

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

29.12.15 № 915

РЕєстраційне посвідчення

UA/14828/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

27.04.2017 № 476

**ІНСТРУКЦІЯ**

для медичного застосування лікарського засобу

**ПЕГФЕРОН**

**PEGFERON**

**Склад:**

1 флакон містить:

*діюча речовина:* 180 мкг/1 мл пегінтерферону альфа-2а;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; спирт бензиловий; натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодяні; полісорбат 80; 10% розчин натрію ацетат, тригідрат до pH 6,0 (додається тільки за необхідності); 10% кислота оцтова до pH 6,0 (додається тільки за необхідності); вода для ін'екцій.

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина від безбарвного до злегка жовтуватого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Імуностимулятори. Інтерферони. Пегінтерферон альфа-2а.

Код ATX L03A B11.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

**Механізм дії.**

Пегільований інтерферон альфа-2а (Пегферон) являє собою кон'югат ПЕГ (біс-монометоксиполіетиленгліколю) з інтерфероном альфа-2а. *In vitro* Пегферон має протиірушу та антипроліфераційну дію, що є характерним для інтерферону альфа-2а. Інтерферон альфа-2а кон'югований з біс-монометоксиполіетиленгліколем зі ступенем заміщення одного моля полімеру одним молем протеїну. Середня молекулярна маса сполуки становить приблизно 60000, близько 20000 припадає на білкову складову.

**Фармакодинамічні ефекти.**

У пацієнтів з хронічним гепатитом С <sup>уявлення</sup> зниження рівня РНК вірусу гепатиту С (ВГС) при відповіді на терапію препаратом Пегферон 180 мкг відбувається у дві фази. Перша фаза відзначається через 24-36 годин після першої ін'екції 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 пегінтерферону альфа-2а здоровим особам препарат визначається в сироватці крові через 3-6 годин. Час засидання концентрація в сироватці крові досягає 80 % від максимальної. Всмоктування пегінтерферону альфа-2а



альфа-2а триває, 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. За даними мас-спектрометрії, розподіл по тканинах та ауторадіолюмінографії, які отримані в дослідженнях на щурах, пегінтерферон альфа-2а виявляється у високих концентраціях в крові і також у печінці, нирках і кістковому мозку.

**Метаболізм.** Особливості метаболізму препарату Пегферон 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 порівняно 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 Пегферону.

**Лінійність/нелінійність.** При введенні препарату Пегферон 1 раз на тиждень спостерігається дозозалежне збільшення системного впливу у здорових добровольців і у пацієнтів з хронічним гепатитом В або С. У хворих на хронічний гепатит В або С через 6-8 тижнів терапії пегінтерфероном альфа-2а 1 раз на тиждень досягається рівноважна концентрація, яка в 2-3 рази вища, ніж після однократного введення. Після 8-го тижня лікування при введенні препарату 1 раз на тиждень подальшої кумуляції не відбувається. Через 48 тижнів терапії співвідношення пікової і кінцевої концентрації становить 1,5-2. Концентрації препарату Пегферон у сироватці крові 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 відзначається зниження кліренсу пегінтерферону альфа-2а на 25 % порівняно з пацієнтами без порушення функції нирок. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, які отримують сеанси гемодіалізу, відзначається зниження кліренсу пегінтерферону альфа-2а на 25-45 %, і експозиція препарату в дозі 135 мкг подібна до експозиції, відзначеної у пацієнтів з нормальнюю нирковою функцією в дозі 180 мкг (див. розділи «Способ застосування та дози»).

#### Стать

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

#### Хворі літнього віку

У пацієнтів віком від 62 років всмоктування препарату Пегферон після одноразової підшкірної ін'єкції 180 мкг було сповільненим (однак стійким) порівняно з молодими здоровими добровольцями ( $t_{max}$  115 годин порівняно з 82 годинами). Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) дещо збільшується у пацієнтів віком від 62 років (1663 порівняно з 1295 нг х год/мл), однак максимальні концентрації у пацієнтів віком до і від 62 років були одинакові (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. розділи «Способ застосування та дози»).

#### Хворі з порушенням функції печінки

Фармакокінетика препарату Пегферон у здорових осіб і хворих на гепатит С або В була схожою. У хворих із цирозом (клас А за шкалою Чайлда-П'ю) фармакокінетичні характеристики такі ж, як у хворих без цирозу.

#### Місце ін'єкції

Підшкірне введення препарату Пегферон слід обмежити ділянкою передньої стегони, оскільки ступінь всмоктування, на основі AUC, була на 20-30 % вищою від ділянки пахвової стегони.

саме в ці ділянки. Концентрація препарату була нижча в дослідженнях, у яких Пегферон вводили підшкірно у ділянку плеча.

### Клінічні характеристики.

#### Показання.

##### Хронічний гепатит С

Пегферон у комбінації з іншими лікарськими засобами показаний для лікування хронічного гепатиту С із компенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Способ застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Щодо специфічної активності до генотипу вірусу гепатиту С, див. розділ «Способ застосування та дози», «Фармакологічні властивості».

##### Хронічний гепатит В

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

#### 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»).

#### Автоімунний гепатит.

Тяжка печінкова недостатність або декомпенсований цироз печінки.

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

Цироз із сумою балів  $\geq 6$  за шкалою Чайлда-П'ю у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС, окрім випадків, коли підвищення даного показника не пов'язане з непрямою гіперблірубінемією внаслідок прийому препаратів, таких як атазанавір та індінавір.

Комбіноване лікування препаратом Пегферон з телбіудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Дослідження з вивчення взаємодії проводили лише з участю дорослих пацієнтів.

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

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

Пацієнти, інфіковані лише вірусом гепатиту С або вірусом гепатиту В: у досліджені фармакокінетики у 24 пацієнтів з ВГС, які супутньо застосовували метадон у підтримуючих дозах (середня – 95 мг; інтервал доз: 30-150 мг), лікування препаратом Пегферон у дозі 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів призводило до зростання середніх рівнів метадону на 10 % та 15 % порівняно з початковим значенням. Клінічна значущість цих змін невідома; тим не менше, за пацієнтами слід спостерігати на наявність ознак та симптомів токсичного впливу метадону. Особливо слід розглянути ризик подовження інтервалу між дозами у пацієнтів, які приймають метадон у високих дозах.

Рибавірин, інгібуючи інозин-монофосfat-дегідрогеназу, може втручатися у метаболізм азатіоприну; це призводить до акумуляції 6-метилтіоінозин монофосфатази (6-MT1MF).



супроводжується міелотоксичністю у пацієнтів, які лікуються азатіоприном. Слід уникати супутнього застосування пегінтерферону альфа-2а і рибавіруну з азатіоприном. В окремих випадках, коли користь від супутнього застосування рибавіруну та азатіоприну виправдовує можливий ризик, рекомендується пильно контролювати гематологічні показники протягом терапії азатіоприном на випадок ознак міелотоксичноності, 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 Пегферон у пацієнтів з ХГВ або препаратом Пегферон та рибавіруном у пацієнтів з ХГС.

У клінічному дослідженні комбінації телбівудину в дозі 600 мг на добу з пегильованим інтерфероном альфа-2а в дозі 180 мкг 1 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 (пегильованих чи стандартних) також може супроводжуватися підвищеним ризиком. Більше того, користь від застосування телбівудину з інтерфероном альфа (пегильованим або стандартним) на даний час не встановлена. Тому комбінація препарату Пегферон 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 вивченням впливу рибавіруну на внутрішньоклітинне фосфорилювання 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 рибавіруну.

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

Загострення спричиненою рибавіруном 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 рибавірун 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 з наявністю в анамнезі спричиненої зидовудином анемії.

### **Особливості застосування.**

**Нейропсихічні розлади:** у деяких хворих як під час лікування препаратом Пегферон, так і протягом 6 місяців після припинення лікування спостерігалися тяжкі побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС), зокрема: депресія, суїциdalний настрій і суїциdalні спроби. При терапії інтерферонами альфа спостерігалися й інші побічні реакції з боку ЦНС, у тому числі агресивна поведінка, іноді спрямована проти інших людей (наприклад, гомоцідні 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 суїциdalний настрій, рекомендується відмінити терапію препаратом Пегферон і призначити відповідне лікування.

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

**Пацієнти, які вживають/зловживають психоактивними речовинами:** при лікуванні інтерферонами альфа у пацієнтів, інфікованих ВГС, і які одночасно мають розлади поведінки зі зловживанням психоактивними речовинами (алкоголь, канабіс, інше), існує підвищений ризик



розвитку психічних розладів або загострення вже існуючих психічних розладів. Якщо приймати 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 зауваження психіатра або нарколога для обстеження, лікування і спостереження пацієнтів. Таких пацієнтів слід ретельно спостерігати під час лікування і навіть після завершення лікування. Рекомендується раннє втручання з метою повторного виникнення або розвитку психічних розладів і вживання речовин.

#### *Лабораторні показники до і під час лікування*

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

Пегферон можна призначати при наступних лабораторних показниках: кількість тромбоцитів  $\geq 90000$  клітин у  $1\text{ mm}^3$ , абсолютна кількість нейтрофілів  $\geq 1500$  клітин у  $1\text{ mm}^3$ , належний контроль функції щитовидної залози (ТТГ та Т4).

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

У клінічних дослідженнях при лікуванні препаратом Пегферон знижувалася як загальна кількість лейкоцитів, так і абсолютна кількість нейтрофілів (АЧН) зазвичай у перші 2 тижні терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Прогресуюче зниження АЧН через 8 тижнів терапії зустрічалося нечасто. Зменшення АЧН було зворотним після зменшення дози або відміни препарату (див. розділ «Способ застосування та дози»), у більшості пацієнтів показник АЧН досягав нормального значення через 8 тижнів і повертається до початкового значення в усіх пацієнтів приблизно через 16 тижнів.

При лікуванні препаратом Пегферон спостерігалося зменшення кількість тромбоцитів, яке протягом періоду спостереження після лікування поверталося до початкового рівня (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках може потребуватися зміна дози (див. розділ «Способ застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях при комбінованому лікуванні препаратом Пегферон і рибавірином виникнення анемії (гемоглобін  $\leq 10$  г/дл) спостерігалося 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 Пегферон у комбінації з іншими потенційно міелотоксичними 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 міелотоксичності були зворотними протягом 4-6 тижнів після відміни противірусної терапії ВГС і супутньою призначеного азатіоприну, і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Застосування комбінації препарату Пегферон 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 Пегферон, спостерігалися порушення функції щитовидної залози або погіршення перебігу наявних захворювань щитовидної залози. Перед початком лікування препаратом Пегферон слід визначити рівні ТТГ і Т4. Лікування препаратом Пегферон можна почати або продовжити, якщо рівень ТТГ можливо підтримувати у межах норми медикаментозно. При виникненні клінічних симптомів можливої дисфункції щитовидної залози необхідно визначати ТТГ під час лікування (див. розділ «Побічні реакції»). При застосуванні препарату Пегферон спостерігається гіпо- і гіперглікемія, розвиток цукрового діабету. Пацієнтам з вище вказаними станими піддаються адекватній корекції, не слід починати терапію препаратом Пегферон.



комбіновану терапію Пегферон 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 препаратором Пегферон. Пацієнтам із серцево-судинною патологією перед початком терапії рекомендується проводити електрокардіологічний контроль. У випадку погіршення серцево-судинного статусу терапію слід перервати або відмінити. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями анемія може привести до необхідності зменшити дозу або припинити прийом рибавірину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Функції печінки:** При розвитку печінкової недостатності Пегферон слід відмінити. Збільшення активності АЛТ порівняно з початковим значенням спостерігалося під час терапії препаратором Пегферон, включаючи пацієнтів з вірусологічною відповіддю. При прогресуючому або клінічно значущому збільшенні активності АЛТ, незважаючи на зменшення дози або якщо це збільшення супроводжується підвищеннем рівня прямого білірубіну, терапію варто відмінити. На відміну від ХГС, при ХГВ загострення захворювання печінки зустрічається нерідко і супроводжується минущим і потенційно значущим підвищеннем активності АЛТ. У клінічних дослідженнях раптове виражене підвищення активності АЛТ при терапії препаратором Пегферон 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 препаратору Пегферон була зменшена, або терапія була тимчасово відмінена до нормалізації показника, у той час як у другої половини 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, крапив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілаксія). У таких випадках препарат слід відмінити і негайно призначати відповідну медикаментозну терапію. Скороминучий висип не потребує відміни терапії.

**Аутоімунні захворювання:** при лікуванні інтерферонами альфа описане виникнення аутоантитіл та аутоімунних захворювань. У групі підвищеного ризику знаходяться пацієнти зі склонністю до розвитку аутоімунних захворювань. Пацієнтам з ознаками або симптомами, які схожі з ознаками аутоімунних захворювань, слід проходити ретельне обстеження і повторну оцінку співвідношення користі і ризику від продовження лікування інтерфероном (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримують лікування інтерфероном, повідомляли про випадки синдрому Фогта-Коянагі-Харада (Vogt-Koyanagi-Harada, (VKH) – увеаменінгіальний синдром). VKH синдром – гранулематозне запальне захворювання, яке вражає очі, органи слуху, оболонки головного мозку і шкіру. При підозрі на VKH синдром противірусне лікування слід відмінити і розглянути питання про призначення кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

**Пропасиція та інфекції:** Хоча підвищення температури може бути зумовлене грипоподібним синдромом, що часто відзначається на тлі інтерферонотерапії, необхідно виключати інші причини пропасиції (зокрема серйозні бактеріальні, вірусні і грибкові інфекції), особливо у хворих із нейтропенією. При лікуванні інтерферонами альфа, у тому числі препаратором Пегферон, описані інфекційні захворювання (бактеріальні, вірусні, грибкові). При виникненні тяжких інфекційних ускладнень слід відмінити лікування препаратором Пегферон та призначити відповідну терапію.

**Офтальмологічні зміни:** під час лікування препаратором Пегферон зрідка відзначалася ретинопатія, включаючи крововилив у сітківку, «ватні» ексудати, набряк диска зорового нерва, невропатію зорового нерва та обструкцію артерій чи вен сітківки, які можуть привести до втрати зору. Усім 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 із супутніми захворюваннями органів зору (наприклад, діабетична або гіпертонічна ретинопатія) необхідно проводити додаткові огляди під час терапії препаратором Пегферон. Препаратором Пегферон необхідно відмінити при виникненні або загостренні офтальмологічних розладів.

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

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

**Трансплантація:** безпека та ефективність застосування комбінованої схеми Пегферон плюс рибавірин не встановлена у пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні препарату Пегферон у монотерапії або в комбінації з рибавірином повідомлялося про 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 ХГС, для розуміння і корекції токсичних ефектів, специфічних для кожного препарату, і можливості перекриття токсичної дії препарату Пегферон, у якості монотерапії або у комбінації з рибавірином. У пацієнтів, які одночасно отримували ставудин і інтерферон з чи без рибавіруну, 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 Пегферон і рибавірин до ВААРТ (див. інструкцію для медичного застосування рибавіруну).

У пацієнтів з ко-інфекцією і вираженим цирозом, які отримують ВААРТ, при комбінованій терапії рибавірином та інтерферонами, включаючи Пегферон, підвищений ризик розвитку летальної 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 рекомендується 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, кровоточу з варикозно розширеніх вен, порушення синтетичної функції печінки; показник за шкалою Чайлльда-П'ю  $\geq 7$ ) у пацієнтів з коефіцієм під час лікування. Показник за шкалою Чайлльда-П'ю 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 Пегферон слід негайно відмінити.

У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл недостатньо даних з ефективності і безпеки застосування препаратору Пегферон. Слід проявляти обережність при призначенні препаратору Пегферон пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів.

**Стоматологічні зміни:** у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію препаратом Негферон і рибавірином, спостерігалася патологія зубів і пародонту, яка може привести до втрати зубів. Окрім цього, тривалий курс лікування препаратом Негферон і рибавірином може спричинити 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 межами зареєстрованих показань)

У рандомізованому контролюваному дослідженні (HALT-C) у пацієнтів з ВГС і фіброзом печінки різної стадії, які не відповіли на попереднє лікування, при монотерапії препаратом

Пегферон у дозі 90 мкг/тиждень протягом 3,5 року не спостерігалося значного скорочення швидкості прогресування фіброзу або пов'язаних з ним клінічних подій.

#### Допоміжні речовини

Пегферон містить спирт бензиловий 10 мг/мл. Препарат не можна застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Спирт бензиловий може спричиняти токсичні реакції та 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» при наявності такої.

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

##### Вагітність

Належних даних щодо застосування пегінтерферону альфа-2а вагітним жінкам 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. Пегферон слід застосовувати у 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 мави спостерігалося подовження менструального циклу при застосуванні пегінтерферону альфа-2а.

