

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 26 декабря 2018 г.
№ N018949

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Пегасис

Торговое название

Пегасис

Международное непатентованное название

Пэгинтерферон альфа-2а

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл

Состав

Один шприц-тюбик содержит

активное вещество - пэгинтерферон альфа-2а 180 мкг (в виде балк раствора пэгинтерферона 138,7 мг),

вспомогательные вещества: натрия хлорид, спирт бензиловый, натрия ацетат, кислота уксусная ледяная, полисорбат 80, натрия ацетат 10 % раствор до рН 6.0, кислота уксусная 10 % раствор до рН 6.0, вода для инъекций

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.

Иммуностимуляторы. Интерфероны. Пэгинтерферон альфа-2а.

Код АТХ L03AB11

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного подкожного введения 180 мкг пэгинтерферона альфа-2а здоровым добровольцам препарат определяется в сыворотке крови через 3-6 ч. В течение 24 ч концентрация в сыворотке крови достигает около 80 % от максимальной. Всасывание пэгинтерферона альфа-2а продолжительное,

максимальные концентрации в сыворотке отмечаются через 72-96 ч после введения препарата. Абсолютная биодоступность пэгинтерферона альфа-2а составляет 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 внутривенного 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; однако исследования на крысах свидетельствуют, что 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 внутривенного введения терминальный период полувыведения у здоровых добровольцев составляет 60-80 ч по сравнению с 3-4 ч для обычного интерферона. После подкожного введения терминальный период полувыведения составляет около 160 ч (от 84 до 353 ч). Терминальный период полувыведения после подкожного введения может показывать не только выведение, но и продолжительность всасывания пэгинтерферона альфа-2а.

Линейность/нелинейность

При введении пэгинтерферона альфа-2а 1 раз в неделю наблюдается дозозависимое увеличение системного воздействия у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) или хроническим гепатитом С (ХГС).

У пациентов с ХГВ и ХГС через 6-8 недель терапии пэгинтерфероном альфа-2а один раз в неделю достигается равновесная концентрация, которая в 2-3 раза выше, чем после однократного введения. После 8-й недели лечения при введении препарата один раз в неделю дальнейшей кумуляции не происходит. Через 48 недель терапии соотношение максимальной и минимальной концентрации составляет 1.5-2.0. Концентрации пэгинтерферона альфа-2а в сыворотке поддерживаются в течение всей недели (168 ч) после введения.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Пегасис изучали у пациентов с ХГС и умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или тяжелой (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) степенью почечной недостаточности, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей хронического гемодиализа. У пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, получавших препарат Пегасис в дозе 180 мкг один раз в неделю, отмечались сходные экспозиции пэгинтерферона альфа-2а в плазме по сравнению с

пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности, получавших препарат Пегасис в дозе 180 мкг один раз в неделю, отмечалась на 60 % более высокая экспозиция пэгинтерферона альфа-2а, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Таким образом, у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы препарата Пегасис до 135 мкг один раз в неделю. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения хронического гемодиализа, применение препарата Пегасис в дозе 135 мкг один раз в неделю приводило к снижению экспозиции пэгинтерферона альфа-2а на 34 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Тем не менее, несколько независимых исследований продемонстрировали, что доза 135 мкг является безопасной, эффективной и хорошо переносимой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Пол

Фармакокинетические показатели препарата Пегасис у женщин и мужчин после однократной подкожной инъекции сопоставимы.

Дети и подростки

У пациентов с ХГВ в возрасте от 3 до 17 лет, получавших препарат Пегасис из расчета на площадь поверхности тела (ППТ), медианная экспозиция препарата в интервале между приемами была сопоставима с таковой у взрослых пациентов, получавших фиксированную дозу 180 мкг.

Показана линейная зависимость кажущегося клиренса препарата от ППТ у пациентов в возрасте от 2 до 8 лет. Чем ниже ППТ, тем ниже клиренс препарата и выше итоговая экспозиция. Предполагается, что средний уровень экспозиции в интервале между приемами препарата у детей будет выше на 25-70 %, чем тот же показатель у взрослых пациентов, получающих препарат в фиксированной дозе 180 мкг.

Пожилые пациенты

У пациентов старше 62 лет всасывание препарата после однократной подкожной инъекции 180 мкг было замедленным (однако устойчивым) по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами (t_{max} 115 часов против 82 часов). Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) слегка увеличивается у пациентов старше 62 лет (1663 против 1295 нг × ч/мл), но максимальные концентрации у пациентов моложе и старше 62 лет одинаковы (9.1 и 10.3 нг/мл, соответственно). На основании данных экспозиции, фармакодинамического ответа и переносимости снижения начальной дозы препарата у таких пациентов не требуется.

Нарушения функции печени

Параметры фармакокинетики препарата у здоровых лиц и пациентов с гепатитом В или С являются схожими. У пациентов с циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетические характеристики пэгинтерферона альфа-2а аналогичны таковым у пациентов без цирроза.

Место инъекции

Подкожное введение препарата должно быть ограничено областью передней брюшной стенки и бедер, поскольку степень всасывания, на основании АУС, была на 20-30 % выше при инъекции именно в эти области. Концентрация препарата была ниже в исследованиях, в которых Пегасис вводили подкожно в область плеча.

Фармакодинамика

Препарат Пегасис представляет собой пегилированный интерферон альфа-2а, который формируется путем конъюгации молекулы ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоль) с молекулой интерферона альфа-2а. Интерферон альфа-2а производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК и является производным продуктом клонированного гена человеческого лейкоцитарного интерферона, который синтезируется в клетках *E. coli*. Так же как интерферон альфа-2а, Пегасис обладает противовирусной и антипролиферативной активностью *in vitro*.

Интерферон альфа-2а конъюгирован с бис-монометоксиполиэтиленгликолем со степенью замещения одного моля полимера одним молем протеина.

Средняя молекулярная масса составляет приблизительно 60 кДа, из которых 20 кДа составляет белковая часть молекулы.

У пациентов 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 пегилированным интерфероном альфа-2а или интерфероном альфа.

Показания к применению

Хронический гепатит В

- HBeAg-положительный и HBeAg-негативный хронический гепатит В у взрослых пациентов с компенсированным поражением печени и признаками вирусной репликации, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным воспалением печени и/или фиброзом
- HBeAg-положительный хронический гепатит В у детей и подростков в возрасте 3-х лет и старше с признаками вирусной репликации и стойким повышением активности АЛТ

Хронический гепатит С

- в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени
- в комбинации с рибавирином для лечения хронического гепатита С у детей и подростков в возрасте 5 лет и старше с положительной РНК вирусного гепатита С, которые не получали терапию ранее. Перед началом терапии необходимо учитывать, что комбинированная терапия провоцирует задержку роста. Вопрос обратимости задержки роста

остаётся неясным. Решение о необходимости терапии необходимо принимать в каждом индивидуальном случае.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Пегасис должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения терапии у пациентов с хроническим гепатитом В и С.

