



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плегриди

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003859

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Плегриди

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ

НАИМЕНОВАНИЕ: пэгинтерферон бета -1a

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для подкожного введения

СОСТАВ

1 шприц содержит:

действующее вещество:

Для дозировки 63 мкг: пэгинтерферон бета -1a (в пересчете на белок) – 63 мкг

Для дозировки 94 мкг: пэгинтерферон бета -1a (в пересчете на белок) – 94 мкг

Для дозировки 125 мкг: пэгинтерферон бета -1a (в пересчете на белок) – 125 мкг

вспомогательные вещества (для всех дозировок):

L-аргинина гидрохлорид – 15,8 мг, натрия ацетат тригидрат – 0,79 мг, уксусная кислота лед. – 0,25 мг, полисорбат 20 – 0,025 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Действующим веществом препарата Плегриди является конъюгат интерферона бета-1a, который выделяют генно-инженерным путем из клеток яичников китайского хомячка, и одной линейной молекулы метоксиполиэтиленгликоль-О-2-метилпропиональдегида (мПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа, в соотношении 1 моль белка/1 моль полимера. Средняя молекулярная масса конъюгата составляет примерно 44 кДа, из которых белок составляет около 23 кДа. Не содержит консервантов.

Активность данного препарата не следует сравнивать с активностью других пегилированных или непегилированных белков того же терапевтического класса (более подробно см. в разделе «Фармакологические свойства»).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуномодулирующее средство

Код АТХ: L03AB13

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Точный механизм действия пэгинтерферона бета-1а при рассеянном склерозе неизвестен. Плегриди связывается с рецепторами интерферона I типа на поверхности клеток и запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к регулированию экспрессии генов, зависимых от интерферона. Биологические эффекты, возможно, опосредованные препаратом Плегриди, включают усиление экспрессии противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-10, ИЛ-27), снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- γ , фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) и подавление миграции активированных Т-клеток через гемато-энцефалический барьер; однако могут быть задействованы и дополнительные механизмы. Поскольку патофизиология рассеянного склероза выяснена лишь частично, точный механизм действия препарата Плегриди неизвестен.

Фармакодинамические эффекты.

Плегриди представляет собой интерферон бета-1а, конъюгированный по N-концевому аминокислотному остатку альфа-аминогруппы с одной линейной молекулой метоксиполиэтиленгликоля (20 кДа).

Интерфероны – семейство белков естественного происхождения, индуцируемых клетками в ответ на биологические и химические стимулы. Интерфероны опосредуют многочисленные клеточные реакции, классифицируемые как противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие. Фармакологические свойства препарата Плегриди согласуются со свойствами интерферона бета-1а и, как считается, опосредуются белковой частью этой молекулы.

Фармакодинамические ответы на введение препарата Плегриди оценивали путем измерения индукции интерферон-зависимых генов, включая гены, кодирующие 2',5'-олигоаденилатсинтазу (2',5'-OAS), белок А резистентности к миксовирусу (МхА), и несколько хемокинов и цитокинов, а также неоптерин (D-эритро-1, 2, 3-тригидроксипропилптерин), вещество, образующееся под действием интерферон-индуцируемого фермента - ГТФ-циклогидролазы I. Индуцирование генов у здоровых добровольцев было выше в отношении максимальной концентрации и экспозиции (площадь под кривой соотношения эффекта ко времени) на фоне применения Плегриди по сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а (в/м) при введении обоих препаратов в одинаковой дозе, рассчитанной по активности (6 миллионов международных единиц, ММЕ). Этот ответ был более устойчив и дольше наблюдался на фоне применения Плегриди: повышенная концентрация сохранялась до 15 дней по сравнению с 4 днями при применении непегилированного интерферона бета-1а. Повышенные концентрации неоптерина определяли как у здоровых добровольцев, так и пациентов с рассеянным склерозом, получавших Плегриди; при этом непрерывное и длительное повышение в течение 10 дней наблюдалось при применении Плегриди по сравнению с 5 днями при применении непегилированного интерферона бета-1а. Концентрация неоптерина снижается до исходных значений через две недели после применения препарата Плегриди.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Плегриди оценивали в течение 1 года в плацебо-контролируемой фазе двухлетнего рандомизированного двойного слепого исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (ADVANCE). 1512 пациентов получали подкожно препарат Плегриди в дозе 125 мкг один раз в 2 недели (n=512) ИЛИ один раз в 4 недели (n=500) ИЛИ плацебо (n=500). Первичной конечной точкой была ежегодная частота обострений. План исследования и исходные показатели пациентов в исследовании представлены в таблице 1.

Прямых сравнительных исследований клинической эффективности и безопасности пегилированного и непегилированного интерферона бета-1а, а также перевода пациентов с лечения непегилированным на лечение пегилированным интерфероном, не проводили.

Таблица 1. План исследования

Анамнез заболевания	Пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющие не менее 2 обострений за
---------------------	---

	последние 3 года и одно обострение за последний год, сумма баллов по РШОИ $\leq 5,0$
Продолжительность наблюдения	1 год
Исследуемая популяция	83% нелеченные 47% ≥ 2 обострений за последний год 38% не менее 1 ГД ⁺ очага исходно 92% ≥ 9 Т2-очагов исходно 16% РШОИ ≥ 4 17% ранее леченные
Исходные показатели	
Средний возраст (лет)	37
Продолжительность заболевания (средняя/медиана, лет)	3,6/2,0
Среднее число обострений за последние 3 года	2,5
Средняя сумма баллов по РШОИ	2,5

РШОИ: Расширенная Шкала Оценки Инвалидизации (РШОИ)

ГД⁺: очаги, накапливающие гадолиний

Плегриди, вводимый один раз в 2 недели в течение года, достоверно уменьшил ежегодную частоту обострений на 36% в сравнении с плацебо ($p=0,0007$). Эффект сохранялся при анализе по подгруппам, объединенным на основе демографических показателей и исходных характеристик заболевания. Плегриди также достоверно уменьшил риск обострений на 39% ($p=0,0003$), риск стойкого прогрессирования инвалидизации по оценке через 12 недель лечения на 38% ($p=0,0383$) и через 24 недели (по данным ретроспективного анализа) на 54% ($p=0,0069$), число новых или впервые увеличившихся Т2-очагов на 67% ($p<0,0001$), число ГД⁺-очагов – на 86% ($p<0,0001$), число новых Т1-гипоинтенсивных очагов в сравнении с плацебо – на 53% ($p<0,0001$). Клиническая эффективность была отмечена уже через 6 месяцев от начала введения препарата Плегриди в дозе 125 мкг один раз в 2 недели, при этом число новых и впервые увеличившихся Т2-очагов снизилось на 61% в сравнении с плацебо. Более выраженное снижение числа обострений и конечных точек по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) за год отмечено в группе, получавшей Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели.

Анализ данных, полученных за 2 года исследования, подтвердил сохранение эффективности, отмеченной через 1 год лечения (после завершения плацебо-

контролируемой фазы). Ретроспективный анализ данных, полученных за 2 года исследования, показал, что в группе пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели, была достоверно меньше частота развития конечных точек, включая ежегодную частоту обострений (на 24%, $p=0,0209$), риск обострения (на 24%, $p=0,0212$), риск прогрессирования стойкой инвалидизации через 24 недели от начала терапии (на 36%, $p=0,0459$), конечных точек по данным МРТ (число новых/впервые увеличившихся Т2-очагов на 60%, ГД⁺-очагов на 71%, новых Т1-гипоинтенсивных очагов на 53%, для всех $p<0,0001$).

Пациентов с предшествующей неэффективной терапией рассеянного склероза в анамнезе в исследование не включали.

Был проведен анализ эффективности в подгруппах пациентов с повышенной активностью заболевания, выделенных по частоте обострений и МРТ-критериям.

- В подгруппе пациентов, имевших ≥ 1 осложнения за последний год и ≥ 9 Т2-очагов или ≥ 1 ГД⁺-очага ($n=1401$), ежегодная частота обострений составила: 0,39 - у получавших плацебо, 0,29 - у получавших Плегриди каждые 4 недели и 0,25 - у получавших Плегриди каждые 2 недели. В данной подгруппе результаты были сопоставимы с общей популяцией, включенной в исследование.
- В подгруппе пациентов, имевших ≥ 2 осложнений за последний год и, по крайней мере, один ГД⁺-очаг ($n=273$), ежегодная частота обострений составила: 0,47 - у получавших плацебо, 0,35 - у получавших препарат Плегриди каждые 4 недели и 0,33 - у получавших Плегриди каждые 2 недели. В данной подгруппе результаты в числовом выражении были сопоставимы с общей популяцией, включенной в исследование, но без статистически значимых различий.

Фармакокинетика

По сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а период полувыведения пэгинтерферона бета-1а из плазмы крови более длительный. Концентрация пегилированного интерферона бета-1а в плазме крови зависела от дозы в диапазоне доз от 63 до 188 мкг, как отмечено в исследовании с однократным и многократным введением препарата здоровым добровольцам. Параметры фармакокинетики, определяемые у пациентов с рассеянным склерозом, согласовывались с параметрами у здоровых добровольцев.