##### Застосування з рибавірином

Значний тератогенний та/або ембріоцидний ефект спостерігався в усіх видів тварин, яким вводили рибавірин. Застосування рибавірину у період вагітності протипоказане. Особливою обережності слід дотримуватися для уникнення вагітності жінкам, які приймають Пегферон у комбінації з рибавірином або партнеркам чоловіків, які застосовують таку комбінацію препаратів. Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції протягом періоду лікування та ще 4 місяці після його завершення. Пацієнтам чоловікам або їхнім партнерам слід 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 іншими механізмами.

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

#### Спосіб застосування та дози.

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

При лікуванні в домашніх умовах пацієнти повинні бути проінформовані про порядок утилізації та про заборону повторного використання одноразових шприців та голок.

Лікування препаратом Пегферон слід проводити під спостереженням кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом В і С.

У випадку застосування препарату Пегферон у комбінації з іншими лікарськими засобами також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату. Препарат застосовують у комбінації з препаратом Пегферон.

Монотерапія гепатиту С препаратом Пегферон показана лише у випадках протипоказань до



застосування інших лікарських засобів.

### Дози та тривалість лікування

#### Хронічний гепатит В (ХГВ)

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

Дози рибавіруну, що застосовуються у комбінації з Пегфероном, наведені у таблиці 1. Застосовувати рибавірин рекомендовано під час їди.

#### Тривалість лікування – двокомпонентна терапія препаратом Пегферон і рибавірином

Тривалість комбінованої терапії ХГС з рибавірином залежить від генотипу вірусу.

Тривалість терапії пацієнтів з генотипом 1, у яких на 4-му 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 ( $\leq 800000$  МО/мл);
- з генотипом 4, у яких на 4-му тижні результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним на 24 тижні.

Однак у цілому тривалість лікування протягом 24 тижнів може асоціюватися з високим ризиком рецидув порівняно з тривалістю лікування 48 тижнів (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. Зі ще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 1 і високим початковим вірусним навантаженням ( $>800000$  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 ( $\leq 800000$  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 рецидув більшим, ніж у випадку 24-тижневої терапії (див. розділ «Фармакологічні 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 ( $>800000$  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 щодо пацієнтів з генотипом 5 і 6 обмежені, рекомендується комбінована терапія препаратом Пегферон і рибавірином (1000-1200 мг/добу) протягом 48 тижнів.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування препарату Пегферон і рибавірину

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

		$\geq 75 \text{ кг} = 1200 \text{ мг}$	
Генотип 1, високе вірусне навантаження зі ШВВ*	180 мкг	$<75 \text{ кг} = 1000 \text{ мг}$ $\geq 75 \text{ кг} = 1200 \text{ мг}$	48 тижнів
Генотип 4 зі ШВВ*	180 мкг	$<75 \text{ кг} = 1000 \text{ мг}$ $\geq 75 \text{ кг} = 1200 \text{ мг}$	24 тижні чи 48 тижнів
Генотип 1 або 4 без ШВВ*	180 мкг	$<75 \text{ кг} = 1000 \text{ мг}$ $\geq 75 \text{ кг} = 1200 \text{ мг}$	48 тижнів
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>a</sup>	16 тижнів <sup>a</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 –  $\leq 800\,000 \text{ МО/мл}$ . Високе вірусне навантаження –  $>800\,000 \text{ МО/мл}$ .

<sup>a</sup> На даний час невідомо, чи вища доза рибавірину (наприклад 1000/1200 мг/добу залежно від маси тіла) забезпечує більшу частоту стійкої 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 Пегферон становить 48 тижнів.

Лікування хворих, у яких попередня інтерферонотерапія була неефективною

Рекомендована доза препарату Пегферон у комбінації з рибавірином становить 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Доза рибавірину становить 1000 мг/добу при масі тіла  $<75 \text{ кг}$  і 1200 мг/добу при масі тіла  $\geq 75 \text{ кг}$ , 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 пегільзованим інтерфероном і рибавірилом, рекомендована загальна тривалість терапії має становити 72 тижні (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### Ко-інфекція ВІЛ-ВГС

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  $<75 \text{ кг}$  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 вивчали.

Тривалість лікування препаратом Пегферон у комбінації з іншими лікарськими засобами

Див. інструкцію для медичного застосування на лікарські засоби, які застосовуються у комбінації з препаратом Пегферон.

Прогнозованість ефективності лікування препаратом Пегферон і рибавірином у якості двохкомпонентної терапії у ранішепелікованих пацієнтів

Рання вірусологічна відповідь (визначена як зниження вірусного навантаження на  $2 \log_{10}$  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 в рекомендованому режимі



Генотип	Негативний			Позитивний		
	Відсутність відповіді на 12 тижні	Відсутність стійкої відповіді	Прогностичне значення	Відповідь на 12 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 Пегферон у вигляді монотерапії, становило 98 %.

Подібне негативне прогностичне значення відзначалося у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС, які застосовували Пегферон окремо або у комбінації з рибавірином (100 % (130/130) або 98 % (83/85), відповідно). Позитивні прогнозні 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 Пегферон 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-му тижні (рівень РНК ВГС неможливо визначити, тобто <50 МО/мл) с 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 12-му тижні, становила 96 % (363 з 380) та 96 % (324 з 339) відповідно. Вірогідність досягнення стійкої вірологічної відповіді при тривалості лікування 48 або 72 тижні, у випадку вірусної супресії на 12-му тижні, становила 35 % (20 з 57) та 57 % (57 з 100) відповідно.

#### Корекція дози у пацієнтів з огляду на побічні реакції

Загальні. Якщо корекція дози потрібна через побічні клінічні і/або лабораторні реакції середнього і тяжкого ступеня, зазвичай бувас достатньо зменшити 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 кількості нейтрофілів менше 750 клітин у 1 мм<sup>3</sup>. У хворих з абсолютною кількістю нейтрофілів менше 500 клітин у 1 мм<sup>3</sup> лікування варто перервати, поки цей показник не перевищить 1000 клітин у 1 мм<sup>3</sup>. Застосування препарату Пегферон варто відновити у дозі 90 мкг під контролем кількості нейтрофілів.

Зменшення дози до 90 мкг рекомендується при зниженні числа тромбоцитів менше 50000 клітин у 1 мм<sup>3</sup>. У хворих з абсолютною кількістю тромбоцитів менше 25000 клітин у 1 мм<sup>3</sup> препарат потрібно відмінити.

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

1) Рекомендується зменшити дозу рибавіруну до 600 мг/добу (200 мг вранці і 400 мг ввечері), якщо:

- гемоглобін знижується до рівня менше 10 г/дл, але залишається ≥ 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 зі стабільним серцево-судинним захворюванням.

Не рекомендується збільшувати дозу рибавіруну до початкової.

2) Прийом рибавіруну необхідно припинити, якщо:

- гемоглобін знижується до рівня 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 зі стабільним серцево-судинним захворюванням.



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

При непереносимості рибавірину слід продовжити монотерапію препаратом Пегферон.

**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 Пегферон до 135/90/45 мкг	Призупинення прийому препарату Пегферон	Відміна комбінованого лікування
Абсолютна кількість нейтрофілів			<750/мм <sup>3</sup>	<500/мм <sup>3</sup>	
Кількість тромбоцитів			<50000/мм <sup>3</sup> >25000/мм <sup>3</sup>		<25000/мм <sup>3</sup>
Гемоглобін (серцево-судинні хвороби відсутні)	< 10 г/дл та ≥8,5 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобін (стабільний перебіг серцево-судинної хвороби)	Зниження на ≥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 Пегферон спостерігається підвищення активності АЛТ вище показника до лікування, у тому числі і у пацієнтів з вірусологічною відповіддю. У клінічних дослідженнях у 8 з 451 пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували комбіновану терапію, спостерігалося ізольоване підвищення активності АЛТ (яке перевищувало верхню межу норми у ≥10 разів; або яке перевищувало початковий рівень у ≥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, порівняно з показниками до лікування, дозу препарату Пегферон потрібно спочатку зменшити до 135 мкг. Якщо активність АЛТ продовжує збільшуватися, незважаючи на зниження дози, або супроводжується підвищеннем концентрації білірубіну або ознаками печінкової декомпенсації, препарат варто відмінити (див. розділ «Особливості застосування»).

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 більш, ніж у 10 разів. При продовженні терапії необхідний частіший контроль функції печінки під час підвищення рівня АЛТ. При зниженні дози до тимчасової відміні препарату Пегферон 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 Пегферон слід з дози 135 мкг (див. розділ «Фармакокінетика»). Незалежно від початкової дози і ступеня тяжкості ниркової недостатності

таких пацієнтів необхідно ретельно спостерігати і знижувати дозу у випадку виникнення побічних реакцій.

**Печікова недостатність.** У хворих із компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлдом-П'ю) Пегферон ефективний та безпечний. У хворих із декомпенсованим цирозом печінки (клас В/С за Чайлдом-П'ю або кровотеча з варикозно-розширеніх вен стравоходу) застосування препарату Пегферон не оцінювали (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 крові (мг/дл)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Альбумін сироватки крові (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, Бернсон та Сандерсон (Trey, Burns and Saunders 1966)

*Діти.*

Дітям не застосовується.

#### *Передозування.*

Описані випадки передозування препарату Пегферон 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 відзначалося. У клінічних дослідженнях при злюкісних новоутвореннях нирки і хронічному міслолейкозі препарат застосовували в дозах до 540 і 630 мкг на тиждень. Ознаками токсичності, що обмежують подальше застосування в цих дозах, були підвищена втомлюваність, підвищення активності печінкових ферментів, нейтропенія і тромбоцитопенія, які можуть виникнути і при лікуванні звичайними інтерферонами.

#### *Побічні реакції.*

Короткий опис профілю безпеки

Хронічний гепатит С



Частота і ступінь тяжкості найбільш поширених побічних реакцій при лікуванні препаратом Пегферон подібні до відзначених при лікуванні інтерфероном альфа-2а. Найбільш поширені побічні реакції при лікуванні препаратом Пегферон 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 Пегферон 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 Пегферон у якості монотерапії, порівняно з пацієнтами при лікуванні ВГС. У 88 % пацієнтів, які отримували Пегферон, були відзначенні небажані явища порівняно з 53 % пацієнтів, які отримували ламівудин. Серйозні небажані явища були зареєстровані у 6 % та 4 % пацієнтів відповідно протягом періоду дослідження. У 5 % пацієнтів, які отримували Пегферон, і менш 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 Пегферон у комбінації з рибавірином у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування, був порівнюваним з таким у пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У клінічному дослідженні, яке включало 72 і 48-тижневе лікування пацієнтів, які не відповіли на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни препарату Пегферон та рибавірину у 6 % та 7 % відповідно при тривалості лікування 48 тижнів, та у 12 % і 13 % відповідно при тривалості лікування 72 тижні. Analogічно, у пацієнтів з цирозом або перехідним до цирозу станом частота відміни терапії Пегферон і рибавірином була вищою в групі хворих, які отримували лікування протягом 72 тижнів (13 % та 15 %), ніж у групі хворих, які отримували лікування протягом 48 тижнів (6 % та 6 %). У дослідження не включали пацієнтів, у яких було відмінене попереднє лікування (пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином) з причини гематологічної токсичності.

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 50000/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 % – абсолютна кількість нейтрофілів становило < 750/мм<sup>3</sup>) та тромбоцитопенія (у 13 % пацієнтів кількість тромбоцитів була <50000/мм<sup>3</sup>) (див. розділ «Особливості застосування»).

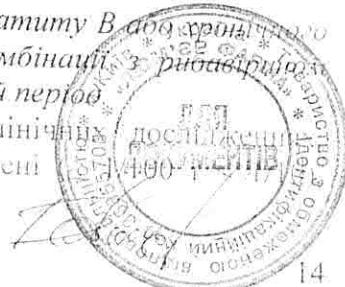
#### Ко-інфекція ВІЛ-ХГС

Профіль безпеки препарату Пегферон (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  $\geq 1\% - \leq 2\%$  пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ-ВГС при лікуванні препаратом Пегферон/рибавірином, відносяться: гіперлактацидемія/лактатазидоз, грип, пневмонія, аффективна лабільність, апатія, дзвін у вухах, болі у горлі і гортані, хейліт, набута ліподистрофія і хроматурія.

Терапія препаратом Пегферон асоціювалася із зниженням абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів у перші 4 тижні лікування без зміни їх відсоткового вмісту. Кількість CD4+ лімфоцитів поверталася до початкового рівня після зниження дози або відміни терапії. Призначення препарату Пегферон 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 Пегферон хронічного гепатиту В або хронічного гепатиту С, або також при терапії препаратом Пегферон у комбінації з рибавірином при хронічному 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



непоширені ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $> 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/100000$ ), частота невідома. Частота спонтанних повідомлень побічних ефектів з пост-маркетингового періоду є невідомою (не може бути розрахована з наявних даних). Побічні реакції подані в порядку зменшення їх серйозності.

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

**Доброкісні та зложісні новоутворення:** непоширені – новоутворення печінки.

**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.

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

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

**З боку 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 – суїциdalні думки, галюцинації; рідко поширені – суїцид, психічні розлади; частота невідома – манія, біополярні розлади, гоміцидалні ідеї.

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

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

**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.

**З боку судин:** поширені – припливи; непоширені – гіпертензія; рідко поширені – крововилив у головний мозок, васкуліт; частота невідома – ішемія периферичних судин.

**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 у горлі; непоширені – стридор; рідко поширені – інтерстиційна пневмонія (включаючи випадки з летальним наслідком), емболія легеневої артерії.

**З боку шлунково-кишкового тракту:** дуже поширені – діарея\*, нудота\*, біль у 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.

**З боку гепатобіліарної системи:** непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – печінкова недостатність, холангіт, жирова інфільтрація печінки.

**З боку шкіри і підшкірної клітковини:** дуже поширені – алопеція, дерматит, евербрейд, сухість шкіри; поширені – псоріаз, крапив'янка, екзема, висипання, підвищена потовільність, фотосенсібілізації, нічне потіння; дуже рідко поширені – синдром Стівенса-Джонсона.



токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема.  
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міальгії, артрапалгії – поширені – болі у спині, артрит, м'язова слабкість, болі в кістках, болі в ший, кістково-м'язовий біль, м'язові судоми; рідко поширені – міозит; частота невідома – рабдоміоліз.

З боку сечовидільної системи: рідко поширені – ниркова недостатність.

Загальні розлади та зміни у місці введення: дуже поширені – гіпертермія, озноб\*, біль\*, астенія.

підвищена втомлюваність, реакції у 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 Пегферон.

### Опис окремих побічних реакцій

#### Лабораторні показники

Лікування препаратом Пегферон супроводжувалося наступними змінами лабораторних показників: підвищення рівня АЛТ, гіперблірубінемією, електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія), гіпо- і гіперглікемією, гіпертригліцидемією (див. розділ «Особливості застосування»).

При монотерапії препаратом Пегферон і при комбінованій терапії з рибавірином у 2 % пацієнтів спостерігалося підвищення рівня АЛТ, що призводило до зменшення дози або припинення лікування.

Терапія препаратом Пегферон 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 «Способ застосування та дози», «Особливості застосування»). У 24 % (216/887) пацієнтів, які отримували 180 мкг препарату Пегферон і 1000-1200 мг рибавірину протягом 48 тижнів, спостерігалася нейтропенія середнього ступеня тяжкості (абсолютна кількість нейтрофілів:  $0,749-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), а у 5 % (41/887) пацієнтів – тяжка нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів:  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Антитіла до інтерферону: у 1-5 % пацієнтів, які отримували препарат Пегферон, відзначалося 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 щитовидної залози: лікування препаратом Пегферон супроводжувалося клінічно суттєвими змінами лабораторних показників функції щитовидної залози, що потребували медичного втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення (4,9 %) цих змін при терапії препаратом Пегферон/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 із них корегується зміною дози і використанням факторів росту, і передчасна відміна терапії потребується рідко. Зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче  $500 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалося у 13 % і 11 % пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Пегферон і терапію препаратом Пегферон/рибавірином, відповідно. Зниження кількості тромбоцитів нижче  $50000 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалося при монотерапії препаратом Пегферон у 10 % пацієнтів, а при комбінованій терапії – у 8 %. У 7 % хворих, які отримували монотерапію препаратом Пегферон, і у 14 % хворих, які отримували Пегферон/рибавірин, була зареєстрована анемія (гемоглобін  $< 10 \text{ г}/\text{дл}$ ).

#### Термін придатності.

4 роки (з дати виготовлення in bulk).



### Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C у захищенному від світла місці. Не заморожувати!

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

**Упаковка.** По 1 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці. По 1 мл у флаконі; по 4 флакони у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у картонній коробці.

## Категорія відпуску. За рецептом

Видобник.

ТОВ «ЛЮМ'ЄР ФАРМА», Україна (пакування з форми in bulk виробництва:  
Ф.Хофманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія (Базель);  
Ф.Хофманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія (Кайсергауст)).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.  
Україна, 04073, м. Київ, пр-т Московський, буд. 13

Дата останнього перегляду



*L. Clegg*