В случае использования препарата Пегасис в комбинации с другими лекарственными препаратами следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению данных препаратов.

Монотерапия препаратом Пегасис показана только в случае наличия противопоказаний к другим лекарственным препаратам для лечения хронического гепатита С.

Хронический гепатит В

Взрослые пациенты

Рекомендованная доза препарата Пегасис в терапии HBeAg-положительного и HBeAg-отрицательного хронического гепатита В составляет 180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель.

Хронический гепатит С

Взрослые пациенты, ранее не получавшие лечение

Рекомендованная доза препарата Пегасис в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином составляет 180 мкг один раз в неделю.

Дозы рибавирина, при применении в комбинации с препаратом Пегасис приведены в Таблице 1. Таблетки рибавирина следует принимать во время приема пищи.

Продолжительность комбинированной терапии

Продолжительность лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с генотипом вируса пациента. Пациенты, инфицированные генотипом 1 вируса гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от вирусной нагрузки должны получать лечение в течение 48 недель.

24-недельное лечение возможно у пациентов с генотипом 1 в случае исходной низкой вирусной нагрузки (НВН, не более 800000 МЕ/мл) или у пациентов с генотипом 4, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, и остаётся на неопределяемом уровне на 24-й неделе лечения. Однако в итоге 24-недельная продолжительность лечения может быть связана с повышенным риском рецидива, в сравнении с 48-недельной. Поэтому, при решении вопроса о продолжительности лечения необходимо принимать во внимание такие факторы, как переносимость комбинированной терапии, а также степень фиброза печени. Укорочение курса терапии у пациентов с генотипом 1 и исходной высокой вирусной нагрузкой (ВВН, более 800000 МЕ/мл), у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, и остаётся на неопределяемом уровне на 24 неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как данные исследований не позволяют исключить негативного влияния на устойчивый вирусологический ответ.

Лечение пациентов с генотипами 2 или 3 вируса гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от исходной вирусной нагрузки, может ограничиться 24-недельным курсом. Лечение продолжительностью в 16 недель возможно у пациентов с генотипом 2 или 3 с исходной НВН, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе лечения. Следует принимать во внимание то, что 16-недельный курс лечения может ассоциироваться с повышенным риском рецидива в сравнении с 24-недельным курсом. У пациентов данной группы при принятии решения о продолжительности терапии следует принимать в расчет переносимость комбинированного лечения и степень фиброза печени. Укорочение продолжительности лечения у пациентов с генотипами 2 или 3 и исходной ВВН, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как не исключается негативное влияние на устойчивый вирусологический ответ.

Данные о пациентах с генотипами 5 или 6 ограничены; для таких пациентов рекомендуется 48-недельный курс лечения препаратом Пегасис в комбинации с рибавирином в дозе 1000-1200 мг.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию при комбинированном лечении больных вирусным гепатитом С

<i>Генотип вируса</i>	<i>Доза препарата Пегасис</i>	<i>Доза рибавирина</i>	<i>Продолжительность лечения</i>
Генотип 1, НВН, БВО*	180 мкг	<75 кг веса тела = 1000мг ≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1, ВВН, БВО*	180 мкг	<75 кг веса тела = 1000мг ≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 4, БВО*	180 мкг	<75 кг веса тела = 1000мг ≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 или 4, нет БВО*	180 мкг	<75 кг веса тела = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 2 или 3, нет БВО**	180 мкг	800 мг	24 недели
Генотип 2 или 3, НВН, БВО**	180 мкг	800 мг ^(a)	16 ^(a) или 24 недели
Генотип 2 или 3, ВВН, БВО**	180 мкг	800 мг	24 недели

*БВО** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе и РНК вируса не определяется на 24-й неделе.

*БВО*** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе.

НВН – низкая вирусная нагрузка (≤ 800000 МЕ/мл); *ВВН* – высокая вирусная нагрузка (более 800000 МЕ/мл)

^(a) в настоящее время неясно приводит ли прием более высоких доз рибавирина (например, 1000 или 1200 мг/сут из расчета на массу тела) при укорочении продолжительности лечения до 16 недель к более высоким показателям устойчивого вирусологического ответа (УВО), чем прием дозы 800 мг/сут.

Клиническое значение сокращения продолжительности терапии до 16 недель вместо рекомендуемых 24 недель остается неизвестным, учитывая необходимость повторного лечения пациентов, не ответивших на проводимую терапию, и пациентов, у которых возникли рецидивы.

Рекомендуемая продолжительность монотерапии препаратом Пегасис составляет 48 недель.

Взрослые пациенты, ранее получавшие лечение

Рекомендуемая доза препарата Пегасис составляет 180 мкг в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1000 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела 75 кг и выше, независимо от генотипа.

Пациентам, у которых вирус определяется на 12 неделе, следует прекратить лечение. Рекомендуемая длительность лечения составляет 48 недель. Для пациентов с генотипом 1, не ответивших на ранее проведенную комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, но расцененных как подходящих для лечения, срок лечения составляет 72 недели.

Взрослые пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС

Рекомендуемая продолжительность лечения в дозе 180 мкг один раз в неделю в комбинации с рибавирином или в монотерапии – 48 недель. Для пациентов с генотипом 1 доза рибавирина составляет 1000 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела 75 кг и выше. Для пациентов с иными генотипами доза рибавирина составляет 800 мг. Длительность лечения менее 48 недель не изучалась.

Продолжительность терапии при комбинированном применении препарата Пегасис с другими препаратами

Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Пегасис.

Предиктивность ответа и отсутствия ответа на терапию у ранее нелеченных пациентов

Ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log от исходного или неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК вируса является предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Оценка предиктивности вирусологического ответа на терапию на 12 неделе лечения при рекомендованном режиме дозирования комбинированной терапии Пегасис/рибавирин у пациентов с ХГС

Генотип	Негативный результат			Позитивный результат		
	Нет ответа на 12 неделе	Нет УВО	Прогностическое значение	Есть ответ на 12 неделе	Есть УВО	Прогностическое значение
Генотип 1 (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Генотипы 2 и 3 (n=96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

При монотерапии прогностическое значение отрицательного результата УВО составляет 98 %.

Сходные негативные результаты были получены у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС, которые получали Пегасис в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином (100 % и 98 %, соответственно). Прогностические значения положительного результата 45 % и 70 % наблюдались при комбинированном лечении пациентов с генотипом 1 и пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС, генотип 2 или 3.