Всасывание

После подкожного введения пэгинтерферона бета-1а пациентам с рассеянным склерозом максимальная концентрация препарата (C_{max}) достигалась через 1 – 1,5 дня. После

многократного введения (каждые 2 недели) дозы 125 мкг C_{\max} (средняя \pm стандартная ошибка) составила 280 ± 79 пг/мл.

Подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в однократных дозах 63 (6 ММЕ), 125 (12 ММЕ) и 188 (18 ММЕ) мкг, соответственно, обеспечивало примерно в 4-, 9-, и 13-раз большую экспозицию (площадь под кривой концентрация-время, $AUC_{168 \text{ ч}}$) и, примерно, в 2-, 3,5- и 5-раз более высокое значение C_{\max} по сравнению с внутримышечным введением непегилированного интерферона бета-1а в дозе 30 (6 ММЕ) мкг.

Распределение

После многократного подкожного введения препарата в дозах 125 мкг каждые 2 недели пациентам с рассеянным склерозом объем распределения пэгинтерферона бета-1а без коррекции на биодоступность (среднее \pm стандартная ошибка) составил 481 ± 105 л.

Метаболизм и выведение

Почечный клиренс определен как основной путь выведения препарата Плегриди. Ковалентно связанный с белком (интерфероном бета-1а) фрагмент полиэтиленгликоля (PEG) может изменять *in vivo* свойства немодифицированного белка, включая снижение почечного клиренса и уменьшение протеолиза, тем самым продлевая период полувыведения из кровотока. Соответственно, у здоровых добровольцев период полувыведения ($t_{1/2}$) для пэгинтерферона бета-1а примерно в 2 раза больше, чем для непегилированного интерферона бета-1а. У пациентов с рассеянным склерозом $t_{1/2}$ (среднее \pm стандартная ошибка) пэгинтерферона бета-1а в равновесном состоянии составил 78 ± 15 часов. Среднее значение клиренса в равновесном состоянии пэгинтерферона бета-1а составило $4,1 \pm 0,4$ л/час.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Почечная недостаточность

Исследование с однократным введением препарата Плегриди здоровым добровольцам и пациентам с почечной недостаточностью разной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой, также как и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности) показало избирательное увеличение AUC (13-62%) и C_{\max} (42-71%) у пациентов с легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 50 до ≤ 80 мл/мин/1,73 м²), средней (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 30 до < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации >80 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым гемодиализ требовался 2-3 раза в неделю,

AUC и C_{\max} были схожими со значениями этих показателей у добровольцев с нормальной функцией почек. Концентрация пэгинтерферона бета-1а снижалась примерно на 24% после каждого сеанса гемодиализа, из чего можно сделать вывод, что гемодиализ способствует частичному выведению пэгинтерферона бета-1а из системного кровотока.

Печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивали.

Пожилые пациенты

Опыт клинического применения препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен. Однако результаты популяционного анализа фармакокинетических данных (у пациентов в возрасте до 65 лет) показывают, что возраст не влияет на клиренс пэгинтерферона бета-1а.

Пол

Популяционный анализ фармакокинетических данных не выявил влияния пола пациентов на параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а.

Раса

Популяционный анализ фармакокинетических данных не выявил влияния расы пациентов на параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а.

Результаты доклинического изучения безопасности

Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в течение 5 недель макакам резус в дозах, в 55 раз превышающих терапевтическую дозу, рассчитанную в мг на кг массы тела (принимая среднюю массу тела как 70 кг), не выявило признаков токсичности у животных.

Пэгинтерферон бета-1а не проявлял мутагенной активности в испытаниях на обратные мутации у бактерий *in vitro* (тест Эймса), а также кластогенной активности в исследовании лимфоцитов человека *in vitro*. Исследования канцерогенности пэгинтерферона бета-1а на животных не проводились. Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1а половозрелым самкам макаки резус в дозах, в 70 раз превышающих терапевтическую дозу, рассчитанную в мг на кг массы тела (принимая среднюю массу тела как 70 кг), в течение одного менструального цикла (до 5 недель) привело к нарушению регулярности менструального цикла, ановуляции и снижению концентрации прогестерона в плазме крови. Эти эффекты схожи с эффектами непегилированного интерферона бета и носят обратимый характер после прекращения применения препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета или пэгинтерферону или любому вспомогательному веществу данного препарата.
- Выраженная депрессия и/или суицидальные мысли (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, см. раздел «Способ применения и дозы»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов с:

- депрессивными расстройствами в анамнезе;
- тяжелой степенью почечной недостаточности;
- эпилептическими приступами в анамнезе;
- тяжелой степенью печеночной недостаточности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пост-регистрационного опыта применения показывает отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия интерферона бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. Однако, длительность воздействия в первом триместре точно не известна, т.к. данные были получены в то время, когда применение интерферонов бета было противопоказано во время беременности, и лечение скорее всего прекращалось, когда беременность была выявлена и/или подтверждена.

Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен.

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, показано повышение риска спонтанного аборта. Риск спонтанного аборта у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не указывают на повышенный риск.

Применение препарата Плегриди во время беременности может быть рассмотрено при клинической необходимости.

Период грудного вскармливания

Не установлено, выделяется ли пэгинтерферон бета-1а с грудным молоком человека. Предположительно, согласно ограниченным доступным данным о проникновении интерферона бета-1а в грудное молоко, а также химическим/физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета, выделяемого с грудным молоком, незначительна. При кормлении грудью не ожидается опасных эффектов для младенцев и детей.

Препарат Плегриди может применяться при кормлении грудью.

Фертильность

Данные о влиянии пэгинтерферона бета-1а на фертильность человека отсутствуют. У животных ановуляторные эффекты наблюдались при введении препарата в очень высоких дозах. Данные об изучении влияния пэгинтерферона бета-1а на фертильность самцов также отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение препарата Плегриди необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза.

Эффективность препарата Плегриди была продемонстрирована в сравнении с плацебо. Данные прямых сравнительных исследований об эффективности препарата Плегриди в сравнении с непегилированным интерфероном бета, а также у пациентов, переведенных на лечение препаратом Плегриди после лечения непегилированным интерфероном бета, отсутствуют. Это необходимо учитывать при смене пегилированного интерферона на непегилированный, и наоборот (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дозирование

Рекомендуемая терапевтическая доза Плегриди составляет 125 мкг, которую вводят подкожно один раз в 2 недели (14 дней).

Начало терапии

Лечение рекомендуется начинать с дозы 63 мкг (доза 1, день 0), затем повышать ее до 94 мкг (доза 2, день 14) и достигать полной дозы 125 мкг (доза 3, день 28). Затем каждые 2 недели (14 дней) рекомендуется вводить полную дозу (125 мкг), см. Таблицу 2.

Упаковка для начала курса лечения содержит первые две дозировки (63 мкг и 94 мкг).

Таблица 2: Схема подбора дозы в начале лечения

Доза	Время*	Дозировка (мкг)	Маркировка предварительно заполненного шприца
Доза 1	День 0	63	Оранжевый
Доза 2	День 14	94	Голубой
Доза 3	День 28	125 (полная доза)	Серый

*Одна инъекция каждые 2 недели (14 дней)

Постепенное увеличение дозы в начале лечения способствует лучшей переносимости гриппоподобных симптомов, сопровождающих начало применения интерферонов. Профилактическое и сопутствующее применение противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих средств может предотвратить или облегчить гриппоподобные симптомы, иногда сопровождающие лечение интерферонами (см. раздел «Побочное действие»).

При случайном пропуске дозы препарата Плегриди, ее следует ввести как можно быстрее согласно следующей рекомендации:

- Если осталось 7 дней или более до следующей плановой дозы: немедленно ввести пропущенную дозу. Последующую дозу вводят как запланировано.
- Если осталось менее 7 дней до следующей плановой дозы: новый график плановых инъекций (один раз в 2 недели) следует начать со дня введения пропущенной дозы. Нельзя вводить препарат Плегриди чаще, чем через 7 дней.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов в возрасте старше 65 лет безопасность и эффективность препарата Плегриди изучена недостаточно из-за ограниченного количества пациентов этой возрастной группы, включенных в клинические исследования.

Почечная недостаточность

Согласно данным клинических исследований у пациентов с легкой, средней, тяжелой почечной недостаточностью, а также терминальной стадией почечной недостаточности, коррекции дозы препарата Плегриди не требуется (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Плегриди не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Дети

У пациентов младше 18 лет безопасность и эффективность препарата Плегриди не изучали, поэтому данные по применению препарата в данной возрастной группе отсутствуют.

Способ введения

Препарат Плегриди предназначен *для подкожного введения*.

Рекомендуется обучить пациента правильной технике подкожных инъекций с применением предварительно заполненного шприца. Пациентам следует рекомендовать менять место инъекций. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра.

Каждый предварительно заполненный шприц снабжен иглой. Предварительно заполненный шприц предназначен только для однократного применения и после применения должен быть утилизирован.

Меры предосторожности перед применением препарата.

Перед инъекцией извлеченный из холодильника препарат Плегриди должен быть согрет в естественных условиях до комнатной температуры (до 25 °С) около 30 мин. Запрещено применение внешних согревающих источников, таких как горячая вода.

В рамках указанного срока годности и при отсутствии холодильника, препарат можно хранить при температуре до 25 °С в защищенном от света месте не более 30 дней (см. раздел «Срок годности»).

Предварительно заполненные шприцы нельзя применять, если содержащаяся в них жидкость сильно окрашена, мутная, содержит видимые частицы или подверглась замораживанию. Жидкость в шприце должна соответствовать описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (чаще, чем при применении плацебо) нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при подкожном применении препарата Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели были эритема в месте инъекции, гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, миалгия, озноб, боль в месте инъекции, астения, зуд в месте инъекции, артралгия.

Наиболее частой НЛР, приведшей к отмене терапии препаратом Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, был гриппоподобный синдром (<1%).

В ходе клинических исследований 1468 пациентов получали Плегриди в течение 278 недель (общая экспозиция эквивалентна 4217 пациенто-лет). 1285 пациентов получали терапию препаратом Плегриди в течение, как минимум, 1 года, 1124 пациентов, как

минимум, в течение 2 лет, 947 пациентов, как минимум, в течение 3 лет и 658 пациентов, как минимум, в течение 4 лет. Сопоставимые данные были получены в ходе плацебо-контролируемой фазы рандомизированного исследования ADVANCE, длившейся 1 год и неконтролируемой фазы того же исследования, длившейся еще 1 год, а также продленного исследования по безопасности ATTAIN (пациенты получали терапию препаратом до 4 лет). Ниже приведены обобщенные данные о НЛР, чаще выявлявшихся у пациентов, которым подкожно вводили Плегриды в дозе 125 мкг каждые 2 недели (n=512), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (n=500) в течение 48 недель, а также данные пострегистрационного применения.

НЛР представлены в виде предпочтительных терминов MedDRA, распределенных по классу систем и органов MedDRA.

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить согласно имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения

Редко: тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром*

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: ангионевротический отек, гиперчувствительность

Частота неизвестна: анафилактические реакции¹.

Психические нарушения

Часто: депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

Нечасто: эпилептические приступы

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Неизвестно: легочная артериальная гипертензия[†]

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: алопеция[§], зуд

Нечасто: крапивница

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Очень часто: миалгия, артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нефротический синдром, гломерулосклероз

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астения

Часто: гипертермия, воспаление в месте инъекции, боль, гематома в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, отек в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции

Редко: некроз в месте инъекции

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела

Нечасто: снижение числа тромбоцитов

* Класс-эффект для интерферонов бета (см. раздел «Особые указания»)

† Класс-эффект для интерферонов (см. ниже подраздел «Легочная артериальная гипертензия»)

§ Класс-эффект для интерферонов

¹ Побочные эффекты, наблюдавшиеся только в пострегистрационном периоде

Описание отдельных НЛР

Гриппоподобные симптомы

Гриппоподобный синдром отмечали у 47% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, и у 13% пациентов, получавших плацебо. Частота гриппоподобных симптомов (например, гриппоподобное состояние, озноб, гиперпирексия, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль и лихорадка) была наибольшей в начале терапии, и обычно снижалась в течение первых 6 месяцев. 90% случаев отмеченных гриппоподобных симптомов были легкими или средними по своей тяжести. Не было случаев регистрации гриппоподобного симптома как серьезной НЛР. Менее 1% пациентов, получавших Плегриди во время плацебо-контролируемой фазы исследования ADVANCE, прекратили терапию вследствие гриппоподобных симптомов. В открытом исследовании у пациентов, переведенных с терапии интерфероном бета на Плегриди, оценивали время начала и продолжительность профилактического лечения гриппоподобных симптомов.

Среднее время начала появления гриппоподобных симптомов было 10 часов (диапазон от 7 до 16 часов) после инъекции, средняя продолжительность была 17 часов (диапазон от 12 до 22 часов).

Реакции в месте инъекции

Реакции в месте инъекции (например, эритема, боль, зуд или отек) были зарегистрированы у 66% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо. Эритема в месте инъекции была наиболее частой реакцией. Из отмеченных реакций в месте инъекции 95% были легкими или средними по тяжести. У одного из 1468 пациентов, получавших Плегриди во время клинических исследований, развился некроз в месте инъекции, который разрешился после стандартной терапии.

Изменения активности печеночных трансаминаз

Частота случаев повышения активности ферментов печени была выше у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с частотой в группе плацебо. В большинстве случаев активность ферментов печени превышала верхнюю границу нормы (ВГН) менее, чем в 3 раза. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более, чем в 5 раз выше ВГН, отмечены у 1% и <1% пациентов, получавших плацебо, и 2% и <1% пациентов, получавших Плегриди, соответственно. Сочетанное повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в плазме крови наблюдалось у 2 пациентов, у которых ранее, до получения Плегриди в рамках клинических исследований, выявлены отклонения в функциональных пробах печени. Оба случая разрешились после отмены терапии Плегриди.

Гематологические нарушения

Снижение числа лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечены у 7% пациентов, получавших Плегриди, и у 1% пациентов, получавших плацебо. Среднее число лейкоцитов оставалось в пределах нормы у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. Снижение числа лейкоцитов не сопровождалось повышенным риском развития инфекций или серьёзных инфекций. Частота потенциально клинически значимого снижения числа лимфоцитов ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) (<1%), числа нейтрофилов ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) (<1%) и числа тромбоцитов ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) ($\leq 1\%$) была схожей у пациентов, получавших Плегриди, и получавших плацебо. Два серьёзных случая были зарегистрированы у пациентов, получавших Плегриди: у одного пациента (<1%) развилась тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$), у другого пациента (<1%) развилась тяжелая нейтропения (число

нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). У обоих пациентов число клеток крови восстановилось после отмены терапии препаратом Плегриди. Незначительное снижение числа эритроцитов отмечено у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. Частота потенциально клинически значимых случаев снижения числа эритроцитов ($<3,3 \times 10^{12}/\text{л}$) была схожей у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 16% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, и у 14% пациентов, получавших плацебо. Менее чем у 1% пациентов, получавших Плегриди, развились серьёзные реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, крапивница), но они быстро купировались после применения антигистаминных и/или глюкокортикостероидных препаратов. В пострегистрационном периоде применения препарата Плегриди сообщалось о случаях развития серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (частота развития неизвестна).

Легочная артериальная гипертензия

Имеются сообщения о случаях развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при применении интерферонов бета. О развитии таких случаев сообщали в различных временных рамках, включая период до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования взаимодействий препарата Плегриди и других лекарственных препаратов не проводились. Согласно клиническим данным, пациенты с рассеянным склерозом могут получать сочетанную терапию препаратом Плегриди и глюкокортикостероидами во время обострений заболевания. Интерфероны снижали активность ферментов системы цитохрома P450 печени у человека и животных. Следует с осторожностью применять Плегриди в комбинации с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, у которых клиренс существенно зависит от системы цитохрома P450 печени, например, с некоторыми классами противоэпилептических средств и антидепрессантами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отслеживание

Для отслеживания биотехнологических препаратов можно записывать наименование и номер серии принятого препарата.

Поражение печени

На фоне применения препаратов интерферона бета были зарегистрированы случаи повышения активности ферментов печени, гепатита, аутоиммунного гепатита и, редко, тяжелой печеночной недостаточности. При применении препарата Плегриди наблюдались случаи повышения активности ферментов печени. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени (см. раздел «Побочное действие»).

Депрессия

Плегриди следует вводить с осторожностью пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Депрессия развивается с повышенной частотой у пациентов с рассеянным склерозом и ассоциируется с применением интерферона. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о симптомах депрессии и/или суицидальных мыслях своему лечащему врачу. Во время терапии препаратом Плегриди следует тщательно контролировать пациентов с депрессией и назначать им соответствующее лечение. Необходимо рассмотреть возможность прекращения применения препарата Плегриди (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, регистрировали в редких случаях как осложнение терапии интерфероном бета, включая Плегриди. Пациент должен быть проинформирован о том, что в случае развития анафилактической реакции или серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить прием препарата Плегриди и немедленно обратиться за медицинской помощью. Продолжать терапию препаратом Плегриди не следует (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции в месте инъекции

При подкожном применении интерферона бета были отмечены случаи развития реакций в месте инъекции, включая некроз в месте инъекции.

Для сведения до минимума риска развития реакций в месте инъекции пациентов необходимо проинструктировать о необходимости введения препарата в асептических условиях. Следует периодически проверять выполнение самостоятельного введения препарата пациентом, особенно если регистрировались НЛР в месте инъекций. Если у пациента появилось поражение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или оттоком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу.

При применении препарата Плегриди в рамках клинического исследования у одного пациента развился некроз в месте инъекции. Решение о прекращении терапии вследствие появления единственного участка некроза на коже зависит от величины некроза (см. раздел «Побочное действие»).

Снижение числа форменных элементов периферической крови

У пациентов, получавших интерферон бета, отмечено снижение числа всех форменных элементов периферической крови, включая редкие случаи панцитопении и тяжелой тромбоцитопении. Цитопении, включая редкие случаи тяжелой нейтропении и тромбоцитопении, наблюдались у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. На фоне лечения необходимо контролировать симптомы или признаки снижения числа форменных элементов периферической крови (см. раздел «Побочное действие»).

