом 4-х тижнів не впливала на фармакокінетичний профіль толбутаміду, мефенітоїну, дапсону і дебризохіну у здорових чоловіків добровольців, що свідчить про те, що Пегасіс *in vivo* не впливає на метаболічну активність ізоферментів цитохрому P450, 3A4, 2C9, 2C19 та 2D6.

У тому самому дослідженні відзначалося збільшення AUC теofilіну (маркеру активності цитохрому P450 1A2) на 25%, що свідчить про те, що Пегасіс є інгібітором активності цитохрому P450 1A2. При супутньому застосуванні теofilіну та препарату Пегасіс слід контролювати концентрації теofilіну у сироватці крові та належним чином відкоригувати дозу цього препарату. Максимального рівня взаємодія між теofilіном та препаратом Пегасіс досягає вірогідно більше ніж через 4 тижні застосування препарату Пегасіс.

**Пацієнти, інфіковані лише вірусом гепатиту C або вірусом гепатиту B:** у дослідженні фармакокінетики у 24 пацієнтів з ВГС, які супутньо застосовували метадон у підтримуючих дозах (середня – 95 мг; інтервал доз: 30-150 мг), лікування препаратом Пегасіс у дозі 180 мкг підшкірно один раз на тиждень протягом 4 тижнів призводило до зростання середніх рівнів метадону на 10% та 15% порівняно з вихідним значенням. Клінічна значущість цих даних невідома; тим не менше за пацієнтами слід спостерігати на наявність ознак та симптомів токсичного впливу метадону. Особливо слід розглянути ризик подовження інтервалу QTc у пацієнтів, які приймають метадон у високих дозах.

Рибавірин, інгібуючи інозин-монофосфат-дегідрогеназу, може втручатися у метаболізм азатіоприну; це призводить до акумуляції 6-метилтіоінозин монофосфатази (6-МТІМФ), що супроводжується мієлотоксичністю у пацієнтів, які лікуються азатіоприном. Слід уникати супутнього застосування пегінтерферону альфа-2а і рибавірину з азатіоприном. В окремих випадках, коли користь від супутнього застосування рибавірину та азатіоприну виправдовує можливий ризик, рекомендується пильно контролювати гематологічні показники протягом терапії азатіоприном на випадок ознак мієлотоксичності, і у випадку їх виникнення припинити застосування цих препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати піддосліджень фармакокінетики в рамках основних досліджень фази III не свідчили про фармакокінетичну взаємодію між ламівудином та препаратом Пегасіс у пацієнтів з ВГВ або Пегасісом та рибавірином у пацієнтів з ВГС.

У клінічному дослідженні комбінації телбівудину в дозі 600 мг на добу з пегільованим інтерфероном альфа-2а в дозі 180 мкг один раз на тиждень підшкірно у пацієнтів з ВГВ було встановлено, що така комбінація асоційована з підвищеним ризиком розвитку периферичної нейропатії. Механізм цього явища невідомий; тому супутнє застосування телбівудину та інших інтерферонів (пегільованих чи стандартних) також може супроводжуватися підвищеним ризиком. Більше того, користь від застосування телбівудину з інтерфероном альфа (пегільованим або стандартним) на даний час не встановлена. Тому комбінація препарату Пегасіс з телбівудином протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

**Ко-інфекція ВІЛ-ВГС:** Не відзначалося виражених ознак міжлікарської взаємодії у 47 пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, які завершили 12-тижневе піддослідження фармакокінетики з вивчення впливу рибавірину на внутрішньоклітинне фосфорилування деяких нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ламівудину та зидовудину або ставудину). Однак через значну варіабельність довірчі інтервали були досить широкими. Супутнє застосування нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) не впливало на плазмові експозиції рибавірину.

Не рекомендується супутнє застосування рибавірину та диданозину. Експозиції диданозину або його активного метаболіту (дидеооксиаденозин-5'-трифосфату) *in vitro* зростали при супутньому застосуванні диданозину з рибавірином. На фоні прийому рибавірину відзначені випадки фатальної печінкової недостатності, а також периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії /лактацидозу.

Загострення спричиненої рибавірином анемії відзначалося при застосуванні зидовудину як складової терапії ВІЛ, хоча точний механізм цього явища досі не з'ясований. Через підвищений ризик анемії не рекомендується застосовувати рибавірин супутньо із зидовудином (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути альтернативу зидовудину у складі комбінованої терапії антиретровірусної терапії, якщо вона вже встановлена. Це особливо важливо у випадку пацієнтів із наявністю в анамнезі спричиненої зидовудином анемії.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8С у захищеному від світла місці. Не заморожувати.

**Несумісність.** У разі відсутності досліджень сумісності даний лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Термін придатності.**

*Попередньо наповнені шприци.* 3 роки.

*Попередньо наповнені ручки.* 2 роки.

**Упаковка.** 1 попередньо наповнений шприц разом з 1 стерильною голкою для ін'єкцій (голка для ін'єкцій вкладена в пластмасовий контейнер) або 4 попередньо наповнені шприци разом з 4 стерильними голками для ін'єкцій (голка для ін'єкцій вкладена в пластмасовий контейнер) по 135 мкг/0,5 мл або 180 мкг/0,5 мл в картонній коробці.

Попередньо наповнена ручка по 135 мкг/0,5 мл або 180 мкг/0,5 мл № 1 в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія