МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003437 - 020216

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Пегинферон

Регистрационный номер:

Торговое название: Пегинферон

МНН: Пэгинтерферон альфа-2b

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Состав

Активное вещество:

Пэгинтерферон альфа-2b - 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл, 150 мкг/0,5 мл.

Вспомогательные вещества:

Натрия гидрофосфат безводный - 0,75 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат - 0,75 мг, сахароза - 40,00 мг, полисорбат-80 - 0,05 мг.

Описание

Масса или порошок от белого до почти белого цвета.

После растворения лиофилизата в воде для инъекций образуется прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Цитокин.

Код АТХ: L03AB10

Фармакологические свойства

Пегинферон представляет собой препарат пегилированного интерферона альфа-2b, который получается путем ковалентной конъюгации рекомбинантного интерферона альфа-2b и монометоксиполиэтиленгликоля с молекулярной массой приблизительно 31,3 кДа.

Фармакодинамика.

Биологическая активность препарата Пегинферон обусловлена интерфероном альфа-2b. Рекомбинантный интерферон альфа-2b получают из клона *Escherichia coli*, который содержит генно-инженерный плазмидный гибрид, кодирующий интерферон альфа-2b человеческих лейкоцитов. Интерферон альфа-2b обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Противовирусное действие обусловлено связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток и инициацией последовательности внутриклеточных реакций, включающих индукцию определенных ферментов (протеинкиназа R, 2'-5' олигоаденилатсинтетаза, белки Mx). Это ведет к подавлению транскрипции вирусного генома и ингибированию синтеза вирусных белков. Иммуномодулирующее действие связано с увеличением цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллеров и фагоцитарной активности макрофагов. Кроме того, интерферон альфа-2b способствует дифференцировке Т-хелперов, защищает Т-клетки от апоптоза и влияет на продукцию ряда цитокинов (интерлейкинов, интерферона гамма). Все эти эффекты могут опосредовать терапевтическую активность интерферона.

Фармакодинамику препарата Пегинферон изучали по концентрации в крови эффекторного белка неоптерина, являющегося маркером активации клеточного иммунитета человека. После однократного подкожного введения препарата Пегинферон и препарата сравнения здоровым добровольцам в дозе 1,5 мкг/кг массы тела отмечалась сопоставимая динамика концентрации неоптерина в крови, максимальное значение которой (C_{max}) достигалось через 48 часов.

При доклиническом изучении биологической активности достоверных отличий между препаратами Пегинферон и препаратом сравнения также выявлено не было.

Фармакокинетика.

Пэгинтерферона альфа-2b является хорошо изученным пегилированным производным интерферона альфа-2b и состоит в основном из монопегилированных молекул. Пегилирование молекулы интерферона альфа-2b приводит к значительному замедлению всасывания из места введения, увеличению объема распределения и уменьшению клиренса. Уменьшение клиренса приводит к значительному увеличению периода полувыведения ($T_{1/2}$) по сравнению с немодифицированным интерфероном альфа-2b.

Фармакокинетика препарата Пегинферон изучалась в сравнении с препаратом сравнения. При доклиническом изучении статистически значимых отличий выявлено не было. При однократном подкожном введении в дозе 1,0 мкг/кг здоровым добровольцам основные фармакокинетические параметры были также сопоставимыми. Максимальная концентрация (C_{max}) пэгинтерферона альфа-2b после однократного подкожного введения препарата Пегинферон достигалась, в среднем, через 15 – 44 часа и составляла порядка 0,842 нг/мл. Объем распределения (условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем пэгинтерферона альфа-2b, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови (Vd) составлял, в среднем 0,99 л/кг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составлял, в среднем, 27,3 часов; константа элиминации (K_{el}) – 0,0276 часов$^{-1}$; клиренс (скорость очищения крови от пэгинтерферона альфа-2b (Cl), в среднем, 22,0 мл/ч·кг. Механизмы клиренса интерферонов не до конца изучены. Почечный клиренс составляет 30 % от общего клиренса пэгинтерферона альфа-2b.

Фармакокинетика у больных с нарушенной функцией почек

В исследованиях пэгинтерферона альфа-2b было выявлено увеличение C_{max}, AUC, $T_{1/2}$ пропорционально степени почечной недостаточности. При применении в дозе 1,0 мкг/кг в течение 4 недель (1 инъекция в неделю) отмечено снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2b на 17 % у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) и на 44 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15 – 29 мл/мин) по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. По данным, полученным при введении одной дозы в группе пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, клиренс креатинина был одинаковым у пациентов, находящихся на гемодиализе и у пациентов, которым гемодиализ не проводился. При монотерапии необходимо снижать дозу пэгинтерферона альфа-2b у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени. Пациентам, у которых клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин, комбинированная терапия препаратом Пегинферон и рибавирином противопоказана. В связи с большой вариабельностью фармакокинетики у разных пациентов следует тщательно наблюдать за пациентами с тяжелой степенью почечной недостаточности, получающих препарат Пегинферон.

Фармакокинентика у больных с нарушением функции печени

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика у детей

У детей и подростков, получающих пэгинтерферон альфа-2b в дозе 60 мкг/м^2/нед., логарифмически преобразованное соотношение экспозиции во время интервала дозирования

ожидается на 58 % (90 % доверительный интервал: 141 – 177 %) выше, чем у взрослых, получающих пэгинтерферон альфа-2 в дозе 1,5 мкг/кг/нед.

Фармакокинетика у пожилых людей

Фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b не зависит от возраста, поэтому изменение дозы препарата Пегинферон у пожилых людей не требуется. Фармакокинетика у пациентов старше 70 лет не изучалась.

Нейтрализующие антитела к интерферону

Нейтрализующие антитела к интерферону анализировали в пробах сыворотки у больных, получавших препарат Пегинферон и препарат сравнения в клиническом исследовании. Эти антитела нейтрализуют противовирусную активность интерферона. Частота обнаружения нейтрализующих антител у больных, получавших Пегинферон, составила 5,1 %, препарат сравнения – 7,9 %.

Показания к применению

Хронический гепатит В

Лечение больных хроническим гепатитом В в возрасте от 18 лет при отсутствии декомпенсации заболевания печени.

Хронический гепатит С

Взрослые (тройная терапия)

Лечение хронического гепатита С, генотип 1, препаратом Пегинферон в комбинации с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, ранее не получавших противовирусной терапии или с неудачным опытом противовирусной терапии.

Взрослые (двойная терапия и монотерапия)

Лечение хронического гепатита С препаратом Пегинферон у взрослых пациентов, серопозитивных к РНК вируса гепатита С, включая пациентов с компенсированным циррозом печени и/или в сочетании с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией.

Лечение хронического гепатита С препаратом Пегинферон в комбинации с рибавирином у взрослых пациентов, ранее не получавших противовирусной терапии, включая пациентов с сочетанной клинически стабильной ВИЧ-инфекцией, и у взрослых пациентов, которые ранее имели неудачный опыт противовирусной терапии комбинацией интерферона альфа (пегилированного или непегилированного) с рибавирином или монотерапии интерфероном альфа.

Монотерапия препаратом Пегинферон при хроническом гепатите С показана только в случае непереносимости или наличии противопоказаний для назначения рибавирина.