Предиктивность ответа и отсутствия ответа на комбинированную терапию у пациентов, ранее получавших лечение

У пациентов при неэффективности предыдущего лечения (получивших лечение повторно на протяжении 48 или 72 недель), наилучшим прогностическим фактором достижения УВО является супрессия вируса на 12 неделе лечения (неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С, или концентрация менее 50 МЕ/мл). Вероятность недостижения УВО при продолжительности лечения 48 или 72 недели и отсутствии супрессии вируса на 12 неделе лечения составляет 96 % (363 из 380) и 96 % (324 из 339). Вероятность недостижения УВО при продолжительности лечения 48 или 72 недели при наличии супрессии вируса на 12 неделе лечения составляет 35 % (20 из 57) и 57 % (57 из 100).

Модификация дозы препарата Пегасис при развитии побочных эффектов у взрослых пациентов

Общие показания

Если коррекция дозы требуется из-за побочных реакций (клинических и/или лабораторных) средней и тяжелой степени тяжести, 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, вплоть до прежней.

Гематологические

Уменьшение дозы у взрослых пациентов рекомендуется при снижении абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до от 500 до 750/мм³. У пациентов с АЧН менее 500 /мм³ лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000/мм³. Применение препарата следует возобновить в дозе 90 мкг под контролем числа нейтрофилов.

Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при снижении числа тромбоцитов от 25000 до 50000/мм³. При снижении уровня тромбоцитов менее 25000/мм³ препарат необходимо отменить.

Для устранения анемии, возникшей на фоне лечения, дозу рибавирина следует снизить до 600 мг в день (200 мг утром и 400 мг вечером), если имеют место следующие симптомы:

- у пациента без сердечно-сосудистого заболевания уровень гемоглобина составляет менее 100 г/л и не более 85 г/л, или
- у пациента со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием уровень гемоглобина снизился более чем на 20 г/л в течение 4 недель лечения.

Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной.

Прием рибавирина должен быть прекращен в одной из следующих ситуаций:

- у пациента без сердечно-сосудистого заболевания уровень гемоглобина ниже 85 г/л, или
- у пациента со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием уровень гемоглобина меньше 120 г/л, несмотря на уменьшение дозы в течение 4 недель.

Если прием рибавирина приостановлен по причине отклонения лабораторных показателей или клинических проявлений, возобновление приема возможно по решению лечащего врача по восстановлении соответствующих показателей. После прекращения приема рибавирина и разрешения побочного действия возможно возобновить его прием в дозе 600 мг/сутки с последующим повышением до 800 мг/сутки по усмотрению врача. Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной (1000 мг или 1200 мг).

Таблица 3. Коррекция дозы препарата Пегасис и рибавирина в зависимости от тяжести нежелательных явлений у взрослых пациентов

	Снизить дозу рибавирина до 600 мг	Отменить рибавирин	Снизить дозу препарата Пегасис до 135/90/45 мкг	Отменить Пегасис	Отменить оба препарата
Абсолютное число нейтрофилов			От 500 < 750/мм ³	<500/мм ³	
Количество тромбоцитов			От 25000 до <50 000/мм ³		<25000/мм ³
Уровень гемоглобина (отсутствие сердечно-сосудистой патологии)	85 – 100 г/л	< 85 г/л			
Уровень гемоглобина (при стабильном сердечно-сосудистом заболевании)	Снижение гемоглобина на 20 г/л и более в течение 4 недель	Менее 120 г/л, несмотря на уменьшение дозы в течение 4 недель			

При непереносимости рибавирина, лечение Пегасисом можно продолжать в виде монотерапии.

Связанные с нарушением функции печени

Для пациентов с ХГС характерны колебания показателей функции печени. Повышение уровня АЛТ, по сравнению с исходным, наблюдалось у пациентов, получавших Пегасис, включая пациентов с вирусологическим ответом.

У пациентов с ХГС, получавших комбинированную терапию, наблюдалось изолированное повышение активности АЛТ (превышающее верхнюю границу нормы (ВГН) в ≥ 10 раз; или превышающее исходный уровень в ≥ 2

раза для пациентов с исходным уровнем активности АЛТ в 10 раз выше верхней границы нормы), которое исчезло без изменения дозы. При прогрессирующем или стойком повышении АЛТ дозу препарата Пегасис нужно вначале уменьшить до 135 мкг. Если активность АЛТ, несмотря на снижение дозы, продолжает повышаться или сопровождается повышением концентрации билирубина или признаками печеночной декомпенсации, лечение следует прекратить.

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

Особые популяции

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Почечная недостаточность

Пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелой степенью или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы препарата Пегасис до 135 мкг один раз в неделю. 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 Чайлд-Пью) Пегасис эффективен и безопасен. У пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В/С по Чайлд-Пью или кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода) применение препарата Пегасис не изучалось.

Классификация Чайлд-Пью подразделяет пациентов на группы А, В и С, или «легкая», «средняя» и «высокая» степень тяжести, что соответствует баллам 5-6, 7-9 и 10-15, соответственно.

Модифицированная шкала оценки:

Параметр	Степень отклонения	Балл
Энцефалопатия	Отсутствует	1
	Степень 1-2	2
	Степень 3-4*	3
Асцит	Отсутствует	1
	Легкая степень	2
	Средняя степень	3
Общий билирубин плазмы, (мг/дл)	<2	1
	2.0-3	2
	<3	3

Единица СИ = мкмоль/л	<34 34-51 > 51	1 2 3
Альбумин плазмы крови, г/дл	>3.5 3.5-2.8 > 2.8	1 2 3
МНО	<1.7 1.7 – 2.3 >2.3	1 2 3

* Классификация, используемая авторами Trey, Bums, Saunders (1966).

Дети и подростки

Пегасис противопоказан новорожденным и детям до 3 лет, поскольку содержит в качестве вспомогательного вещества бензиловый спирт.

Для применения у детей рекомендуется использовать препарат в виде предварительно заполненных шприцев. Препарат Пегасис в форме предварительно заполненных шприц-ручек не позволяет точно корректировать дозу для пациентов детского возраста. Пациенты, начавшие лечение до наступления своего 18-летия, должны продолжить терапию препаратом Пегасис в исходном режиме вплоть до окончания курса лечения. Доза препарата для пациентов детского возраста рассчитывается на основании ППТ. Для расчета ППТ пациента рекомендуется использовать формулу Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)}}{7000}}$$

Рекомендуемая продолжительность лечения у пациентов с ХГВ составляет 48 недель.

Перед началом терапии ХГВ следует задокументировать исходное значение уровня АЛТ. Частота ответа на терапию была ниже у пациентов с отсутствием или минимальным повышением активности АЛТ.

Продолжительность комбинированной терапии Пегасис/рибавирин у пациентов детского возраста с ХГС зависит от генотипа вируса. Пациенты с генотипами 2 и 3 должны получать лечение в течение 24 недель, тогда как пациенты с другими генотипами ВГС получают терапию в течение 48 недель. Пациенты, у которых РНК ВГС определяется через 24 недели терапии, должны прекратить лечение, так как вероятность достижения УВО у этих пациентов при продолжении терапии является очень низкой.

Рекомендуемые дозы препарата Пегасис для детей и подростков с ХГВ в возрасте от 3 до 17 лет с ППТ >0.54 м³ и для детей и подростков с хроническим гепатитом С в возрасте от 5 до 17 лет с ППТ >0.71 м³ приведены в Таблице 4.

Таблица 4: Рекомендации по дозированию препарата Пегасис у детей с ХГВ и ХГС

Площадь поверхности тела, диапазон (м ²)	Недельная доза (мкг)
--	----------------------

ХГС	ХГВ	
0.71-0.74	0.54-0.74	65
	0.75-1.08	90
	1.09-1.51	135
	>1.51	180

Предусмотрено три уровня коррекции дозы препарата Пегасис у детей, в зависимости от степени тяжести токсической реакции, которые можно использовать до прерывания или полного прекращения терапии (см. Таблицу 5).

Таблица 5: Рекомендации по модификации доз препарата Пегасис у детей с ХГВ и ХГС

Начальная доза (мкг)	Снижение дозы, 1-й уровень (мкг)	Снижение дозы, 2-й уровень (мкг)	Снижение дозы, 3-й уровень (мкг)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Рекомендации по коррекции доз препарата Пегасис с целью снижения токсичности в детской популяции приведены в Таблице 6.

Таблица 6: Рекомендации по модификации доз препарата Пегасис с целью снижения токсичности у детей с ХГВ и ХГС

Токсичность	Коррекция дозы препарата Пегасис
Нейтропения	От 500 до <750/мм ³ : срочная коррекция до 1-го уровня. От 250 до <500/мм ³ : прерывание терапии до восстановления числа клеток до уровня 1000/мм ³ , снижение дозы до уровня 2 и тщательный контроль. <250/мм ³ (или фебрильная нейтропения): прекращение терапии.
Тромбоцитопения	От 25.000 до <50.000/мм ³ : снижение дозы до уровня 2. <25.000/мм ³ : прекращение терапии.
Повышение уровня АЛТ	При стойком или продолжающемся повышении уровня АЛТ в 5 и более раз, но менее чем в 10 раз выше ВГН, дозу снижают до уровня 1 с последующим еженедельным контролем сохранения концентрации АЛТ на стабильном уровне или ее снижения. При стойком увеличении АЛТ в 10 и более раз ВГН следует прекратить терапию.

Коррекция доз у пациентов детского возраста – комбинированная терапия Пегасис/рибавирин

Рекомендуемая доза рибавирина для детей и подростков с ХГС в возрасте от 5 до 17 лет подбирается на основании массы тела пациента из расчета 15 мг/кг/сут; общая суточная доза делится на две дозы. Для пациентов с массой тела 23 кг и более режим дозирования приведен в Таблице 7. Пациенты и

лица, осуществляющие уход за ними не должны пытаться разделить таблетки рибавирина 200 мг на две или несколько частей.

Таблица 7: Рекомендации по дозированию рибавирина у детей с ХГС в возрасте от 5 до 17 лет

Масса тела, кг (фунты)	Суточная доза рибавирина (приблизительно 15 мг/кг/сут)	Количество таблеток рибавирина
23 – 33 (51-73)	400 мг/сут	1 x 200 мг, утром 1 x 200 мг, вечером
34 – 46 (75-101)	600 мг/сут	1 x 200 мг, утром 2 x 200 мг, вечером
47 – 59 (103-131)	800 мг/сут	2 x 200 мг, утром 2 x 200 мг, вечером
60 – 74 (132-163)	1000 мг/сут	2 x 200 мг, утром 3 x 200 мг, вечером
≥75 (>165)	1200 мг/сут	3 x 200 мг, утром 3 x 200 мг, вечером

Важно, что рибавирин нельзя назначать в качестве монотерапии. Если не указано иное, купирование других токсических реакций проводится согласно указаниям, предусмотренным для взрослых пациентов.

У пациентов детского возраста лечение токсических реакций, связанных с применением рибавирина (например, анемии, возникающей в ходе терапии), проводится путем уменьшения общей суточной дозы. В Таблице 8 описаны уровни коррекции дозы рибавирина.

Таблица 8: Рекомендации по коррекции дозы рибавирина у детей с ХГС

Полная доза (приблизительно 15 мг/кг/сут)	Пошаговая коррекция дозы (приблизительно 7.5 мг/кг/сут)	Количество таблеток рибавирина
400 мг/сут	200 мг/сут	1 x 200 мг, утром
600 мг/сут	400 мг/сут	1 x 200 мг, утром 1 x 200 мг, вечером
800 мг/сут	400 мг/сут	1 x 200 мг, утром 1 x 200 мг, вечером
1000 мг/сут	600 мг/сут	1 x 200 мг, утром 2 x 200 мг, вечером
1200 мг/сут	600 мг/сут	1 x 200 мг, утром 2 x 200 мг, вечером

Опыт применения препарата Пегасис для лечения детей в возрасте от 3 до 5 лет, страдающих ХГС, или имевших неадекватный ответ на предыдущую терапию, ограничен. Данные по применению препарата Пегасис для лечения

детей с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС или почечной недостаточностью отсутствуют.

Способ применения

Препарат вводится подкожно в область передней брюшной стенки или бедра. Экспозиция препарата снижается в случае введения в область плеча.

Подкожные инъекции проводятся самим пациентом или лицом, оказывающим уход. Каждый шприц с препаратом предназначен для однократного применения только одним пациентом.

Лицам, не являющимся медицинскими работниками, рекомендуется пройти соответствующее обучение по применению препарата. Пациент обязан строго следовать указаниям, содержащимся в «Инструкции по применению препарата», вложенной в упаковку с препаратом.

Пошаговая инструкция для самостоятельного введения препарата

Подготовка

Рекомендуется тщательно вымыть руки и заранее подготовить все необходимые принадлежности перед началом.

В упаковку включены:

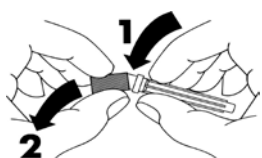
- предварительно заполненный шприц-тюбик
- инъекционная игла

В упаковку не включены (необходимо подготовить заранее):

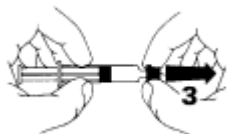
- ватный тампон, смоченный дезинфицирующим раствором
- небольшая повязка или стерильная марля
- лейкопластырь

Подготовка шприца и иглы для введения

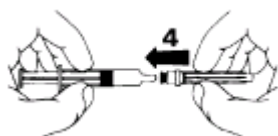
1. Снять защитный колпачок, который закрывает иглу (1-2).



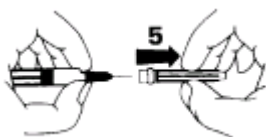
2. Снять резиновый колпачок с шприца, не прикасаясь к кончику шприца (3).



3. Прочно надеть иглу на кончик шприца (4).



4. Снять колпачок с иглы шприца (5).

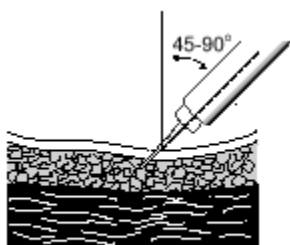


Для удаления пузырьков воздуха из шприца необходимо подержать шприц иглой вверх и, мягко постукивая по шприцу, согнать пузырьки воздуха вверх. Медленно надавить на поршень для корректирования дозы. Одеть обратно колпачок шприца и расположить шприц в горизонтальной позиции до готовности к использованию.

- перед введением необходимо позволить раствору нагреться до комнатной температуры или согреть шприц в руках
- перед введением следует визуально обследовать раствор: не использовать, если цвет раствора изменился или в нем присутствуют инородные частицы

Введение раствора

- следует выбрать место для укола в области передней брюшной стенки или бедра (исключая область пупка или линию талии)
- продезинфицировать кожу на месте инъекции
- подождать, пока обработанный участок кожи высохнет
- снять колпачок с иглы
- одной рукой захватить складку кожи, другой рукой удерживать шприц как карандаш
- ввести иглу в складку кожи под углом от 45° до 90° (6)



- ввести раствор, мягко надавливая на поршень шприца
- по окончании введения извлечь иглу
- при необходимости на место инъекции приложить на несколько секунд стерильный бинт.

Место инъекции не следует массировать. В случае небольшого кровотечения наложить повязку с помощью стерильного бинта и лейкопластыря.

Побочные действия

Краткая информация о профиле безопасности препарата

Хронический гепатит В у взрослых пациентов

Профиль безопасности препарата Пегасис при ХГВ и ХГС (продолжительность курса 48 недель с последующим наблюдением в течение 24 недель) является сходным. Частота развития побочных эффектов при ХГВ была значительно ниже, чем при ХГС за исключением лихорадки при

монотерапии препаратом Пегасис (см. Таблицу 9). У 88 % пациентов, получавших Пегасис, были отмечены побочные 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 не отличается у пациентов с циррозом и без цирроза печени.

Хронический гепатит С у взрослых пациентов

Частота и степень тяжести наиболее распространенных побочных реакций при лечении препаратом Пегасис и интерфероном альфа-2а одинаковы (Таблица 9). Самые распространенные нежелательные 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 С у пациентов, ранее не ответивших на лечение

Профиль безопасности препарата Пегасис в комбинации с рибавирином у пациентов, не ответивших на лечение, был сходным с таковым у пациентов, ранее не получавших лечение. После 72 и 48-недельного курсов лечения пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином, лабораторные отклонения или нежелательные явления привели к отмене препарата Пегасис у 12 % пациентов, к отмене рибавирина у 13 % пациентов, получавших лечение в течение 72 недель. У пациентов, получавших лечение в течение 48 недель, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене препарата Пегасис в 6 %, к отмене рибавирина – в 7 %. Аналогично у пациентов с циррозом (в том числе на ранних стадиях) частота отмены терапии препаратом Пегасис и рибавирином была выше у пациентов, получавших лечение в течение 72 недель (13 % и 15 %), чем у пациентов, получавших лечение в течение 48 недель (6 % и 6 %).

У пациентов с выраженным фиброзом или циррозом (от 3 до 6 баллов по шкале Исхака), ранее не ответивших на терапию с исходным уровнем тромбоцитов $50000/\text{мм}^3$, получавших лечение в течение 48 недель, в первые 20 недель наблюдались следующие лабораторные отклонения со стороны гематологических показателей: анемия (гемоглобин менее 100 г/л у 26 % пациентов); нейтропения (АЧН менее $750/\text{мм}^3$ у 30 % пациентов); тромбоцитопения (менее $50000/\text{мм}^3$ у 13 % пациентов).

Коинфекция 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 нежелательным явлениям, встречавшимся у $\geq 1\%$ - $\leq 2\%$ пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС при лечении препаратами Пегасис/рибавирин, относятся: гиперлактацидемия/лактоатацидоз, грипп, пневмония, эмоциональная лабильность, апатия, звон в ушах, боли в горле и гортани, хейлит, приобретенная липодистрофия и хромотурия. 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 уровню при снижении дозы или после отмены терапии. Назначение препарата Пегасис не оказывало отрицательного влияния на показатель вирусной нагрузки ВИЧ во время терапии и во время наблюдения после окончания терапии. Данные по применению у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 200/мкл ограничены.

В Таблице 9 представлена информация о нежелательных эффектах, регистрировавшихся при монотерапии препаратом Пегасис у пациентов с ХГВ и ХГС, а также при комбинированной терапией Пегасис/рибавирин у пациентов с ХГС. Нежелательные явления приведены в соответствии с частотой их возникновения. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), иногда ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10,000$). Частота развития нежелательных явлений из спонтанных отчетов в период пострегистрационного наблюдения, неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных). Для каждой категории частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их тяжести.

Таблица 9: Нежелательные реакции, развивавшиеся во время лечения препаратом Пегасис в качестве монотерапии у пациентов с ХГВ и ХГС, а также при комбинированной терапии Пегасис/рибавирин у пациентов с ХГС (данные, полученные по итогам клинических исследований и пострегистрационного наблюдения)

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания		Бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз полости рта, простой герпес, грибковые, вирусные и бактериальные инфекции	Пневмония, инфекции кожи	Эндокардит, наружный отит		Сепсис
Доброкачественные и злокачественные новообразования			Новообразования печени			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатия		Панцитопения	Апластическая анемия	Истинная эритроцитарная аплазия

Нарушения со стороны иммунной системы			Саркоидоз, тиреоидит	анафилаксия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит	Идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Отторжение почечных и печеночных трансплантатов, синдром Фогта-Коянаги-Харада
Нарушения со стороны эндокринной системы		Гипотиреоз, гипертиреоз	Диабет	Диабетический кетоацидоз		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия		Дегидратация			
Нарушения психики	Депрессия*, беспокойство, бессонница*	Агрессивность, изменение настроения, эмоциональные расстройства, нервозность, снижение либидо	Суицидальные мысли, галлюцинации	Суицид, психические расстройства		Мания, биполярные расстройства, гомицидальные мысли
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение*, рассеянность	Синкопальные состояния, мигрень, нарушения памяти, слабость, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, нарушение вкусовых ощущений, ночные кошмары, сонливость	Периферическая невропатия	Кома, судороги, неврит лицевого нерва		Церебральная ишемия
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения, боль в глазном яблоке, воспалительные заболевания глаз, ксерофтальмия	Кровоизлияние в сетчатку	Неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, поражения сосудов сетчатки, ретинопатия, язва роговицы	Потеря зрения	Серьезное отслоение сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Вертиго, боль в ухе	Потеря слуха			

Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, периферические отеки, учащенное сердцебиение		Инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, аритмия, стенокардия, фибрилляция предсердий, перикардит, суправентрикулярная тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		Приливы	Артериальная гипертензия	Кровоизлияние в головной мозг, васкулит		Периферическая ишемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, кашель	Одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, назофарингит, отек пазух, заложенность носа, ринит, боли в горле	Свистящее дыхание	Интерстициальный пневмонит (включая случаи с летальным исходом), эмболия легочной артерии		Легочная артериальная гипертензия [§]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея*, тошнота*, боль в животе*	Рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвление слизистой полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, сухость во рту	Желудочно-кишечное кровотечение	Пептическая язва, панкреатит		Ишемический колит, пигментация языка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея*, тошнота*, боль в животе*	Рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвление слизистой полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, сухость во рту	Желудочно-кишечное кровотечение	Пептическая язва, панкреатит		Ишемический колит, пигментация языка

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Нарушение функции печени	Печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, дерматит, зуд, сухость кожи	Псориаз, крапивница, экзема, сыпь, повышенное потоотделение, кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, ночное потоотделение			Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз ангионевротический отек, мультиформная эритема	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия, артралгия	Боль в спине, шее, костях, артрит, мышечная слабость, костно-мышечная боль, мышечные судороги		Миозит		Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Почечная недостаточность		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Импотенция				
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, озноб*, боль*, астения, слабость, реакции в месте введения инъекции*, чувствительность*	Боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, заторможенность, приливы, жажда				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение веса				

Травмы, отравления и осложнения процедур				Передозировка		
--	--	--	--	---------------	--	--

*Нежелательные реакции встречались часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) у пациентов с ХГВ, получавших монотерапию препаратом Пегасис.

§ Нежелательные реакции, характерные при приеме интерферонов, см. ниже *Легочная артериальная гипертензия*

Описание некоторых нежелательных реакций

Легочная артериальная гипертензия

Поступали сообщения о случаях легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на фоне приема препаратов интерферона альфа, особенно у пациентов с риском развития ЛАГ (такие как портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, цирроз). Сообщения поступали в различное время, обычно по истечении нескольких месяцев после начала терапии интерферонами альфа.

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 необходимости снижения дозы или прекращения лечения.

Терапия препаратом Пегасис ассоциировалась со снижением гематологических показателей (лейкопенией, нейтропенией, лимфопенией, тромбоцитопенией и снижением гемоглобина), которые возвращались к норме при изменении дозы и к исходному уровню через 4-8 недель после прекращения терапии.

У 24 % (216/887) пациентов, получавших 180 мкг препарата Пегасис и 1000-1200 мг рибавирина в течение 48 недель, наблюдалась нейтропения средней степени тяжести (АЧН: $0.749-0.5 \times 10^9/\text{л}$), а у 5 % (41/887) пациентов - тяжелая нейтропения (АЧН: $<0.5 \times 10^9/\text{л}$).

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 ХГВ. Однако связи между образованием антител и эффективностью лечения не выявлено.

Функция щитовидной железы

Терапия препаратом Пегасис ассоциировалась с клинически значимыми изменениями лабораторных показателей функции щитовидной железы, которые потребовали медицинского вмешательства. Частота возникновения этих изменений (4.9 %) у пациентов, получавших Пегасис/рибавирин и другие интерфероны, была одинаковой.

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 $500/\text{мм}^3$ наблюдалось у 13 % и 11 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис и терапию Пегасис/рибавирин, соответственно. Снижение уровня тромбоцитов ниже $50000/\text{мкл}$ 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 $<100 \text{ г/л}$).

Применение препарата у пациентов детского возраста

Хронический гепатит В

Профиль безопасности препарата у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, получавших препарат Пегасис на протяжении 48 недель, сопоставим с таковым у взрослых пациентов с ХГВ и у пациентов детского возраста с ХГС.

Хронический гепатит С

У пациентов в возрасте от 5 до 17 лет, получавших препарат Пегасис в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином, может потребоваться коррекция дозы, в связи с возможностью развития нейтропении и анемии. В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у детей, аналогичен таковому у взрослых пациентов. Наиболее распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратами Пегасис/рибавирин продолжительностью до 48 недель, относились: гриппоподобный синдром (91 %), головная боль (64 %), нарушения со стороны ЖКТ (56 %), реакции в месте введения инъекции (45 %). Полный список нежелательных реакций, зарегистрированных в данной возрастной группе пациентов ($n=55$), приведен в Таблице 10. 7 пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Пегасис и рибавирином в течение 48 недель, прекратили лечение из-за нежелательных явлений (депрессия, отклонения со стороны психики, преходящая слепота, выделения из сетчатки, гипергликемия, сахарный диабет 1-го типа, анемия). Большинство побочных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести. У 2 пациентов, получавших комбинированную терапию наблюдались тяжелые нежелательные реакции (гипергликемия и холецистэктомия).

У детей и подростков, получавших препарат Пегасис в комбинации с рибавирином, после 48 недель терапии наблюдались задержка роста и замедление прироста массы тела (по сравнению с исходными значениями).

Восстановление показателей роста, наблюдаемое через 2 года после завершения терапии, сохранялось через 6 лет после окончания лечения. Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы утверждать, что задержка

роста, обусловленная терапией препаратом Пегасис, всегда является обратимой.

Таблица 10: Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста, инфицированных ВГС, получавших комбинированную терапию Пегасис/рибавирин

Класс систем органов	Очень часто	Часто
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекционный мононуклеоз, стрептококковый фарингит, грипп, вирусный гастроэнтерит, кандидоз, гастроэнтерит, абсцесс зуба, ячмень, инфекции мочевых путей, назофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Гипергликемия, сахарный диабет 1-го типа
Нарушения психики	Бессонница	Депрессия, беспокойство, галлюцинации, нарушение поведения, агрессивность, гнев, синдром дефицита внимания и гиперактивности
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, нарушение внимания, мигрень
Нарушения со стороны органа зрения		Преходящая слепота, экссудаты сетчатки, нарушение зрения, раздражение слизистой оболочки глаза, боль, зуд в глазах
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		Боль в ухе
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нарушения пищеварения	Боль в верхней части живота, стоматит, тошнота, язвенный стоматит, нарушения слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, зуд, алопеция	Отек лица, медикаментозная сыпь,
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной	Костно-мышечная боль	Боль в спине, боль в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия, недержание мочи, нарушение функции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Вагинальные выделения
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Гриппоподобный синдром, реакция в месте введения инъекции,	Лихорадка, гематома, боль в месте прокола сосуда
Лабораторные и инструментальные данные		Психические отклонения
Хирургические и терапевтические процедуры		Удаление зуба, холецистэктомия
Социальные обстоятельства		Проблемы с обучаемостью

Лабораторные показатели

Снижение уровня гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов может потребовать уменьшения дозы препарата или полного отказа от терапии. В

большинстве случаев, отклонения лабораторных показателей являлись обратимыми и возвращались к исходным значениям вскоре после прекращения терапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к альфа-интерферонам, к полиэтиленгликолю, к продуктам жизнедеятельности *E. coli* или любому другому компоненту препарата
- аутоиммунный гепатит
- декомпенсированный цирроз печени, тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в фазе декомпенсации, в том числе с нестабильным плохо контролируемым течением в предшествующие 6 месяцев
- цирроз печени с суммой 6 и более баллов по Чайлд-Пью у больных сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС (за исключением случаев, когда гипербилирубинемия вызвана приемом таких лекарственных средств, как атазанавир и индинавир)
- комбинированное применение с телбивудином
- новорожденным и детям в возрасте до 3 лет ввиду наличия в составе препарата бензилового спирта
- наличие у пациентов-детей (в том числе в анамнезе) тяжелых психических нарушений, включая тяжелую депрессию, суицидальную настроенность и попытки суицида
- беременность
- в комбинации с рибавирином противопоказан мужчинам, чьи партнерши не применяют надежные средства предупреждения беременности

Лекарственные взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

Введение препарата Пегасис в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 4 недель не оказывает влияния на фармакокинетику мефенитоина, дапсона, дебризохина и толбутамида. Предположительно Пегасис не оказывает влияния на метаболическую активность цитохромов P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6 *in vivo*.

Пегасис является умеренным ингибитором активности изофермента 1A2 цитохрома P450: показано, что площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) теофиллина увеличивается на 25 %. Поэтому необходим контроль концентрации теофиллина и коррекция его дозы, у пациентов, получающих теофиллин одновременно с препаратом Пегасис или комбинацией Пегасис/рибавирин. Взаимодействие между теофиллином и препаратом Пегасис, по-видимому, достигает максимума через более чем 4 недели терапии препаратом Пегасис.

Моноинфекция ВГС/ВГВ

У пациентов, получавших поддерживающую терапию метадонем одновременно с препаратом Пегасис в дозе 180 мкг 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, отмечалось повышение концентрации метадона на 10-15 %. Поэтому такие пациенты нуждаются в наблюдении на предмет развития симптомов токсичности метадона. У пациентов, получающих высокие дозы метадона, имеется риск удлинения интервала QTc.

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. Следует избегать совместного использования азатиоприна и комбинации Пегасис/рибавирин. В некоторых случаях возможно назначение рибавирина в комбинации с азатиоприном, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск. В таких случаях необходимо проводить тщательный мониторинг на предмет развития миелотоксичности. При возникновении миелотоксичности комбинированную терапию следует отменить.

Фармакокинетическое взаимодействие между ламивудином и препаратом Пегасис у пациентов с ВГВ, а также между ламивудином и комбинацией Пегасис/рибавирин у пациентов с ВГС отсутствует.

Комбинированное применение телбивудина (600 мг/сут) и препарата пегасис в дозе 180 мкг/нед, подкожно, для лечения ВГВ приводит к повышенному риску развития периферической нейропатии. Механизм подобного действия неизвестен, поэтому нельзя исключать повышенный риск развития периферической нейропатии и для других интерферонов (как стандартных, так и пегилированных). Кроме этого, в настоящее время не установлена эффективность комбинированного применения телбивудина и интерферонов альфа (пегилированных или стандартных). Поэтому совместное применение препарата Пегасис с телбивудином противопоказано.

Коинфекция ВИЧ-ВГС

Очевидных доказательств межлекарственного взаимодействия влияния рибавирина на внутриклеточное фосфорилирование некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (ламивудин и зидовудин или ставудин), не обнаружено. Одновременный прием НИОТ не влияет на экспозицию рибавирина в плазме.

Одновременный прием диданозина и рибавирина не рекомендуется. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) *in vitro*, что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической нейропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактатемии/лактатацидозу.

При использовании зидовудина в комплексной терапии ВИЧ сообщалось об усугублении анемии, вызванной приемом рибавирина. Однако точный механизм этого явления еще подлежит определению. Ввиду повышенного риска развития анемии одновременное применение рибавирина и зидовудина

не рекомендуется. Если комбинированная антиретровирусная терапия уже проводится, следует рассмотреть возможность замены зидовудина на другой препарат, особенно у пациентов, имевших в анамнезе анемию, вызванную приемом зидовудина.

Особые указания

Нарушения со стороны психики и центральной нервной системы

У некоторых пациентов, как во время лечения препаратом Пегасис, так и в течение 6 месяцев после прекращения лечения, наблюдались тяжелые побочные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС), в частности: депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. При терапии интерферонами альфа наблюдались и другие побочные реакции со стороны ЦНС, в том числе 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. В случае, если симптомы психических расстройств сохраняются или усугубляются, или выявляется суицидальная настроенность, рекомендуется отменить терапию препаратом Пегасис и оказать необходимое соответствующее лечение.

Пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями (в том числе в анамнезе):

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

Применение препарата у детей и подростков с имеющимся или с наличием в анамнезе тяжелого психического расстройства противопоказано.

Пациенты, употребляющие/злоупотребляющие психоактивными веществами:

Пациенты, инфицированные ВГС и имеющие нарушения, связанные с употреблением психоактивных веществ (алкоголь, каннабиоиды и т.д.), находятся в группе повышенного риска развития психических расстройств или обострения уже существующих при лечении интерферонами альфа. Если лечение интерферонами альфа является необходимым у этих пациентов, следует тщательно оценить наличие сопутствующих психических заболеваний и потенциал использования других веществ, а также адекватно их контролировать до начала терапии. Следует тщательно наблюдать за пациентами как во время терапии, так и после ее прекращения. Для оценки рисков перед началом лечения, во время терапии и при наблюдении после завершения терапии следует использовать междисциплинарный подход с привлечением при необходимости психиатра и нарколога. В случае повторного возникновения или развития психических нарушений и

употребления психоактивных веществ рекомендуется раннее вмешательство.

Рост и развитие (дети и подростки):

У детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет, получавших препарат Пегасис в комбинации с рибавирином, после 48 недель терапии часто наблюдалась задержка роста и замедление прироста массы тела.

При назначении препарата детям необходимо в каждом конкретном случае тщательно взвесить ожидаемые преимущества от терапии относительно рисков для здоровья пациентов, описанных в клинических исследованиях. Важно учитывать тот факт, что комбинированная терапия Пегасис +/- рибавирин приводила к задержке роста, обратимость которой не установлена. Этот риск следует сопоставить с характеристиками заболевания ребенка, включая признаки прогрессирования заболевания (особенно фиброз), сопутствующие заболевания, которые могут негативным образом повлиять на прогрессирование заболевания (например, ко-инфекция ВИЧ), а также прогностические факторы клинического ответа (генотип ВГС и уровень вирусной нагрузки).