Нарушение со стороны почек и мочевыводящей системы

Нефротический синдром (класс-эффект)

При лечении препаратами интерферона бета отмечены случаи развития нефротического синдрома на фоне различных нефропатий, включая склерозирующий, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГ), липоидный нефроз (ЛН), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную гломерулопатию (МГП). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения и могли возникать через несколько лет после лечения интерфероном бета. Рекомендуется периодическое обследование пациентов с целью выявления ранних признаков или симптомов, например, отеков, протеинурии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с повышенным риском поражения почек. Требуется своевременное лечение нефротического синдрома, а также оценка целесообразности прекращения терапии препаратом Плегриди.

Тяжелая почечная недостаточность

Препарат Плегриди применяют с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (класс-эффект)

При применении препаратов интерферона бета зарегистрированы случаи ТМА (в том числе, и с летальным исходом), проявлявшиеся в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения, и могли возникать через несколько недель или лет после начала лечения интерфероном бета. Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, впервые развившуюся артериальную гипертензию, лихорадку, симптомы поражения центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парезы) и нарушение функции почек. Лабораторные данные предполагаемой ТМА включают снижение числа тромбоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие гемолиза и шистоцитоз (фрагментация эритроцитов) в мазке крови. Поэтому, при выявлении клинических признаков ТМА, рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, требуется немедленное прекращение терапии препаратом Плегриди и безотлагательное лечение, включающее обменное переливание плазмы.

Изменения лабораторных показателей

Терапия интерферонами сопровождается изменениями лабораторных показателей. Помимо стандартных лабораторных тестов, которые обычно выполняют у пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Плегриди, регулярно после начала терапии и далее периодически (при отсутствии клинических симптомов) рекомендуется выполнять полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая число тромбоцитов, биохимический анализ крови, в том числе функциональные печеночные пробы (например, определение активности аспарагиновой и аланиновой aminотрансферазы). Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг показателей клинического анализа крови с подсчетом числа форменных элементов крови и числа тромбоцитов. Гипотиреоз и гипертиреоз наблюдались при применении препаратов интерферона бета. Оценку функции щитовидной железы рекомендуется проводить по клиническим показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе - регулярно.

Эпилептические приступы

Плегриди необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противоэпилептические препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется (см. раздел «Побочное действие»).

Заболевания сердца

На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Частота сердечно-сосудистых явлений была схожей при применении Плегриди (125 мкг каждые 2 недели) и плацебо (7% в каждой группе). В ходе основного клинического исследования ADVANCE не зарегистрировано серьезных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших Плегриди. Тем не менее, необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий или аритмия, для своевременного выявления возможного нарастания тяжести симптомов, особенно в начале терапии.

Иммуногенность

При лечении препаратом Плегриди у пациентов могут появиться антитела к препарату. При длительности терапии до 2 лет были отмечены случаи появления персистирующих нейтрализующих антител к интерферону бета- 1a в составе пэгинтерферона бета- 1a (менее 1%, 5 случаев на 715 пациентов). Нейтрализующие антитела могут снизить эффективность терапии. Формирование антител к интерферону, входящему в состав пэгинтерферона бета- 1a, не оказало очевидного влияния на безопасность и эффективность препарата Плегриди, хотя достоверность проведенного анализа ограничена вследствие низкой иммуногенности препарата.

Появление персистирующих антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета- 1a было зарегистрировано у трех процентов пациентов (у 18 из 681). В проведенном клиническом исследовании формирование антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета- 1a не оказало очевидного влияния на безопасность или эффективность (в том числе ежегодную частоту обострений, появление новых и впервые увеличившихся патологических очагов по данным МРТ, прогрессирование стойкой инвалидизации).

Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плегриди следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Необходимо периодически обследовать пациентов на наличие симптомов поражения печени. Кроме того, следует с осторожностью применять интерфероны на фоне сопутствующего лечения другими

препаратами, способными вызывать поражение печени (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Содержание натрия

Этот препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, поэтому является в основном «не содержащим натрия».

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Плегриди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Шприцы

По 0,5 мл (63 мкг, 94 мкг или 125 мкг) препарата в шприцы из прозрачного бесцветного стекла тип I (Евр.Ф.), снабженные иглой из нержавеющей стали, закрытой жестким колпачком из термопластического эластомера и полипропилена, и шток-поршнем с бромбутиловым уплотнителем.

По 1 шприцу (63 мкг, 94 мкг или 125 мкг) в пластиковый поддон, запечатанный бумагой или полимерной пленкой.

Упаковка для начала курса лечения: по 2 пластиковых поддона (63 мкг и 94 мкг) с инструкцией по применению в картонной пачке.

Упаковка для продолжения курса лечения: по 2 или 6 пластиковых поддонов (125 мкг) с инструкцией по применению в картонной пачке.

Различия в дозировках дополнительно обозначены различными цветами: 63 мкг – оранжевый, 94 мкг – голубой, 125 мкг – серый.

Инструкция по применению может быть представлена в двух видах: в сложенном и в виде цветного буклета.

Картонные пачки и/или коробки дополнительно могут иметь контроль первого вскрытия в виде стикера.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

В рамках указанного срока годности и при отсутствии холодильника, препарат можно хранить при температуре до 25 °С в защищенном от света месте не более 30 дней.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ:

Биоген Айдек Лимитед, Великобритания

Biogen Idec Limited, UK

Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы и первичный упаковщик:

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ

Шютценштрассе 87 и 99-101, 88212 Равенсбург, Германия

Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества:

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

Организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО
ЗАПОЛНЕННОГО ШПРИЦА ПЛЕГРИДИ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

Как вводить Плегриди

Прочитайте инструкцию по медицинскому применению перед каждым применением препарата Плегриди. Там может появиться новая информация. Эта информация не заменяет разговора с врачом или медсестрой о вашем состоянии или лечении.


Примечание:


- **Перед первым применением предварительно заполненного шприца Плегриди,** врач или медсестра должны показать вам или человеку, который ухаживает за вами, как подготовить и ввести препарат Плегриди.
- Предварительно заполненный шприц препарата Плегриди предназначен только для подкожного введения.
- **Каждый предварительно заполненный шприц Плегриди может использоваться только 1 раз.**
- ▲ **Никому не** передавайте ваш предварительно заполненный шприц Плегриди, чтобы предотвратить возможность инфицирования.
- ▲ **Не** используйте более одного предварительно заполненного шприца каждые 14 дней (каждые 2 недели).
- ▲ **Не** используйте шприц, если он упал, или имеются визуальные признаки повреждения.

Схема дозирования

Предварительно заполненный шприц из упаковки для начала курса лечения содержит препарат Плегриди для первых двух инъекций, предназначенных для постепенного достижения необходимой дозы. Возьмите нужный предварительно заполненный шприц с препаратом Плегриди из упаковки.

Таблица 3. Выбор необходимой упаковки препарата Плегриди

Когда	Выбор дозы	Выбор упаковки
День 0 (63 мкг)	<i>Первая инъекция:</i> 63 мкг, выберите оранжевый шприц	 УПАКОВКА ДЛЯ НАЧАЛА КУРСА ЛЕЧЕНИЯ
День 14 (94 мкг)	<i>Вторая инъекция:</i> 94 мкг, выберите голубой шприц	

День 28 и далее каждые 2 недели (125 мкг)	<i>Инъекция полной дозы:</i> 125 мкг, выберите серый шприц	УПАКОВКА 125 МКГ 
--	--	--

Нельзя применять более одного предварительно заполненного шприца в течение 14 дней (2 недель).

Подготовка материалов для проведения инъекции препарата Плегриди

Перед использованием - устройство предварительно заполненного шприца Плегриди (Рисунок А)



Дополнительные материалы, не включенные в упаковку (см. Рисунок Б):

- Спиртовая салфетка
- Марлевая салфетка
- Лейкопластырь

Попросите лечащего врача, фармацевта или медсестру дать инструкции по выбрасыванию использованных шприцев.



Рисунок Б

Подготовка к инъекции

Этап 1: Извлеките предварительно заполненный шприц из холодильника

- Извлеките одну упаковку Плегриди из холодильника и выберите предварительно заполненный шприц с подходящей дозой.
- Закройте упаковку и положите ее обратно в холодильник после извлечения одного предварительно заполненного шприца.

- Если не ясно, хранился ли препарат Плегриди при комнатной температуре более 30 дней, его следует выбросить.

- **Дайте предварительно заполненному шприцу Плегриди нагреться до комнатной температуры в течение не менее 30 минут.**

- ▲ **Не** используйте внешние источники тепла, такие как горячая вода, чтобы нагреть предварительно заполненный шприц Плегриди.

Этап 2: Приготовьте необходимые принадлежности и вымойте руки

- Для выполнения инъекции найдите хорошо освещенную, чистую, ровную поверхность, например, стол. Приготовьте все принадлежности, которые вам понадобятся для выполнения инъекции самостоятельно, или, чтобы вам ее ввели.

- Вымойте руки водой с мылом.

Этап 3: Проверка предварительно заполненного шприца

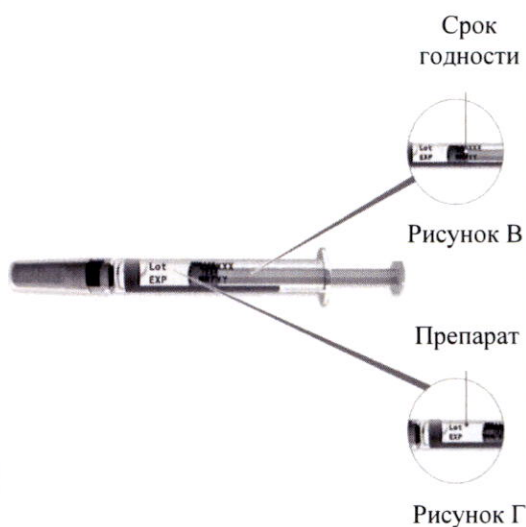
- Проверьте срок годности на предварительно заполненном шприце Плегриди (см. Рисунок В).