Дети (двойная терапия)

Лечение хронического гепатита С препаратом Пегинферон в комбинации с рибавирином у детей в возрасте от 3-х лет и старше, ранее не получавших противовирусной терапии, с компенсированным заболеванием печени и серопозитивных к РНК вируса гепатита С.

Если принимается решение не откладывать лечение до взрослого возраста, необходимо учитывать, что комбинированная терапия может вызвать задержку роста. Обратимость задержки роста не известна. Решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому интерферону или компоненту препарата;
- Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы в анамнезе, включая заболевание с нестабильным или неконтролируемым течением за последние 6 месяцев;
- Пациенты с тяжелыми изнурительными заболеваниями;
- Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание в анамнезе;
- Тяжелое нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени;
- Нарушение функции щитовидной железы, которую не удается поддерживать на нормальном уровне путем медикаментозной терапии;
- Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы;
- Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности (индекс Чайлд-Пью ≥6) у больных с коинфекцией ХГС/ВИЧ;
- Одновременный приём Пегинферона с Телбивудином.
- Тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения, в том числе в анамнезе, в частности тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки самоубийства у пациентов детского возраста;
- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (тройная терапия, монотерапия);
- Детский возраст до 3 лет (двойная терапия);
- Беременность, в том числе у женщин-партнёров мужчин, которым предполагается назначить лечение Пегинфероном (монотерапия, двойная или тройная терапия);
- Редкие наследственно предаваемые заболевания – непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтазы (в связи и наличием сахарозы в составе препарата);
- Нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином).

При назначении препарата Пегинферон в комбинации с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A необходимо ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению этих препаратов.

Меры предосторожности при применении

Препарат Пегинферон следует применять с осторожностью у следующих категорий пациентов: женщины репродуктивного возраста, мужчины-партнеры женщин репродуктивного возраста, дети старше 3 лет и подростки (двойная терапия), пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжёлой степени (в случае монотерапии), ВИЧ-инфицированные больные, пациенты, получающие лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP2C8/9, особенно лекарственные препараты с узким терапевтическим «окном», пациенты, получающие метадон, взрослые пациенты с психическими расстройствами, пациенты, злоупотребляющие различными веществами (алкоголем, марихуаной или другими веществами), пациенты с компенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, пациенты, предрасположенные к аутоиммунным нарушениям, пациенты с заболеваниями глаз, пациенты с компенсированными заболеваниями щитовидной железы, пациенты с метаболическими нарушениями, пациенты, перенесшие трансплантацию органов, пациенты с псориазом, саркоидозом, пациенты, управляющие автомобилем или другой техникой.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у мужчин и женщин.

Препарат Пегинферон может назначаться женщинам репродуктивного возраста, только при условии использования эффективной контрацепции во время лечения.

Комбинированная терапия с рибавирином.

У пациентов женского пола или женщин-партнеров пациентов мужского пола, получающих препарат Пегинферон в комбинации с рибавирином необходимо соблюдать особенные меры предосторожности для предотвращения наступления беременности. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 4 месяцев после его завершения. Пациенты-мужчины или их партнеры-женщины должны использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 7 месяцев после его завершения.

Беременность.

Данных о применении интерферона альфа-2b у беременных женщин не достаточно. На

животных была продемонстрирована его репродуктивная токсичность. На приматах было показано абортивное действие. Наиболее вероятно, что препарат Пегинферон обладает таким же действием.

Потенциальный риск у человека не известен. Применение препарата Пегинферон при беременности противопоказано.

Комбинированная терапия с рибавирином.

Рибавирин вызывает серьёзные пороки развития плода при назначении во время беременности. Таким образом, назначение рибавирина противопоказано беременным женщинам.

Грудное вскармливание.

О выделении компонентов препарата Пегинферон с грудным молоком не известно. В связи с потенциальным риском побочных действий у детей, находящихся на грудном вскармливании, до начала терапии кормление грудью необходимо прекратить.

Репродуктивная функция.

Сведений о влиянии препарата Пегинферон на репродуктивную функцию у мужчин и женщин нет.

Способ применения и дозы

Хронический гепатит В

Терапия препаратом Пегинферон должна быть начата врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом В, и в дальнейшем проводиться под его контролем.

Препарат Пегинферон применяется подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 недель. Дозу следует выбирать индивидуально, исходя из ожидаемой эффективности и безопасности применения препарата. Пациентам с трудно поддающимся лечению хроническим гепатитом В, вызванным вирусом генотипа С или D, для достижения лечебного эффекта могут потребоваться более высокие дозы препарата и более длительный курс лечения.

Рекомендуется чередовать места для инъекции.

Хронический гепатит С

Терапия препаратом Пегинферон должна быть начата врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом С, и в дальнейшем проводиться под его контролем.

Препарат Пегинферон назначается в виде подкожной инъекции один раз в неделю. Доза препарата у взрослых зависит от того, назначается он в составе комбинированной терапии (двойной или тройной) или монотерапии.

Комбинированная терапия препаратом Пегинферон (двойная или тройная)

Двойная терапия (препарат Пегинтерферон с рибавирином): назначается взрослым пациентам и детям от 3-х лет и старше.

Тройная терапия (препарат Пегинферон с рибавирином и ингибитором протеазы NS3/4A): назначается взрослым пациентам, инфицированным вирусом гепатита С, генотип 1.

Взрослые

При комбинированной терапии с рибавирином препарат Пегинферон назначается в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю. Рекомендуется чередовать места для инъекций.

Рибавирин следует принимать внутрь ежедневно. Прием рибавирина совмещается с приемом пищи. Суточная доза рибавирина при комбинированной терапии рассчитывается в зависимости от массы тела. При комбинированной терапии можно руководствоваться объединенной таблицей по дозированию препаратов Пегинферон и рибавирин:

Масса тела (кг)	**Пегинферон**		**рибавирин**	
	Концентрация (мкг/0,5 мл)	**Объем/в неделю (мл)**	**Суточная доза (мг)**	**Количество капсул/таблеток (по 200 мг)**
< 40	50	0,5	800 мг/сут	4[а]
40-50	80	0,4	800 мг/сут	4[а]
51-64	80	0,5	800 мг/сут	4[а]
65-75	100	0,5	1000 мг/сут	5[б]
76-80	120	0,5	1000 мг/сут	5[б]
81-85	120	0,5	1200 мг/сут	6[в]
86-105	150	0,5	1200 мг/сут	6[в]
>105	150	0,5	1400 мг/сут	7[г]

а: 2 утром + 2 вечером

б: 2 утром + 3 вечером

в: 3 утром + 3 вечером

г: 3 утром + 4 вечером

При назначении препарата Пегинферон в составе тройной терапии, необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Продолжительность лечения у взрослых, не получавших лечение

Тройная терапия: необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Двойная терапия: У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, у которых не удается достичь неопределяемого уровня вирусной РНК или адекватного вирусологического ответа через 4 или 12 недель противовирусной терапии, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа крайне мала и у них следует оценить целесообразность отмены лечения.

Генотип 1:

- У пациентов с неопределяемым уровнем вирусной РНК через 12 недель противовирусной терапии, лечение следует продолжать ещё в течение 9 месяцев (общая продолжительность курса – 48 недель).
- У пациентов, у которых вирусная РНК определяется через 12 недель противовирусной терапии, но при этом ее уровень снизился на ≥ 2 log от исходного значения, необходимо провести повторную оценку эффективности лечения через 24 недели терапии. Если вирусная РНК через 24 недели противовирусной терапии не определяется, необходимо продолжить полный курс лечения (общая продолжительность курса – 48 недель); если вирусная РНК продолжает определяться, следует рассмотреть целесообразность отмены лечения.
- Пациентам с низкой концентрацией вируса (< 600 000 МЕ/мл), у которых после 4 недель лечения произошла элиминация вируса и РНК вируса не выявлялась до 24-ой недели терапии, лечение после 24-ой недели может быть прекращено (общая продолжительность курса – 24 недели) или продолжено еще на 24 недели (общая продолжительность курса – 48 недель). Однако следует учитывать, что риск рецидива после 24-недельного курса лечения выше, чем после 48-недельного курса.

Генотип 2 или 3:

- Рекомендуемая продолжительность лечения у всех пациентов этой группы – 24 недели, исключая пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ, которым следует проводить лечение в течение 48 недель.

Генотип 4:

В целом отмечено, что пациенты этой группы поддаются лечению с трудом. У пациентов этой группы возможно применение той же тактики лечения, что и в группе пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1.

Продолжительность лечения у взрослых с коинфекцией ХГС/ВИЧ

Двойная терапия: Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса. Ранний вирусологический ответ – снижение вирусной РНК

≥ 2 log от исходного значения или неопределяемый уровень РНК через 12 недель лечения является предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа.

Продолжительность лечения у взрослых, не ответивших на лечение (повторный курс)

Тройная терапия: Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Двойная терапия: У всех пациентов, независимо от генотипа, достигших неопределяемого уровня вирусной РНК через 12 недель терапии, лечение должно продолжаться 48 недель. При отсутствии вирусологического ответа через 12 недель терапии вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа через 48 недель терапии – низкая. Продолжительность повторной терапии пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином в течение более 48 недель у пациентов с вирусом гепатита С 1 генотипа, ответ у которых не был достигнут, не изучалась.

Режим дозирования у детей (только двойная терапия)

Режим дозирования у детей от 3-х лет и старше и подростков определяется площадью поверхности тела для препарата Пегинферон и массой тела – для рибавирина. Рекомендуемая доза препарата Пегинферон составляет 60 мкг/м^2/нед. подкожно в комбинации с рибавирином в дозе 15 мг/кг/сут. внутрь, разделенной на два приема вместе с едой (утром и вечером).

Продолжительность лечения у детей (только двойная терапия)

Генотип 1:

- Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. При экстраполировании данных клинических исследований комбинированной терапии, включающей стандартный интерферон, у детей (отрицательный предсказательный индекс составил 96 % для комбинации интерферон альфа-2b/рибавирин) можно предположить, что у пациентов, не достигших вирусологического ответа через 12 недель, вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа крайне мала. Таким образом, у детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом Пегинферон, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным значением, либо при обнаружении в крови вирусной РНК через 24 недели лечения.

Генотипы 2 или 3:

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 24 недели.

Генотип 4:

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 48 недель. У детей и подростков, получающих комбинированную терапию рибавирином и препаратом Пегинферон, рекомендуется прекратить лечение, если через 12 недель снижение уровня вирусной РНК составляет < 2 log в сравнении с исходным уровнем, либо при обнаружении в крови РНК вируса гепатита С через 24 недели лечения.

Монотерапия препаратом Пегинферон (взрослые)

Режим дозирования

Препарат Пегинферон вводят подкожно в дозе 0,5 или 1,0 мкг/кг 1 раз в неделю:

Масса тела (кг)	**0,5 мкг/кг**		**1,0 мкг/кг**	
	Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)	**Доза для введения 1 раз в неделю (мл)**	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Доза для введения 1 раз в неделю (мл)**
30-35	50	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120*	80	0,4	120	0,5

* У пациентов с массой тела > 120 кг доза препарата Пегинферон рассчитывается по массе тела.

Монотерапия препаратом Пегинферон у пациентов с коинфекцией ХГС/ВИЧ не изучалась.

Продолжительность лечения.

У пациентов, у которых есть вирусологический ответ через 12 недель, лечение следует продолжить еще в течение 3 месяцев (общая продолжительность курса – 6 месяцев). Продление терапии до 1 года (48 недель) может быть основано на прогностических факторах (генотип вируса, возраст > 40 лет, мужской пол, наличие мостовидного фиброза).

Коррекция дозы у всех пациентов (монотерапия и комбинированная терапия)

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях на фоне монотерапии или комбинированной терапии, включающей препарат Пегинферон, требуется коррекция дозы препарата Пегинферон и/или рибавирина до прекращения нежелательных явлений. Снижение дозы ингибитора протеазы NS3/4A не ре-

комендуется. Ингибитор NS3/4A не должен назначаться без препарата Пегинферон и рибавирина.

Так как дозы препарата Пегинферон и рибавирина влияют на исходы лечения, они должны, на сколько это возможно, оставаться приближенными к рекомендуемым стандартным дозам.

Рекомендации по коррекции дозы при комбинированной терапии.

Лабораторные показатели	Снижение дозы только рибавирина,[3] если[1]:	Снижение дозы только пэгинтерферона альфа-2b, если[2]:	Прекращение терапии, если:
Содержание гемоглобина	≥ 85 г/л и < 100 г/л	-	< 85 г/л
Взрослые: содержание гемоглобина у больных с заболеванием сердца в стабильной форме	Содержание гемоглобина снизилось на >20 г/л в течение любых 4 недель в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы)		< 120 г/л через 4 недели после снижения дозы
Дети: содержание гемоглобина	Не применимо (см. «Особые указания»)		
Число лейкоцитов	-	≥ 1,0 × 10^9/л и < 1,5× 10^9/л	< 1,0 × 10^9/л
Число нейтрофилов	-	≥ 0,5 × 10^9/л и <0,75× 10^9/л	< 0,5 × 10^9/л
Число тромбоцитов	-	Взрослые: ≥ 25 × 10^9/л и <50 x 10^9/л Дети и подростки: ≥ 50 × 10^9/л и <70 x 10^9/л	Взрослые: <25 × 10^9/л Дети и подростки: <50 x 10^9/л
Содержание связанного билирубина	-	-	2,5 × ВГН*
Содержание свободного билирубина	> 0,05 г/л	-	>0,04 г/л (в течение > 4 недель)
Содержание креатинина в сыворотке	-	-	> 0,02 г/л

Лабораторные показатели	Снижение дозы только рибавирина, если[1]:	Снижение дозы только пэгинтерферона альфа-2b, если[2]:	Прекращение терапии, если:
Клиренс креатинина	-	-	Отменить рибавирин, если < 50 мл/мин.
АЛТ / АСТ**	-	-	2 × (базовое значение) и > 10× ВГН *

Примечания:

[1] У взрослых первое снижение дозы рибавирина осуществляется на 200 мг/сут. (у тех, кто получал 1400 мг – на 400 мг/сут.). Если необходимо, второе снижение дозы рибавирина осуществляется еще на 200 мг/сут. Пациенты, у которых доза рибавирина снижена до 600 мг/сут, должны получать одну капсулу/таблетку препарата (200 мг) утром и две капсулы/таблетки (200 мг) – вечером.

У детей и подростков первое снижение дозы рибавирина производят до 12 мг/кг/сут, второе снижение дозы рибавирина производят до 8 мг/кг/сут.

[2] У взрослых первое снижение дозы препарата Пегинферон осуществляют до 1,0 мкг/кг/нед. При необходимости второе снижение дозы препарата Пегинферон осуществляют до 0,5 мкг/кг/нед.

У детей и подростков первое снижение дозы препарата Пегинферон производят до 40 мкг/м^2/нед., второе снижение дозы препарата Пегинферон производят до 20 мкг/м^2/нед.

* - верхняя граница нормы.

** - Аланинаминотрансфераза / Аспартатаминотрансфераза.

Снижение дозы препарата Пегинферон у взрослых может быть достигнуто путем уменьшения объема вводимого раствора или применением препарата с меньшей дозировкой. У детей и подростков – путем коррекции рекомендуемой дозы в два этапа: со стартовой дозы 60 мкг/м^2/в неделю до 40 мкг/м^2/в неделю, затем, при необходимости, до – 20 мкг/м^2 в неделю.

Рекомендации по снижению дозы препарата представлены в таблице.

Рекомендации по снижению дозы препарата Пегинферон в два этапа при комбинированной терапии у взрослых.

Первое снижение дозы Пегинферон до 1 мкг/кг				**Второе снижение дозы Пегинферон до 0,5 мкг/кг**			
Масса тела (кг)	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество препарата Пегинферон (мкг)**	**Объем препарата Пегинферон (мл)**	**Масса тела (кг)**	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество препарата Пегинферон (мкг)**	**Объем препарата Пегинферон (мл)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0.25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
>105	150	105	0,35	>105	80	64	0,4

Рекомендации по снижению дозы препарата Пегинферон при монотерапии у взрослых

Лабораторные показатели	Снижение дозы пэгинтерферона альфа-2b до половины терапевтической дозы, если	Прекращение инъекций пэгинтерферона альфа-2b, если
Число нейтрофилов	$\geq 0,5 \times 10^9$/л и $< 0,75 \times 10^9$/л	$< 0,5 \times 10^9$/л
Число тромбоцитов	$\geq 25 \times 10^9$/л и $< 50 \times 10^9$/л	$< 25 \times 10^9$/л

У взрослых, получающих монотерапию препаратом Пегинферон в дозе 0,5 мкг/кг, снижение дозы может быть достигнуто снижением объема вводимого раствора препарата наполовину:

Масса тела (кг)	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество (Пегинферон, мкг)**	**Объем (Пегинферон, мл)**
30 – 35	50	8	0,08
36 – 45	50	10	0,1
46 – 56	50	13	0,13
57 -72	80	16	0,1
73 -88	50	20	0,2

89 -106	50	25	0,25
107 -120*	80	32	0,2

* У пациентов с массой тела > 120 кг, доза Пегинферон рассчитывается по массе тела. Это может потребовать комбинации различных объемов и доз препарата.

У взрослых, получающих монотерапию препаратом Пегинферон в дозе 1,0 мкг/кг, снижение дозы может быть достигнуто снижением объема вводимого раствора препарата наполовину или снижением его концентрации:

Масса тела (кг)	**Дозировка флакона (мкг/0,5 мл)**	**Количество препарата Пегинферон (мкг)**	**Объем препарата Пегинферон (мл)**
30-35	50	15	0,15
36-45	50	20	0.20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120*	80	64	0,4

* У пациентов с массой тела > 120 кг, доза препарата Пегинферон рассчитывается по массе тела. Это может потребовать комбинации различных объемов и доз препарата.

Особые популяции пациентов

Коррекция дозы при почечной недостаточности

Монотерапия

Препарат Пегинферон следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и тяжёлой почечной недостаточностью.

У пациентов, страдающих почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 – 50 мл/мин.), начальная доза препарата Пегинферон должна быть снижена на 25 %. У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15 – 29 мл/мин.), включая пациентов, которым проводится гемодиализ, начальная доза препарата Пегинферон должна быть снижена на 50 %. Данных о применении пэгинтерферона альфа-2b у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин нет. Пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью, включая находящихся на гемодиализе, должны быть под тщательным наблюдением. Если во время лечения отмечается снижение функции почек, терапию препаратом Пегинферон следует прекратить.

Комбинированная терапия.

Пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин. назначение препарата Пегинферон в комбинации с рибавирином противопоказано. При назначении комбинированной терапии пациентам с почечной недостаточностью следует проводить тщательное наблюдение в отношении развития анемии.

Печёночная недостаточность.

Безопасность и эффективность лечения препаратом Пегинферон больных с тяжёлым нарушением функции печени не изучалась, поэтому у таких больных применять препарат Пегинферон не следует.

Больные пожилого возраста (65 лет и старше).

Зависимости фармакокинетики пэгинтерферона альфа-2b от возраста не выявлено. Данные о результатах исследования фармакокинетики у пожилых людей после однократного подкожного введения пэгинтерферона альфа-2b свидетельствуют о том, что подбора дозы препарата с учетом возраста не требуется. У больных старше 70 лет фармакокинетика пэгинтерферона альфа-2b не изучалась.

Дети.

Пегинферон в комбинации с рибавирином может назначаться детям в возрасте от 3-х лет и старше.

Инструкция по приготовлению раствора для инъекции

Препарат Пегинферон во флаконах. Препарат Пегинферон нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами. С помощью стерильного шприца 0,7 мл воды для инъекций вводят во флакон с препаратом Пегинферон. Флакон осторожно покачивают до полного растворения порошка. Время растворения не должно превышать 10 минут; обычно порошок растворяется быстрее. Необходимый объём набирают в стерильный шприц. Для введения используют до 0,5 мл раствора. Как и любые другие препараты для парентерального применения готовый раствор следует осмотреть перед введением. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать видимых частиц. В случае изменения цвета или появления видимых частиц раствор использовать не следует. Готовый раствор следует использовать немедленно. При невозможности сразу использовать приготовленный раствор, его можно хранить не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С. Не допускается замораживание готового раствора. Раствор, оставшийся после введения, дальнейшему применению не подлежит и его необходимо утилизировать в соответствии с действующим порядком.

Побочное действие

Взрослые

Тройная терапия.

Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ингибитора протеазы NS3/4A.

Двойная терапия и монотерапия.

Общие сведения о профиле безопасности.

Наиболее частыми (по результатам клинических исследований более чем у половины пациентов) побочными действиями комбинированной терапии пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином являлись слабость, головная боль и кожная реакция в месте инъекции. Более чем в 25 % случаев наблюдались тошнота, озноб, бессонница, анемия, повышение температуры тела, миалгия, астения, боль, алопеция, анорексия, снижение массы тела, депрессия, сыпь и раздражительность. Как правило, побочные действия имели легкую или умеренную степень тяжести, являлись хорошо контролируемыми и не требовали снижения дозы препаратов или отмены терапии. Слабость, алопеция, зуд, тошнота, анорексия, снижение массы тела, раздражительность и бессонница встречались реже при монотерапии пэгинтерфероном альфа-2b, чем при комбинированном лечении.

Побочные действия.

Перечисленные ниже побочные действия, отмеченные при применении пэгинтерферона альфа-2b (по результатам клинических исследований и постмаркетингового наблюдения в монотерапии и в комбинации с рибавирином), перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой, в соответствии со следующей градацией: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 и < 1/10, нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100, редко ≥ 1/10 000 и < 1/1000, очень редко < 1/10 000, неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). Внутри каждой частотной группы побочные действия расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто:	Вирусная инфекция*, фарингит*
Часто:	Бактериальная инфекция (в том числе сепсис), грибковая инфекция, грипп, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, синусит, средний отит, ринит
Нечасто:	Инфекция в месте инъекции, инфекции нижних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто:	Анемия, нейтропения
Часто:	Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение лимфатических узлов

Очень редко:	Апластическая анемия
Не известно:	Истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	Реакции гиперчувствительности
Редко:	Саркоидоз
Не известно:	Острые реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая ангионевротический отек, анафилаксию и анафилактические реакции, включая анафилактический шок, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, системную красную волчанку
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто:	Гипотиреоз, гипертиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто:	Анорексия
Часто:	Гипокальциемия, гиперурикемия, дегидратация, повышение аппетита
Нечасто:	Сахарный диабет, гипертриглицеридемия
Редко:	Диабетический кетоацидоз
Нарушения со стороны психики	
Очень часто:	Депрессия, тревожность*, эмоциональная лабильность*, нарушение концентрации внимания, бессонница
Часто:	Агрессия, возбуждение, гнев, изменение настроения, нарушение поведения, нервозность, нарушение сна, снижение либидо, апатия, необычные сновидения, плаксивость
Нечасто:	Самоубийство, попытка самоубийства, суицидальные мысли, психоз, галлюцинации, панические атаки
Редко:	Биполярные расстройства
Не известно:	Мысли об убийстве, мания
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Головная боль, головокружение
Часто:	Амнезия, нарушение памяти, обморок, мигрень, атаксия, спутанность сознания, невралгия, парестезия, гипестезия, гиперестезия, гипертония, сонливость, нарушение внимания, тремор, дисгевзия
Нечасто:	Невропатия, периферическая нейропатия
Редко:	Судороги
Очень редко:	Цереброваскулярное кровотечение, цереброваскулярная ишемия, энцефалопатия
Не известно:	Парез лицевого нерва, мононейропатия
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	Нарушение зрения, нечёткость зрения, светобоязнь, конъюнктивит, раздражение глаз, нарушение слезоотделения, боль в глазах, сухость слизистой оболочки глаза
Нечасто:	Экссудаты сетчатки
Редко:	Снижение остроты зрения или выпадение полей зрения, кровоизлияние в сетчатку, ретинопатия, окклюзия артерии сетчатки, окклюзия вены сетчатки, неврит зрительного нерва, отёк диска зрительного нерва, отёк макулы
Не известно:	Серозная отслойка сетчатки
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Часто:	Нарушение слуха/потеря слуха, шум в ушах, головокружение
Нечасто:	Боль в ухе

Нарушения со стороны сердца	
Часто:	Сердцебиение, тахикардия
Нечасто:	Инфаркт миокарда
Редкие:	Сердечная недостаточность, кардиомиопатия, аритмия, перикардит
Очень редко:	Ишемия сердца
Не известно:	Экссудативный перикардит
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	
Часто:	Гипотония, гипертония, приливы
Редко:	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	Одышка*, кашель*
Часто:я	Дисфония, носовое кровотечение, нарушения со стороны дыхательной системы, дыхательная недостаточность, заложенность околоносовых пазух, заложенность носа, ринорея, повышение секреции верхних дыхательных путей, боль в глотке и гортани
Очень редко:	Интерстициальная легочная болезнь
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	Рвота, тошнота*, боль в животе, диарея, сухость в полости рта*
Часто:	Диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматит, язвенный стоматит, глоссодиния, кровоточивость десен, запор, метеоризм, геморрой, хейлит, вздутие живота, гингивит, глоссит, нарушения со стороны зубов
Нечасто:	Панкреатит, боль в полости рта
Редко:	Ишемический колит
Очень редко:	Язвенный колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	Гипербилирубинемия, гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	Аллопеция, зуд*, сухость кожи*, сыпь*
Часто:	Псориаз, реакции фоточувствительности, пятнисто-папулезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, экзема, ночная потливость, гипергидроз, угревая сыпь, фурункулез, эритема, крапивница, нарушение структуры волос, нарушения со стороны ногтей
Редко:	Саркоидоз кожи
Очень редко:	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная экссудативная эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто:	Миалгия, артралгия, скелетно-мышечная боль
Часто:	Артрит, боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто:	Боль в костях, мышечная слабость
Редко:	Рабдомиолиз, миозит, ревматоидный артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	Учащенное мочеиспускание, полиурия, нарушения со стороны показателей мочи
Редко:	Нарушение функции почек, почечная недостаточность
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Часто:	Аменорея, боль в груди, меноррагия, нарушения менструального цикла, дисфункция яичников, вагинальные нарушения, сексуальная дисфункция (включая эректильную дисфункцию), простатит,
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	

Очень часто:	Реакции в месте введения*, воспаление в месте введения, повышенная утомляемость, астения, раздражительность, озноб, гипертермия, гриппоподобный синдром, боль
Часто:	Боль в груди, дискомфорт в груди, боль в месте инъекции, недомогание, отек лица, периферический отек, чувство дискомфорта, жажда
Редко:	Некроз в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	Снижение массы тела

* Побочные действия, встречавшиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10) при монотерапии пэгинтерфероном альфа-2b.

Описание отдельных побочных действий у взрослых.

В большинстве случаев, нейтропения и тромбоцитопения носят умеренный характер (1 или 2 степень (ВОЗ). Описано несколько случаев более тяжелой нейтропении у пациентов, получавших рекомендуемые дозы пэгинтерферона альфа-2b и рибавирина.

Приблизительно у 1,2 % пациентов, получавших пэгинтерферон альфа-2b или интерферон альфа-2b в комбинации с рибавирином, отмечались угрожающие жизни психические расстройства, такие как мысли о самоубийстве и попытки самоубийства.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности аритмия, скорее всего, связаны с предшествующим заболеванием ССС и ранее проводившейся терапией средствами, обладающими кардиотоксическим действием. Редко у пациентов, не имевших заболевания ССС в анамнезе, отмечается кардиомиопатия, которая может носить обратимый характер после прекращения терапии интерфероном альфа.

Офтальмологические расстройства, такие как ретинопатия (включая отёк макулы), кровоизлияние в сетчатку, окклюзию артерии или вены сетчатки, экссудаты на сетчатке, снижение остроты зрения или нарушения со стороны полей зрения, неврит зрительного нерва и отек диска зрительного нерва, на фоне терапии пэгинтерфероном альфа-2b отмечались редко.

На фоне лечения пэгинтерфероном альфа-2b было зарегистрировано большое количество аутоиммунных и иммунных нарушений, включающих патологию щитовидной железы, системную красную волчанку, ревматоидный артрит (впервые выявленный или обострение), идиопатическую и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, васкулит, нейропатии, включая мононейропатии и синдром Фогта-Коянаги-Харады.

По данным клинического исследования, спектр нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне терапии препаратами Пегинферон и рибавирин, не отличались от терапии препаратом ПегИнтрон® и рибавирин, а также литературных данных.

Комбинированная терапия хронического гепатита С с рибавирином у ВИЧ-инфицированных больных

Общие сведения о профиле безопасности.

Побочные действия.

У ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С, получавших пэгинтерферон альфа-2b в комбинации с рибавирином наблюдались следующие нежелательные явления с частотой выше 5 %, которые отсутствовали у пациентов с моноинфекцией: кандидоз полости рта (14 %), приобретенная липодистрофия (13 %), снижение числа CD4-клеток (8 %), снижение аппетита (8 %), повышение активности гамма-глютамилтранспептидазы (9 %), боль в спине (5 %), повышение уровня амилазы в крови (6 %), повышение уровня молочной кислоты в крови (5%), гепатит с цитолизом (6 %), повышение активности липазы (6 %) и боль в конечностях (6 %).

Отдельные побочные действия.

Митохондриальная токсичность:

У ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в сочетании с рибавирином, описаны случаи митохондриальной токсичности и лактат-ацидоза.

Лабораторные показатели:

Хотя нейтропения, тромбоцитопения и анемия встречались чаще у ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, в большинстве случаев изменения крови удавалось устранить путем снижения дозы, поэтому они редко приводили к досрочному прекращению лечения. При лечении пэгинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином изменения со стороны крови развивались чаще, чем при лечении интерфероном альфа-2b и рибавирином.

Снижение числа CD4-лимфоцитов:

Лечение пэгинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином сопровождалось обратимым снижением абсолютного числа CD4+ клеток, которое не сочеталось с уменьшением процента этих клеток. Число CD4+ клеток увеличивалось после снижения дозы или прекращения терапии. Комбинированная терапия пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином не оказывала явного негативного влияния на уровень РНК ВИЧ как во время лечения, так и после его завершения. Данные о безопасности лечения у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С с числом CD4+ клеток < 200/мкл ограничены.

При назначении противовирусной терапии ХГС у больных, инфицированных ВИЧ, необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению соответствующих антиретровирусных препаратов.

Комбинированная терапия хронического гепатита С с рибавирином у детей и подростков

Общие сведения о профиле безопасности.

На фоне комбинированной терапии пэгинтерфероном и рибавирином у детей и подростков коррекция дозы требуется в 25 % случаев. Основными причинами являются анемия, нейтропения и снижение массы тела. В целом профиль побочных действий у детей и подростков аналогичен взрослым, за исключением специфичного для детей угнетения роста. Наиболее распространенными побочными действиями являются повышение температуры тела (80 %), головная боль (62 %), нейтропения (33 %), слабость (30 %), анорексия (29 %) и эритема в месте инъекции (29 %). Как правило, побочные действия имеют легкую или умеренную степень тяжести.

Побочные действия.

Перечисленные ниже побочные действия, отмеченные при применении пэгинтерферона альфа-2b (по результатам клинических исследований в комбинации с рибавирином), перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой, в соответствии со следующей градацией: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 и < 1/10, нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100, редко ≥ 1/10 000 и < 1/1000, очень редко < 1/10 000, неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным). Внутри каждой частотной группы побочные действия расположены в порядке убывания их клинической значимости.

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	Грибковые инфекции, грипп, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, средний отит, стрептококковый фарингит, назофарингит, синусит
Нечасто:	Пневмония, аскаридоз, энтеробиоз, опоясывающий лишай, целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто:	Анемия, лейкопения, нейтропения
Часто:	Тромбоцитопения, лимфоаденопатия
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто:	Гипотиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто:	Анорексия, снижение аппетита
Нарушения психики	
Часто:	Суицидальные мысли, попытка самоубийства, депрессия, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, гнев, возбуждение, тревожность, беспокойство, изменение настроения, нервозность, бессонница

Нечасто:	Нарушение поведения, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, страх, ночные кошмары
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Головная боль, вертиго
Часто:	Дисгевзия, обмороки, нарушение концентрации внимания, сонливость, плохое качество сна
Нечасто:	Невралгия, летаргия, парестезия, гипестезия, психомоторное возбуждение, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	Боль в глазах
Нечасто:	Кровоизлияние в конъюнктиву, зуд в глазах, кератит, нечёткость зрения, светобоязнь
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Часто:	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	
Часто:	Сердцебиение, тахикардия
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	
Часто:	Приливы
Нечасто:	Гипотония, бледность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	Кашель, носовое кровотечение, боль в глотке и гортани
Нечасто:	Затрудненное дыхание, дискомфорт в полости носа, ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	Боль в животе, боль в верхней части живота, рвота, тошнота
Часто:	Диарея, афтозный стоматит, хейлоз, язвенный стоматит, дискомфорт в желудке, боль в полости рта
Нечасто:	Диспепсия, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	Гепатомегалия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	Алопеция, сухость кожи
Часто:	Зуд, сыпь, эритематозная сыпь, экзема, угревая сыпь, эритема
Нечасто:	Реакция фоточувствительности, пятнисто-папулезная сыпь, шелушение кожи, патологическая пигментация, атопический дерматит, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	Миалгия, артралгия
Часто:	Скелетно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в спине
Нечасто:	Мышечные контрактуры, подёргивание мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто:	Протеинурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Нечасто:	Женщины: дисменорея
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	
Очень часто:	Эритема в месте инъекции, утомляемость, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром, астения, боль, недомогание, раздражительность
Часто:	Реакции в месте инъекции: зуд, сыпь, сухость кожи, боль, ощущение холода
Нечасто:	Боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, лицевая боль
Лабораторные и инструментальные данные	

Очень часто:	Замедление скорости роста (уменьшение высоты и/или массы тела в пределах возрастной нормы)
Часто:	Повышение концентрации тиреотропного гормона в крови, повышение концентрации тиреоглобулина
Нечасто:	Появление антитиреоидных антител
Травмы и отравления	
Нечасто:	Оглушение

Описание отдельных побочных действий у детей и подростков.

Отклонения лабораторных показателей, в большинстве случаев, носят легкий или умеренный характер. Снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, повышение уровня билирубина может потребовать снижения дозы или отмены терапии (См. «Способ применения и дозы»). Обнаруженные в клиническом исследовании изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших рибавирин и пэгинтерферон альфа-2b, возвращались к исходным значениям в течение нескольких недель после окончания терапии.

Передозировка

Были зарегистрированы случаи применения пэгинтерферона альфа-2b в дозах, превосходящих рекомендованную в 10,5 раз. Максимальная суточная доза, о которой было получено сообщение, составила 1200 мкг. В целом, наблюдаемые при передозировке нежелательные явления соответствовали имеющимся данным о профиле безопасности пэгинтерферона альфа-2b, однако их выраженность может быть выше. Стандартные методы, применяемые для ускорения элиминации препарата, например диализ, не эффективны. Специфического антидота нет. При передозировке рекомендуется симптоматическое лечение и полное обследование пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В связи с тем, что метаболизм пэгинтерферона альфа-2b сопровождается увеличением активности изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP2C8/9, при совместном назначении препарата Пегинферон и лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием этих изоферментов, следует соблюдать осторожность. Особенно при назначении лекарственных препаратов с узким терапевтическим «окном», таких как варфарин, фенитоин (CYP2C9) и флекаинид (CYP2D6).

Это может быть отчасти связано с улучшением метаболической функции, обусловленной купированием воспалительного процесса на фоне терапии пэгинтерфероном альфа-2b. Таким образом, требуется осторожность при назначении пэгинтерферона альфа-2b паци-

ентам, получающим лекарственные препараты с узким терапевтическим «окном», метаболизм которых может меняться при умеренных поражениях печени.

При неоднократном совместном применении препарата Пегинферон и рибавирина признаков фармакокинетического взаимодействия между ними не выявлено.

Метадон.

У пациентов, получавших поддерживающую терапию метадоном, которым был впервые назначен пэгинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед. отмечалось увеличение AUC метадона приблизительно на 15 %. Клиническое значение этого эффекта не ясно. Однако, при назначении препарата Пегинферон таким пациентам требуется мониторинг седативных эффектов, угнетения дыхания и удлинения интервала QT.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных.

Применение нуклеозидных аналогов по отдельности или в комбинации с другими нуклеозидами приводило к развитию лактат-ацидоза. In vitro рибавирин вызывал увеличение уровней фосфорилированных метаболитов пуриновых нуклеозидов. Этот эффект может способствовать повышению риска развития лактат-ацидоза под действием аналогов пуриновых нуклеозидов (например, диданозина или абакавира). Сочетанное применение рибавирина и диданозина не рекомендуется. Сообщалось о развитии митохондриальной токсичности, в частности лактат-ацидоза и панкреатита, в некоторых случаях с летальным исходом (см. инструкцию по применению рибавирина).

Известны случаи ухудшения течения анемии, обусловленной назначением рибавирина, при назначении зидовудина, хотя точный механизм этого эффекта не ясен. Таким образом, в связи с увеличением риска развития анемии, сочетание рибавирина с зидовудином не рекомендуется. У пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, особенно с анемией, обусловленной зидовудином, в анамнезе, следует рассмотреть возможность замены зидовудина.

Телбивудин.

Совместное назначение телбивудина с пэгинтерфероном альфа-2b связано с увеличением риска периферической нейропатии. Механизм этого эффекта не ясен. Комбинация препарата Пегинферон с телбивудином противопоказана.

Особые указания

Психическая сфера и центральная нервная система (ЦНС).

У некоторых больных во время терапии пэгинтерфероном альфа-2b и в течение 6 месяцев после ее отмены могут наблюдаться тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы, в частности депрессия, суицидальные мысли и попытки самоубийства. Могут

встречаться также другие нарушения со стороны центральной нервной системы, в том числе агрессивное поведение (иногда, мысли убийства), биполярные расстройства, мания, спутанность и изменение сознания. У пациентов должен проводиться тщательный мониторинг симптомов психических расстройств. При развитии этих побочных действий, в связи с их потенциальной серьезностью, следует оценить необходимость терапевтической коррекции. Если психические симптомы сохраняются или нарастают или появляются суицидальные намерения лечение препаратом Пегинферон следует отменить и обеспечить своевременную консультацию психиатра.

Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, в том числе в анамнезе.

При необходимости назначения препарата Пегинферон пациентам с тяжёлыми психическими расстройствами (в том числе пациентам, имеющим указания на такие нарушения в анамнезе), лечение может быть начато только после проведения тщательного обследования и соответствующей терапии психического расстройства.

Детям и подросткам с тяжелыми психическими расстройствами в настоящее время или в анамнезе не следует назначать рибавирин в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b. При комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b наблюдалась более высокая частота суицидальных мыслей и попыток самоубийства, чем у взрослых, как во время лечения, так и в последующие 6 месяцев. Также как и у взрослых, у детей и подростков могут отмечаться другие побочные действия со стороны психики (такие как, депрессия, эмоциональная лабильность, сонливость).

Пациенты, злоупотребляющие различными веществами.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита С, злоупотребляющие веществами (алкоголем, марихуаной или другими веществами), имеют повышенный риск развития и/или обострения психических расстройств на фоне терапии интерфероном альфа-2b. При необходимости назначения интерферонотерапии таким пациентам показано тщательное обследование до назначения лечения на наличие психических расстройств и злоупотребления другими веществами, а также тщательное наблюдение во время лечения и после его окончания. Рекомендуется ранее вмешательство с целью предупреждения повторного возникновения или развития психических нарушений и употребления наркотиков.

Рост и развитие (дети и подростки).

Комбинированная терапия вызывает задержку роста, обратимость которой не ясна. Оценка соотношения пользы и риска должна проводиться в каждом случае индивидуально, с

учетом данных о прогрессировании заболевания (особенно степени фиброза), наличия сопутствующих заболеваний (например, коинфекции ВИЧ), а также предикторов вирусологического ответа (генотип вируса и вирусная нагрузка). Когда это возможно, дети должны получать лечение после пубертатного скачка роста. Данных о долгосрочном влиянии на половое созревание нет.

Случаи спутанности сознания и комы, включая случаи энцефалопатии, чаще отмечаются у некоторых пациентов, как правило, пожилого возраста, принимающих высокие дозы интерферона альфа-2b по онкологическим показаниям. В то время как эти эффекты в основном обратимы, иногда для полного восстановления может потребоваться до 3 недель. Очень редко на фоне высоких доз интерферона альфа-2b могут отмечаться судороги.

Гиперчувствительность немедленного типа.

В редких случаях терапия интерфероном альфа-2b осложнялась реакциями гиперчувствительности немедленного типа (крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, анафилаксией). При появлении таких реакций следует отменить препарат Пегинферон и немедленно назначить адекватную симптоматическую терапию. Транзиторная сыпь не требует прекращения лечения.

Сердечно-сосудистая система

При лечении препаратом Пегинферон больные, имеющие в настоящее время или в анамнезе сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и/или аритмии, должны находиться под постоянным наблюдением. У больных с заболеваниями сердца перед началом и во время лечения рекомендуется проводить электрокардиографию. Аритмии (в основном наджелудочковые), как правило, поддаются обычной терапии, но могут потребовать отмены препарата Пегинферон. Данные о детях и подростках с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отсутствуют.

Функция печени.

При появлении признаков декомпенсации заболевания печени следует прекратить лечение препаратом Пегинферон.

Повышение температуры тела.

Хотя повышение температуры тела может наблюдаться в рамках гриппоподобного синдрома, который часто регистрируют при лечении интерфероном, тем не менее, необходимо исключить другие причины стойкого повышения температуры тела.

Гидратация.

У больных, получающих терапию препаратом Пегинферон, необходимо обеспечивать адекватную гидратацию, так как у некоторых пациентов, получавших пэгинтерферон альфа-2b, наблюдалась гипотония, связанная с уменьшением объема жидкости в организме. В таких случаях может потребоваться заместительное введение жидкости.

Изменения в лёгких.

В редких случаях у больных, получавших интерферон альфа-2b, в легких развивались инфильтраты неясной этиологии, пневмониты или пневмонии, иногда с летальным исходом. При появлении лихорадки, кашля, одышки и других респираторных симптомов всем больным следует проводить рентгенографию грудной клетки. При наличии инфильтратов на рентгенограмме легких или признаков нарушения функции легких за такими больными следует установить более тщательное наблюдение и, при необходимости, отменить интерферон альфа-2b. Немедленная отмена интерферона альфа-2b и лечение глюкокортикостероидами приводят к исчезновению нежелательных явлений со стороны лёгких.

Аутоиммунные заболевания.