При возможности, лечение ребенка следует начинать после скачка роста, связанного с половым созреванием, для того, чтобы сократить риск задержки роста. Данные об отдаленных эффектах на половое созревание отсутствуют.

Терапия препаратом Пегасис в виде монотерапии или в комбинации Пегасис/рибавирин должна проводиться под наблюдением квалифицированного врача, так как может потребоваться снижение дозы или временная отмена препарата или прекращение лечения вследствие возникновения умеренных или серьезных побочных реакций.

В истории болезни пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата. Замена препарата на другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Пегасис.

Проведение лабораторных тестов до начала и во время терапии

До начала терапии препаратом Пегасис всем пациентам рекомендуется сдать стандартные общие клинические и биохимические анализы крови.

Начало терапии возможно при следующих исходных показателях:

- число тромбоцитов $\geq 90,000$ клеток/ мм^3
- АЧН ≥ 1500 клеток/ мм^3
- компенсированная функция щитовидной железы (ТТГ и Т4 в пределах нормальных значений)

После начала терапии общий анализ крови необходимо повторить через 2 и 4 недели, а биохимический – через 4 недели; лабораторные анализы следует проводить периодически во время терапии (включая контроль уровня глюкозы).

Во время лечения может наблюдаться снижение как общее количество лейкоцитов, так и АЧН, обычно начиная со 2-й недели терапии. Прогрессирующее снижение АЧН через 8 недель терапии встречалось нечасто. Снижение АЧН было обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата, у большинства пациентов показатель АЧН достигал нормального значения через 8 недель и возвращался к исходному значению у всех пациентов примерно через 16 недель.

Терапия препаратом Пегасис связана со снижением числа тромбоцитов, которое возвращались к исходному уровню после окончания лечения. В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При комбинированном лечении препаратами Пегасис и рибавирин анемия (гемоглобин <100 г/л) развивалась у 15 % пациентов с ХГС. Частота развития анемии зависит от длительности курса терапии и дозы. У женщин риск развития анемии выше.

При использовании препарата Пегасис в комбинации с другими миелотоксичными препаратами следует соблюдать осторожность.

В литературе описаны случаи развития 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.

У пациентов с ХГС с отсутствием эффекта от ранее проведенной терапии и прервавших терапию в связи с гематологическими нежелательными явлениями использование препарата Пегасис в комбинации с рибавирином изучено недостаточно. Необходимо взвесить потенциальный риск и пользу перед началом терапии у таких пациентов.

Эндокринная система

При применении интерферонов альфа, в том числе препарата Пегасис, наблюдались нарушения функции щитовидной железы или усугубление 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. При применении препарата Пегасис наблюдались такие нарушения, как гипергликемия, гипогликемия и сахарный диабет. Пациенты с вышеперечисленными состояниями, которые не поддаются адекватной коррекции, не должны начинать монотерапию препаратом Пегасис или комбинированную терапию препаратом Пегасис/ рибавирин, 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 электрокардиограмму. 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. 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 ХГС, при ХГВ 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 верхнюю границу нормы, 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 случае 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.

Сообщалось о случаях развития синдрома Фогта-Коянаги-Харада (ФГХ) у пациентов с ХГС, получавших терапию интерферонами. Данный синдром представляет собой гранулематозное воспалительное заболевание, затрагивающее глаза, слуховой аппарат, оболочки головного мозга и кожу. При подозрении на синдром ФГХ необходимо прекратить терапию противовирусными препаратами и рассмотреть возможность применения кортикостероидов.

Лихорадка/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 антибактериальную терапию и отменить терапию препаратом Пегасис.

Офтальмологические изменения

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

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

Нарушения 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.

Трансплантация

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.

Коинфекция ВИЧ-ВГС

Перед началом лечения следует внимательно ознакомиться с возможными побочными эффектами антиретровирусных препаратов, которые пациент будет принимать совместно с препаратами для терапии ХГС, а также с потенциальными перекрывающимися профилями токсичности монотерапии препаратом Пегасис и комбинированной терапии с рибавирином. У пациентов, одновременно получавших ставудин и интерферон с рибавирином или без него, частота возникновения панкреатита и/или лактоацидоза составила 3 % (12/398).

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

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 в себя: повышенный сывороточный билирубин, сниженный уровень гемоглобина, повышенную щелочную фосфатазу или пониженный уровень тромбоцитов и лечение дидазином (ddI).

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 нарушения

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 препаратами

Пегасис и рибавирин 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.

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

У пациентов с ХГС и фиброзом различной стадии, не ответивших на предшествующую терапию, при монотерапии препаратом Пегасис в дозе 90 мкг в неделю в течение 3.5 лет значимого сокращения скорости прогрессирования фиброза или связанных с ним клинических явлений не отмечалось.

Вспомогательное вещество

Препарат Пегасис содержит бензиловый спирт, поэтому его нельзя назначать недоношенным детям и новорожденным, так как он может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей в возрасте до 3 лет.

Беременность и период лактации

Данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют либо крайне ограничены. Интерферон альфа-2а обладает репродуктивной токсичностью, однако потенциальный риск для человека не установлен. Препарат Пегасис может использоваться во время беременности только в том случае, если потенциальная польза от терапии для матери превышает возможный риск для плода.

У рибавирина в исследованиях на животных выявлены выраженные тератогенные эффекты и способность вызывать смерть плода. Рибавирин противопоказан беременным женщинам. Женщинам, получающим терапию препаратом Пегасис в комбинации рибавирином, а также половым партнерам мужчин, получающих подобную терапию, следует предпринимать все меры предосторожности для предупреждения беременности. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 4 месяцев после завершения терапии. Пациенты-мужчины и их половые партнеры должны использовать эффективные средства контрацепции в течение курса лечения и на протяжении 7 месяцев после завершения терапии (см. инструкцию по медицинскому применению рибавирина).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли пэгинтерферон альфа-2а и/или его метаболиты с грудным молоком человека. Для исключения нежелательного воздействия препарата на ребенка во время грудного вскармливания, перед началом терапии матери следует прекратить кормить ребенка грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациентов, у которых развивается головокружение, сонливость, спутанность сознания и слабость, следует предостеречь от вождения автомобиля или работы с машинами и механизмами.

Передозировка

Описаны случаи передозировки препарата Пегасис при введении препарата в течение двух 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. При раке почки и хроническом миелолейкозе препарат вводили в дозах до 540 и 630 мкг в неделю. Признаками токсичности, ограничивающими дальнейшее применение в этих дозах, были утомляемость, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и тромбоцитопения, характерные при лечении обычными интерферонами.

Форма выпуска и упаковка

По 180 мкг/0.5 мл в одноразовый шприц-тюбик из бесцветного стекла. По 1 шприц-тюбику и 1 игле помещают вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту

Производитель

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан,

принимаящей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

050020, г. Алматы, ул. Луганского, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com