- ▲ **Не** используйте предварительно заполненный шприц Плегриди после истечения срока годности.

- Убедитесь, что препарат Плегриди соответствует описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор (см. Рисунок Г).

- ▲ **Не** используйте предварительно заполненный шприц Плегриди, если жидкость сильно окрашена, мутная или содержит плавающие частицы.

- Вы можете увидеть пузырьки воздуха в препарате Плегриди. Это нормально и их не нужно удалять перед инъекцией.



Проведение инъекции

Этап 4: Выберите и очистите место инъекции

- Предварительно заполненный шприц Плегриди предназначен для подкожной инъекции (инъекция в кожу).
- Предварительно заполненный шприц Плегриди следует вводить в живот, бедро или заднюю поверхность плеча (см. Рисунок Д).
 - ▲ **Не** вводите препарат непосредственно в пупок.
 - ▲ **Не** вводите препарат в части тела, где кожа раздражена, нежная, покрасневшая, ушиблена, татуированная, инфицированная или поврежденная.
- Выберите место инъекции и протрите кожу спиртовой салфеткой.
- Дайте месту инъекции высохнуть перед введением дозы.
- ▲ **Не** прикасайтесь к этой области повторно, прежде чем выполнить инъекцию.

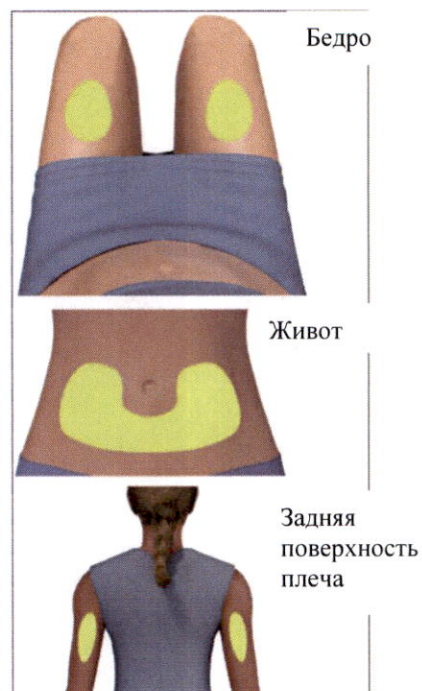


Рисунок Д

Этап 5: Одним движением снимите колпачок иглы

- Используя одну руку, держите шприц за стеклянный корпус. Другой рукой, крепко сожмите колпачок иглы и потяните его прямо от иглы (см. Рисунок Е).
- ▲ **Соблюдайте осторожность** при снятии колпачка иглы, чтобы избежать повреждения иглы.
- ▲ **Не** прикасайтесь к игле.
- ▲ **Осторожно - не** надевайте снова колпачок на предварительно заполненный шприц Плегриди. Вы можете получить травму от иглы.

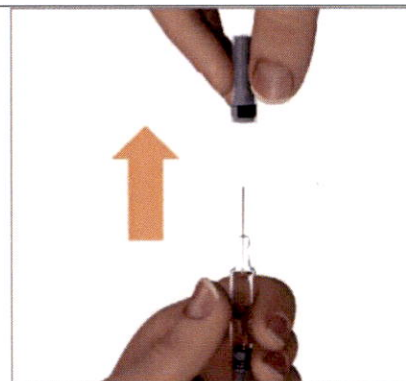

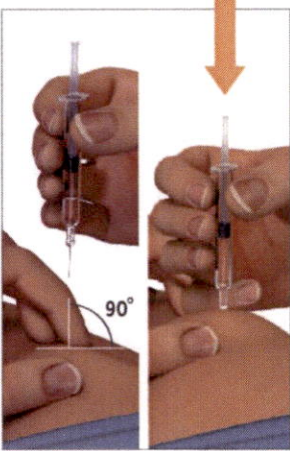
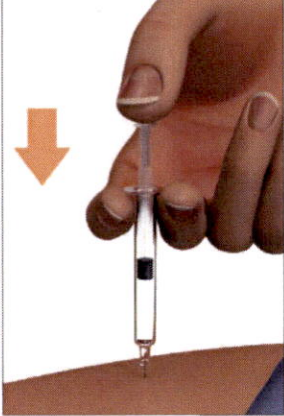
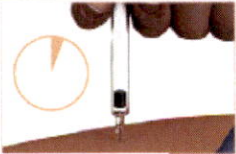
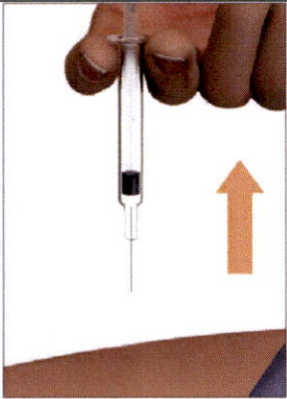


Рисунок Е

Этап 6: Аккуратно зажмите место инъекции

<ul style="list-style-type: none"> • Аккуратно зажмите кожу вокруг очищенного места инъекции большим и указательным пальцами, чтобы создать небольшую выпуклость (см. Рисунок Ж). 	 <p style="text-align: center;">Рисунок Ж</p>
<u>Этап 7: Введение препарата</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Держите предварительно заполненный шприц Плегриди под углом 90 ° к месту инъекции. Быстро введите иглу прямо в складку кожи, пока игла не окажется полностью под кожей. (См. Рисунок З). • После введения иглы отпустите кожу. ▲ Не тяните за поршень. 	 <p style="text-align: center;">Рисунок З</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Медленно нажмите на поршень до упора, пока шприц не станет пустым (см. Рисунок И). ▲ Не вынимайте предварительно заполненный шприц Плегриди из места инъекции, пока не нажмете на поршень до упора. 	 <p style="text-align: center;">Рисунок И</p>
<p>Введенная игла должна находиться под кожей в течение 5 секунд после завершения введения препарата (см. Рисунок К).</p>	<p>5 сек</p>  <p style="text-align: center;">Рисунок К</p>
<u>Этап 8: Извлечение шприца из места инъекции</u>	

<p>Вытяните иглу прямо (см. Рисунок Л).</p> <p>▲ Осторожно - не надевайте снова колпачок на предварительно заполненный шприц Плегриди. Вы можете получить травму от иглы.</p> <p>▲ Не используйте повторно предварительно заполненный шприц Плегриди.</p>	 <p>Рисунок Л</p>
---	---

После инъекции

Этап 9: Выбросьте использованный предварительно заполненный шприц Плегриди

- Проконсультируйтесь с врачом, фармацевтом или медсестрой о правильном способе выбрасывания использованных шприцев.

Этап 10: Обработка места инъекции

- При необходимости прикрепите марлевую салфетку или лейкопластырь на место инъекции.

Этап 11: Проверьте место инъекции

- Через 2 часа проверьте место инъекции на наличие покраснения, отека или болезненности.
- Если у вас появится кожная реакция, которая не пройдет в течение нескольких дней, обратитесь к врачу или медсестре.

Запишите дату и место инъекции

- Записывайте даты и места каждой инъекции.

Общие предостережения

- ▲ Не используйте повторно предварительно заполненный шприц Плегриди.
- ▲ Не передавайте предварительно заполненный шприц Плегриди другим лицам.
- Храните предварительно заполненный шприц Плегриди и все препараты в недоступном для детей месте.

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон



Лазарева А.С.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плегриди

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003859

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Плегриди

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ

НАИМЕНОВАНИЕ: пэгинтерферон бета -1а

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Раствор для подкожного введения

СОСТАВ

1 шприц-ручка содержит:

действующее вещество:

Для дозировки 63 мкг: пэгинтерферон бета -1а (в пересчете на белок) – 63 мкг

Для дозировки 94 мкг: пэгинтерферон бета -1а (в пересчете на белок) – 94 мкг

Для дозировки 125 мкг: пэгинтерферон бета -1а (в пересчете на белок) – 125 мкг

вспомогательные вещества (для всех дозировок):

L-аргинина гидрохлорид – 15,8 мг, натрия ацетат тригидрат – 0,79 мг, уксусная кислота лед. – 0,25 мг, полисорбат 20 – 0,025 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Действующим веществом препарата Плегриди является конъюгат интерферона бета-1а, который выделяют генно-инженерным путем из клеток яичников китайского хомячка, и одной линейной молекулы метоксиполиэтиленгликоль-О-2-метилпропиональдегида (МПЭГ) с молекулярной массой 20 кДа, в соотношении 1 моль белка/1 моль полимера. Средняя молекулярная масса конъюгата составляет примерно 44 кДа, из которых белок составляет около 23 кДа. Не содержит консервантов.