При лечении препаратами интерферона альфа-2b отмечали появление аутоантител и возникновение аутоиммунных заболеваний. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний, по-видимому, чаще возникают при лечении интерфероном больных, предрасположенных к развитию аутоиммунных нарушений. У пациентов с подозрением на аутоиммунное заболевание, необходимо провести тщательное обследование и оценку пользы/риска продолжения интерферонотерапии.

У больных ХГС, получающих интерферонотерапию, были зарегистрированы случаи синдрома Фогта-Каянаги-Харада. В основе синдрома лежит гранулематозное воспаление с поражением глаз, органа слуха, мозговых оболочек и кожи. При подозрении на синдром Фогта-Каянаги-Харада следует отменить противовирусное лечение и решить вопрос о назначении глюкокортикостероидов.

Изменения со стороны органа зрения.

Офтальмологические нарушения, включающие кровоизлияние в сетчатку, экссудаты в сетчатке, окклюзию артерии или вены сетчатки на фоне интерферона альфа-2b встречаются редко. Всем пациентам следует провести офтальмологическое обследование

до начала терапии. При выявлении тех или иных симптомов, включающих снижение остроты зрения или изменение полей зрения, необходимо провести более полное офтальмологическое обследование. На фоне терапии препаратом Пегинферон рекомендуется проводить периодическое офтальмологическое обследование, особенно у пациентов с заболеваниями, связанными с развитием ретинопатии, такими как сахарный диабет или артериальная гипертензия. При развитии новых или ухудшении течения имеющихся офтальмологических расстройств препарат Пегинферон следует отменить.

Изменения со стороны щитовидной железы.

Иногда у пациентов с ХГС, получающих интерферон альфа развивается гипотиреоз или гипертиреоз. До начала терапии препаратом Пегинферон необходимо определить концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), при выявлении любых отклонений функции щитовидной железы необходимо назначить соответствующее лечение. При появлении на фоне терапии симптомов возможной дисфункции щитовидной железы определяют концентрацию ТТГ. При нарушении функции щитовидной железы комбинированную терапию препаратом Пегинферон можно продолжить, если есть возможность медикаментозно поддерживать концентрацию ТТГ в пределах нормальных значений. У детей и подростков каждые 3 месяца следует исследовать функцию щитовидной железы (например, определять концентрацию ТТГ).

Метаболические нарушения.

Может отмечаться гипертриглицеридемия и ее прогрессирование. Рекомендуется мониторинг липидного профиля.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных больных.

Митохондриальная токсичность и лактат-ацидоз.

У ВИЧ-инфицированных больных, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), повышен риск развития лактат-ацидоза. Необходимо соблюдать осторожность при добавлении препарата Пегинферон и рибавирина к ВААРТ (см. инструкцию по применению рибавирина).

Декомпенсация заболевания печени у больных с ко-инфекцией ХГС/ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных больных с далеко зашедшим циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, получающих ВААРТ, повышен риск декомпенсации заболевания печени и летального исхода. Применение интерферона альфа-2b в виде монотерапии или в

комбинации с рибавирином может привести к увеличению вышеописанного риска в этой группе пациентов. К другим факторам риска декомпенсации заболевания печени у ВИЧ-инфицированных больных относится лечение диданозином и повышенный сывороточный уровень билирубина. Необходимо постоянно наблюдать больных с ко-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию и лечение по поводу гепатита С, и периодически оценивать индекс Чайлд-Пью. При декомпенсации заболевания печени следует немедленно прекратить лечение гепатита С и пересмотреть антиретровирусную терапию.

Изменения крови у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С.

У ВИЧ-инфицированных больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированное лечение пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином одновременно с ВААРТ, риск развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС. Эти изменения в большинстве случаев удается устранить путем снижения дозы, однако у данной категории пациентов следует тщательно контролировать показатели крови. Пациенты, получающие комбинированную терапию препаратом Пегинферон и рибавирином вместе с зидовудином имеют повышенный риск развития анемии, поэтому совместное назначение этой комбинации с зидовудином не рекомендуется.

Пациенты с низким числом CD4-клеток.

Сведения об эффективности и безопасности лечения ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С с числом CD4-клеток < 200/мкл ограничены, поэтому в таких случаях следует соблюдать осторожность. Информацию о токсических эффектах антиретровирусных препаратов, которые планируется применять в сочетании с препаратом Пегинферон и рибавирином, и возможных перекрестных токсических реакциях – см. в инструкциях по применению соответствующих препаратов.

Изменения со стороны зубов и периодонта.

У пациентов, получавших комбинированную терапию пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, отмечались патологические изменения со стороны зубов и околозубных тканей, способные привести к потери зубов. Сухость в полости рта при длительной комбинированной терапии рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2b может способствовать повреждению зубов и слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны чистить зубы щеткой 2 раза в день и регулярно проходить осмотр у стоматолога.

Пациенты, у которых отмечается рвота, должны после этого тщательно прополоскать полость рта.

Реципиенты органов.

Эффективность и безопасность применения препарата Пегинферон у реципиентов органов не изучались. Предварительные данные свидетельствуют о том, что терапия интерфероном альфа может способствовать учащению случаев отторжения трансплантантов почки и печени.

Псориаз и саркоидоз.

В связи с тем, что описаны случаи обострения псориаза и саркоидоза на фоне терапии интерфероном альфа, назначение препарата Пегинферон таким пациентам показано только, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Лабораторные исследования.

Всем больным до начала лечения препаратом Пегинферон рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови, а также исследование функции щитовидной железы.

Допустимыми являются следующие исходные значения показателей крови:

Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$/л;

Нейтрофилы $\geq 1{,}5 \times 10^9$/л;

Тиреотропный гормон в пределах нормы.

Последующие лабораторные исследования рекомендуется проводить на 2-ой и 4-ой неделях лечения и далее регулярно, по мере необходимости. Периодически на фоне лечения следует определять уровень РНК вируса гепатита С.

Долгосрочная поддерживающая терапия.

В связи с отсутствием соответствующих данных клинических исследований пегилированного интерферона альфа-2b, препарат Пегинферон не следует использовать для долгосрочной поддерживающей монотерапии.

Редкие наследственные заболевания.

Пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью препарат Пегинферон противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

При появлении утомляемости, сонливости или спутанности сознания на фоне терапии препаратом Пегинферон не рекомендуется управлять автомобилем или иной техникой.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг, 150 мкг.

По 50, 80, 100, 120 или 150 мкг действующего вещества в флакон из бесцветного стекла (тип I) вместимостью 2 мл, укупоренный бромбутиловой пробкой и закатанный колпачком алюминиевым типа «flip-off». На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону помещают в контурный поддон из белого ударопрочного полистирола, закрытый прозрачной крышкой из ПВХ.

1 контурный поддон вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Фармактив», Россия.

125047, г. Москва, ул. Фадеева, д. 7, стр. 1, оф. 2.

Тел./факс (495) 363-69-38.

эл. почта: pharmactivinfo@gmail.com

Производитель

Виркхоу Биотек Прайвит Лимитед.

Площадка № 172, Гаджиллапур Кутубулапур (Мандал), район Рангаредди, Хайдерабад, Андхра Прадеш, 500043, Индия.

Генеральный директор
ООО «Фармактив» **Смачков П. В.**