Активность данного препарата не следует сравнивать с активностью других пегилированных или непегилированных белков того же терапевтического класса (более подробно см. в разделе «Фармакологические свойства»).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуномодулирующее средство

Код АТХ: L03AB13

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Точный механизм действия пэгинтерферона бета-1а при рассеянном склерозе неизвестен. Плегриди связывается с рецепторами интерферона I типа на поверхности клеток и запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к регулированию экспрессии генов, зависимых от интерферона. Биологические эффекты, возможно, опосредованные препаратом Плегриди, включают усиление экспрессии противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-10, ИЛ-27), снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- γ , фактора некроза опухоли α –ФНО- α) и подавление миграции активированных Т-клеток через гемато-энцефалический барьер; однако могут быть задействованы и дополнительные механизмы. Поскольку патофизиология рассеянного склероза выяснена лишь частично, точный механизм действия препарата Плегриди неизвестен.

Фармакодинамические эффекты.

Плегриди представляет собой интерферон бета-1а, конъюгированный по N-концевому аминокислотному остатку альфа-аминогруппы с одной линейной молекулой метоксиполиэтиленгликоля (20 кДа).

Интерфероны – семейство белков естественного происхождения, индуцируемых клетками в ответ на биологические и химические стимулы. Интерфероны опосредуют многочисленные клеточные реакции, классифицируемые как противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие. Фармакологические свойства препарата Плегриди согласуются со свойствами интерферона бета-1а и, как считается, опосредуются белковой частью этой молекулы.

Фармакодинамические ответы на введение препарата Плегриди оценивали путем измерения индукции интерферон-зависимых генов, включая гены, кодирующие 2',5'-олигоаденилатсинтетазу (2',5'-OAS), белок А резистентности к миксовирусу (MxA), и несколько хемокинов и цитокинов, а также неоптерин (D-эритро-1, 2, 3-тригидроксипропилптерин), вещество, образующееся под действием интерферон-индуцируемого фермента - ГТФ-циклогидролазы I. Индуцирование генов у здоровых добровольцев было выше в отношении максимальной концентрации и экспозиции (площадь под кривой соотношения эффекта ко времени) на фоне применения Плегриди по сравнению с непегилированным интерфероном бета-1a (в/м) при введении обоих препаратов в одинаковой дозе, рассчитанной по активности (6 миллионов международных единиц, ММЕ). Этот ответ был более устойчив и дольше наблюдался на фоне применения Плегриди: повышенная концентрация сохранялась до 15 дней по сравнению с 4 днями при применении непегилированного интерферона бета-1a. Повышенные концентрации неоптерина определяли как у здоровых добровольцев, так и пациентов с рассеянным склерозом, получавших Плегриди; при этом непрерывное и длительное повышение в течение 10 дней наблюдалось при применении Плегриди по сравнению с 5 днями при применении непегилированного интерферона бета-1a. Концентрация неоптерина снижается до исходных значений через две недели после применения препарата Плегриди.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Плегриди оценивали в течение 1 года в плацебо-контролируемой фазе двухлетнего рандомизированного двойного слепого исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (ADVANCE). 1512 пациентов получали подкожно препарат Плегриди в дозе 125 мкг один раз в 2 недели (n=512) ИЛИ один раз в 4 недели (n=500) ИЛИ плацебо (n=500). Первичной конечной точкой была ежегодная частота обострений. План исследования и исходные показатели пациентов в исследовании представлены в таблице 1.

Прямых сравнительных исследований клинической эффективности и безопасности пегилированного и непегилированного интерферона бета-1a, а также перевода пациентов с лечения непегилированным на лечение пегилированным интерфероном, не проводили.

Таблица 1. План исследования

Анамнез заболевания	Пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющие не менее 2 обострений за
---------------------	---

	последние 3 года и одно обострение за последний год, сумма баллов по РШОИ \leq 5,0
Продолжительность наблюдения	1 год
Исследуемая популяция	83% нелеченные 47% \geq 2 обострений за последний год 38% не менее 1 ГД ⁺ очага исходно 92% \geq 9 Т2-очагов исходно 16% РШОИ \geq 4 17% ранее леченные
Исходные показатели	
Средний возраст (лет)	37
Продолжительность заболевания (средняя/медиана, лет)	3,6/2,0
Среднее число обострений за последние 3 года	2,5
Средняя сумма баллов по РШОИ	2,5

РШОИ: Расширенная Шкала Оценки Инвалидизации (РШОИ)

ГД⁺: очаги, накапливающие гадолиний

Плегриди, вводимый один раз в 2 недели в течение года, достоверно уменьшил ежегодную частоту обострений на 36% в сравнении с плацебо ($p=0,0007$). Эффект сохранялся при анализе по подгруппам, объединенным на основе демографических показателей и исходных характеристик заболевания. Плегриди также достоверно уменьшил риск обострений на 39% ($p=0,0003$), риск стойкого прогрессирования инвалидизации по оценке через 12 недель лечения на 38% ($p=0,0383$) и через 24 недели (по данным ретроспективного анализа) на 54% ($p=0,0069$), число новых или впервые увеличившихся Т2-очагов на 67% ($p<0,0001$), число ГД⁺-очагов – на 86% ($p<0,0001$), число новых Т1-гипоинтенсивных очагов в сравнении с плацебо – на 53% ($p<0,0001$). Клиническая эффективность была отмечена уже через 6 месяцев от начала введения препарата Плегриди в дозе 125 мкг один раз в 2 недели, при этом число новых и впервые увеличившихся Т2-очагов снизилось на 61% в сравнении с плацебо. Более выраженное снижение числа обострений и конечных точек по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) за год отмечено в группе, получавшей Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели.

Анализ данных, полученных за 2 года исследования, подтвердил сохранение эффективности, отмеченной через 1 год лечения (после завершения плацебо-

контролируемой фазы). Ретроспективный анализ данных, полученных за 2 года исследования, показал, что в группе пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели, была достоверно меньше частота развития конечных точек, включая ежегодную частоту обострений (на 24%, $p=0,0209$), риск обострения (на 24%, $p=0,0212$), риск прогрессирования стойкой инвалидизации через 24 недели от начала терапии (на 36%, $p=0,0459$), конечных точек по данным МРТ (число новых/впервые увеличившихся Т2-очагов на 60%, ГД⁺-очагов на 71%, новых Т1-гипоинтенсивных очагов на 53%, для всех $p<0,0001$).

Пациентов с предшествующей неэффективной терапией рассеянного склероза в анамнезе в исследование не включали.

Был проведен анализ эффективности в подгруппах пациентов с повышенной активностью заболевания, выделенных по частоте обострений и МРТ-критериям.

- В подгруппе пациентов, имевших ≥ 1 обострения за последний год и ≥ 9 Т2-очагов или ≥ 1 ГД⁺-очага ($n=1401$), ежегодная частота обострений составила: 0,39 - у получавших плацебо, 0,29 - у получавших Плегриди каждые 4 недели и 0,25 - у получавших Плегриди каждые 2 недели. В данной подгруппе результаты были сопоставимы с общей популяцией, включенной в исследование.
- В подгруппе пациентов, имевших ≥ 2 обострений за последний год и, по крайней мере, один ГД⁺-очаг ($n=273$), ежегодная частота обострений составила: 0,47 - у получавших плацебо, 0,35 - у получавших препарат Плегриди каждые 4 недели и 0,33 - у получавших Плегриди каждые 2 недели. В данной подгруппе результаты в числовом выражении были сопоставимы с общей популяцией, включенной в исследование, но без статистически значимых различий.

Фармакокинетика

По сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а период полувыведения пэгинтерферона бета-1а из плазмы крови более длительный. Концентрация пегилированного интерферона бета-1а в плазме крови зависела от дозы в диапазоне доз от 63 до 188 мкг, как отмечено в исследовании с однократным и многократным введением препарата здоровым добровольцам. Параметры фармакокинетики, определяемые у пациентов с рассеянным склерозом, согласовывались с параметрами у здоровых добровольцев.

Всасывание

После подкожного введения пэгинтерферона бета-1а пациентам с рассеянным склерозом максимальная концентрация препарата (C_{max}) достигалась через 1 – 1,5 дня. После

многократного введения (каждые 2 недели) дозы 125 мкг C_{\max} (средняя \pm стандартная ошибка) составила 280 ± 79 пг/мл.

Подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в однократных дозах 63 (6 ММЕ), 125 (12 ММЕ) и 188 (18 ММЕ) мкг, соответственно, обеспечивало примерно в 4-, 9-, и 13-раз большую экспозицию (площадь под кривой концентрация-время, $AUC_{168 \text{ ч}}$) и, примерно, в 2-, 3,5- и 5-раз более высокое значение C_{\max} по сравнению с внутримышечным введением непегилированного интерферона бета-1а в дозе 30 (6 ММЕ) мкг.

Распределение

После многократного подкожного введения препарата в дозах 125 мкг каждые 2 недели пациентам с рассеянным склерозом объем распределения пэгинтерферона бета-1а без коррекции на биодоступность (среднее \pm стандартная ошибка) составил 481 ± 105 л.

Метаболизм и выведение

Почечный клиренс определен как основной путь выведения препарата Плегриди. Ковалентно связанный с белком (интерфероном бета-1а) фрагмент полиэтиленгликоля (PEG) может изменять *in vivo* свойства немодифицированного белка, включая снижение почечного клиренса и уменьшение протеолиза, тем самым продлевая период полувыведения из кровотока. Соответственно, у здоровых добровольцев период полувыведения ($t_{1/2}$) для пэгинтерферона бета-1а примерно в 2 раза больше, чем для непегилированного интерферона бета-1а. У пациентов с рассеянным склерозом $t_{1/2}$ (среднее \pm стандартная ошибка) пэгинтерферона бета-1а в равновесном состоянии составил 78 ± 15 часов. Среднее значение клиренса в равновесном состоянии пэгинтерферона бета-1а составило $4,1 \pm 0,4$ л/час.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Почечная недостаточность

Исследование с однократным введением препарата Плегриди здоровым добровольцам и пациентам с почечной недостаточностью разной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой, также как и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности) показало избирательное увеличение AUC (13-62%) и C_{\max} (42-71%) у пациентов с легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 50 до ≤ 80 мл/мин/1,73 м²), средней (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 30 до < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации >80 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым гемодиализ требовался 2-3 раза в неделю,

AUC и C_{\max} были схожими со значениями этих показателей у добровольцев с нормальной функцией почек. Концентрация пэгинтерферона бета-1а снижалась примерно на 24% после каждого сеанса гемодиализа, из чего можно сделать вывод, что гемодиализ способствует частичному выведению пэгинтерферона бета-1а из системного кровотока.

Печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивали.

Пожилые пациенты

Опыт клинического применения препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен. Однако результаты популяционного анализа фармакокинетических данных (у пациентов в возрасте до 65 лет) показывают, что возраст не влияет на клиренс пэгинтерферона бета-1а.

Пол

Популяционный анализ фармакокинетических данных не выявил влияния пола пациентов на параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а.

Раса

Популяционный анализ фармакокинетических данных не выявил влияния расы пациентов на параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1а.

Результаты доклинического изучения безопасности

Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в течение 5 недель макакам резус в дозах, в 55 раз превышающих терапевтическую дозу, рассчитанную в мг на кг массы тела (принимая среднюю массу тела как 70 кг), не выявило признаков токсичности у животных.

Пэгинтерферон бета-1а не проявлял мутагенной активности в испытаниях на обратные мутации у бактерий *in vitro* (тест Эймса), а также кластогенной активности в исследовании лимфоцитов человека *in vitro*. Исследования канцерогенности пэгинтерферона бета-1а на животных не проводились. Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1а половозрелым самкам макаки резус в дозах, в 70 раз превышающих терапевтическую дозу, рассчитанную в мг на кг массы тела (принимая среднюю массу тела как 70 кг), в течение одного менструального цикла (до 5 недель) привело к нарушению регулярности менструального цикла, ановуляции и снижению концентрации прогестерона в плазме крови. Эти эффекты схожи с эффектами непегилированного интерферона бета и носят обратимый характер после прекращения применения препарата.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета или пэгинтерферону или любому вспомогательному веществу данного препарата.
- Выраженная депрессия и/или суицидальные мысли (см разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, см раздел «Способ применения и дозы»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов с:

- депрессивными расстройствами в анамнезе;
- тяжелой степенью почечной недостаточности;
- эпилептическими приступами в анамнезе;
- тяжелой степенью печеночной недостаточности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пост-регистрационного опыта применения показывает отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия интерферона бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. Однако, длительность воздействия в первом триместре точно не известна, т.к. данные были получены в то время, когда применение интерферонов бета было противопоказано во время беременности, и лечение скорее всего прекращалось, когда беременность была выявлена и/или подтверждена.

Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен.

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, показано повышение риска спонтанного аборта. Риск спонтанного аборта у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не указывают на повышенный риск.

Применение препарата Плегриди во время беременности может быть рассмотрено при клинической необходимости.

Период грудного вскармливания

Не установлено, выделяется ли пэгинтерферон бета-1а с грудным молоком человека. Предположительно, согласно ограниченно доступным данным о проникновении интерферона бета-1а в грудное молоко, а также химическим/ физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета, выделяемого с грудным молоком, незначительна. При кормлении грудью не ожидается опасных эффектов для младенцев и детей.

Препарат Плегриди может применяться при кормлении грудью.

Фертильность

Данные о влиянии пэгинтерферона бета-1а на фертильность человека отсутствуют. У животных ановуляторные эффекты наблюдались при введении препарата в очень высоких дозах. Данные об изучении влияния пэгинтерферона бета-1а на фертильность самцов также отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение препарата Плегриди необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза.

Эффективность препарата Плегриди была продемонстрирована в сравнении с плацебо. Данные прямых сравнительных исследований об эффективности препарата Плегриди в сравнении с непегилированным интерфероном бета, а также у пациентов, переведенных на лечение препаратом Плегриди после лечения непегилированным интерфероном бета, отсутствуют. Это необходимо учитывать при смене пегилированного интерферона на непегилированный, и наоборот (см раздел «Фармакологические свойства»).

Дозирование

Рекомендуемая терапевтическая доза Плегриди составляет 125 мкг, которую вводят подкожно один раз в 2 недели (14 дней).

Начало терапии

Лечение рекомендуется начинать с дозы 63 мкг (доза 1, день 0), затем повышать ее до 94 мкг (доза 2, день 14) и достигать полной дозы 125 мкг (доза 3, день 28). Затем каждые 2 недели (14 дней) рекомендуется вводить полную дозу (125 мкг), см. Таблицу 2.

Упаковка для начала курса лечения содержит первые две дозировки (63 мкг и 94 мкг).

Таблица 2: Схема подбора дозы в начале лечения

Доза	Время*	Дозировка (мкг)	Маркировка предварительно заполненной \шприц- ручки
Доза 1	День 0	63	Оранжевый
Доза 2	День 14	94	Голубой
Доза 3	День 28	125 (полная доза)	Серый

*Одна инъекция каждые 2 недели (14 дней)

Постепенное увеличение дозы в начале лечения способствует лучшей переносимости гриппоподобных симптомов, сопровождающих начало применения интерферонов. Профилактическое и сопутствующее применение противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих средств может предотвратить или облегчить гриппоподобные симптомы, иногда сопровождающие лечение интерферонами (см раздел «Побочное действие»).

При случайном пропуске дозы препарата Плегриди, ее следует ввести как можно быстрее согласно следующей рекомендации:

- Если осталось 7 дней или более до следующей плановой дозы: немедленно ввести пропущенную дозу. Последующую дозу вводят как запланировано.
- Если осталось менее 7 дней до следующей плановой дозы: новый график плановых инъекций (один раз в 2 недели) следует начать со дня введения пропущенной дозы. Нельзя вводить препарат Плегриди чаще, чем через 7 дней.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов в возрасте старше 65 лет безопасность и эффективность препарата Плегриди изучена недостаточно из-за ограниченного количества пациентов этой возрастной группы, включенных в клинические исследования.

Почечная недостаточность

Согласно данным клинических исследований у пациентов с легкой, средней, тяжелой почечной недостаточностью, а также терминальной стадией почечной недостаточности, коррекции дозы препарата Плегриди не требуется (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Плегриди не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Дети

У пациентов младше 18 лет безопасность и эффективность препарата Плегриди не изучали, поэтому данные по применению препарата в данной возрастной группе отсутствуют.

Способ введения

Препарат Плегриди предназначен *для подкожного введения*.

Рекомендуется обучить пациента правильной технике подкожных инъекций с применением шприц-ручки. Пациентам следует рекомендовать менять место инъекций. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра.

Каждая шприц-ручка снабжена иглой. Шприц-ручки предназначены только для однократного применения и после применения должны быть утилизированы.

Меры предосторожности перед применением препарата.

Перед инъекцией извлеченный из холодильника препарат Плегриди должен быть согрет в естественных условиях до комнатной температуры (до 25 °С) около 30 мин. Запрещено применение внешних согревающих источников, таких как горячая вода.

В рамках указанного срока годности и при отсутствии холодильника, препарат можно хранить при температуре до 25 °С в защищенном от света месте не более 30 дней (см раздел «Срок годности»).

Шприц-ручки нельзя применять, если содержащаяся в них жидкость сильно окрашена, мутная, содержит видимые частицы или подверглась замораживанию. Жидкость в шприц-ручке должна соответствовать описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (чаще, чем при применении плацебо) нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при подкожном применении препарата Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели были эритема в месте инъекции, гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, миалгия, озноб, боль в месте инъекции, астения, зуд в месте инъекции, артралгия.

Наиболее частой НЛР, приведшей к отмене терапии препаратом Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, был гриппоподобный синдром (<1%).

В ходе клинических исследований 1468 пациентов получали Плегриди в течение 278 недель (общая экспозиция эквивалентна 4217 пациенто-лет). 1285 пациентов получали терапию препаратом Плегриди в течение, как минимум, 1 года, 1124 пациентов, как

минимум, в течение 2 лет, 947 пациентов, как минимум, в течение 3 лет и 658 пациентов, как минимум, в течение 4 лет.

Сопоставимые данные были получены в ходе плацебо-контролируемой фазы рандомизированного исследования ADVANCE, длившейся 1 год и неконтролируемой фазы того же исследования, длившейся еще 1 год, а также продленного исследования по безопасности ATTAİN (пациенты получали терапию препаратом до 4 лет).

Ниже приведены обобщенные данные о НЛР, чаще выявлявшихся у пациентов, которым подкожно вводили Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели (n=512), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (n=500) в течение 48 недель, а также данные пострегистрационного применения.

НЛР представлены в виде предпочтительных терминов MedDRA, распределенных по классу систем и органов MedDRA.

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$), частота неизвестна (невозможно оценить согласно имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: тромбоцитопения

Редко: тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром*

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: ангионевротический отек, гиперчувствительность

Частота неизвестна: анафилактические реакции¹.

Психические нарушения

Часто: депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

Нечасто: эпилептические приступы

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Неизвестно: легочная артериальная гипертензия[†]

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: алопеция[§], зуд

Нечасто: крапивница

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Очень часто: миалгия, артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нефротический синдром, гломерулосклероз

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астения

Часто: гипертермия, воспаление в месте инъекции, боль, гематома в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, отек в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции

Редко: некроз в месте инъекции

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела

Нечасто: снижение числа тромбоцитов

* Класс-эффект для интерферонов бета (см. раздел «Особые указания»)

† Класс-эффект для интерферонов (см. ниже подраздел «Легочная артериальная гипертензия»)

[§] Класс-эффект для интерферонов

¹ Побочные эффекты, наблюдавшиеся только в пострегистрационном периоде

Описание отдельных НЛР

Гриппоподобные симптомы

Гриппоподобный синдром отмечали у 47% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, и у 13% пациентов, получавших плацебо. Частота гриппоподобных симптомов (например, гриппоподобное состояние, озноб, гиперпирексия, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль и лихорадка) была наибольшей в начале терапии, и обычно снижалась в течение первых 6 месяцев. 90% случаев отмеченных гриппоподобных симптомов были легкими или средними по своей тяжести. Не было случаев регистрации гриппоподобного симптома как серьезной НЛР. Менее 1% пациентов,

получавших Плегриди во время плацебо-контролируемой фазы исследования ADVANCE, прекратили терапию вследствие гриппоподобных симптомов. В открытом исследовании у пациентов, переведенных с терапии интерфероном бета на Плегриди, оценивали время начала и продолжительность профилактического лечения гриппоподобных симптомов. Среднее время начала появления гриппоподобных симптомов было 10 часов (диапазон от 7 до 16 часов) после инъекции, средняя продолжительность была 17 часов (диапазон от 12 до 22 часов).

Реакции в месте инъекции

Реакции в месте инъекции (например, эритема, боль, зуд или отек) были зарегистрированы у 66% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо. Эритема в месте инъекции была наиболее частой реакцией. Из отмеченных реакций в месте инъекции 95% были легкими или средними по тяжести. У одного из 1468 пациентов, получавших Плегриди во время клинических исследований, развился некроз в месте инъекции, который разрешился после стандартной терапии.

Изменения активности печеночных трансаминаз

Частота случаев повышения активности ферментов печени была выше у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с частотой в группе плацебо. В большинстве случаев активность ферментов печени превышала верхнюю границу нормы (ВГН) менее, чем в 3 раза. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более, чем в 5 раз выше ВГН, отмечены у 1% и <1% пациентов, получавших плацебо, и 2% и <1% пациентов, получавших Плегриди, соответственно. Сочетанное повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина в плазме крови наблюдалось у 2 пациентов, у которых ранее, до получения Плегриди в рамках клинических исследований, выявлены отклонения в функциональных пробах печени. Оба случая разрешились после отмены терапии Плегриди.

Гематологические нарушения

Снижение числа лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечены у 7% пациентов, получавших Плегриди, и у 1% пациентов, получавших плацебо. Среднее число лейкоцитов оставалось в пределах нормы у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. Снижение числа лейкоцитов не сопровождалось повышенным риском развития инфекций или серьезных инфекций. Частота потенциально клинически значимого снижения числа лимфоцитов ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) (<1%), числа нейтрофилов ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) (<1%) и числа тромбоцитов

($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) ($\leq 1\%$) была схожей у пациентов, получавших Плегриди, и получавших плацебо. Два серьёзных случая были зарегистрированы у пациентов, получавших Плегриди: у одного пациента ($<1\%$) развилась тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$), у другого пациента ($<1\%$) развилась тяжелая нейтропения (число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). У обоих пациентов число клеток крови восстановилось после отмены терапии препаратом Плегриди. Незначительное снижение числа эритроцитов отмечено у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. Частота потенциально клинически значимых случаев снижения числа эритроцитов ($<3,3 \times 10^{12}/\text{л}$) была схожей у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 16% пациентов, получавших Плегриди в дозе 125 мкг каждые 2 недели, и у 14% пациентов, получавших плацебо. Менее, чем у 1% пациентов, получавших Плегриди, развились серьёзные реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, крапивница), но они быстро купировались после применения антигистаминных и/или глюкокортикостероидных препаратов. В пост-маркетинговом периоде применения препарата Плегриди сообщалось о случаях развития серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (частота развития неизвестна).

Легочная артериальная гипертензия

Имеются сообщения о случаях развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при применении интерферонов бета. О развитии таких случаев сообщали в различных временных рамках, включая период до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования взаимодействий препарата Плегриди и других лекарственных препаратов не проводились. Согласно клиническим данным, пациенты с рассеянным склерозом могут получать сочетанную терапию препаратом Плегриди и глюкокортикостероидами во время обострений заболевания. Интерфероны снижали активность ферментов системы цитохрома P450 печени у человека и животных. Следует с осторожностью применять

Плегриди в комбинации с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, у которых клиренс существенно зависит от системы цитохрома Р450 печени, например, с некоторыми классами противоэпилептических средств и антидепрессантами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отслеживание

Для отслеживания биотехнологических препаратов можно записывать наименование и номер серии принятого препарата.

Поражение печени

На фоне применения препаратов интерферона бета были зарегистрированы случаи повышения активности ферментов печени, гепатита, аутоиммунного гепатита и, редко, тяжелой печеночной недостаточности. При применении препарата Плегриди наблюдались случаи повышения активности ферментов печени. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени (см. раздел «Побочное действие»).

Депрессия

Плегриди следует вводить с осторожностью пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Депрессия развивается с повышенной частотой у пациентов с рассеянным склерозом и ассоциируется с применением интерферона. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о симптомах депрессии и/или суицидальных мыслях своему лечащему врачу. Во время терапии Плегриди следует тщательно контролировать пациентов с депрессией и назначать им соответствующее лечение. Необходимо рассмотреть возможность прекращения применения препарата Плегриди (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, регистрировали в редких случаях как осложнение терапии интерфероном бета, включая Плегриди. Пациент должен быть проинформирован о том, что в случае развития анафилактической реакции или серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить прием препарата Плегриди и немедленно обратиться за медицинской помощью. Продолжать терапию препаратом Плегриди не следует (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции в месте инъекции

При подкожном применении интерферона бета были отмечены случаи развития реакций в месте инъекции, включая некроз в месте инъекции.

Для сведения до минимума риска развития реакций в месте инъекции пациентов необходимо проинструктировать о необходимости введения препарата в асептических условиях. Следует периодически проверять выполнение самостоятельного введения препарата пациентом, особенно если регистрировались НЛР в месте инъекций. Если у пациента появилось поражение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или оттоком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу.

При применении препарата Плегриди в рамках клинического исследования у одного пациента развился некроз в месте инъекции. Решение о прекращении терапии вследствие появления единственного участка некроза на коже зависит от величины некроза (см. раздел «Побочное действие»).

Снижение числа форменных элементов периферической крови

У пациентов, получавших интерферон бета, отмечено снижение числа всех форменных элементов периферической крови, включая редкие случаи панцитопении и тяжелой тромбоцитопении. Цитопении, включая редкие случаи тяжелой нейтропении и тромбоцитопении, наблюдались у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. На фоне лечения необходимо контролировать симптомы или признаки снижения числа форменных элементов периферической крови (см. раздел «Побочное действие»).

Нарушение со стороны почек и мочевыводящей системы

Нефротический синдром (класс-эффект)

При лечении препаратами интерферона бета отмечены случаи развития нефротического синдрома на фоне различных нефропатий, включая склерозирующий, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГ), липоидный нефроз (ЛН), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную гломерулопатию (МГП). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения и могли возникать через несколько лет после лечения интерфероном бета. Рекомендуется периодическое обследование пациентов с целью выявления ранних признаков или симптомов, например, отеков, протеинурии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с повышенным риском поражения почек. Требуется своевременное лечение нефротического синдрома, а также оценка целесообразности прекращения терапии препаратом Плегриди.

Тяжелая почечная недостаточность

Препарат Плегриди применяют с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (класс-эффект)

При применении препаратов интерферона бета зарегистрированы случаи ТМА (в том числе, и с летальным исходом), проявившиеся в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения, и могли возникать через несколько недель или лет после начала лечения интерфероном бета. Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, впервые развившуюся артериальную гипертензию, лихорадку, симптомы поражения центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парезы) и нарушение функции почек. Лабораторные данные предполагаемой ТМА включают снижение числа тромбоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие гемолиза и шистоцитоз (фрагментация эритроцитов) в мазке крови. Поэтому, при выявлении клинических признаков ТМА, рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, требуется немедленное прекращение терапии препаратом Плегриди и безотлагательное лечение, включающее обменное переливание плазмы.

Изменения лабораторных показателей

Терапия интерферонами сопровождается изменениями лабораторных показателей. Помимо стандартных лабораторных тестов, которые обычно выполняют у пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии препаратом Плегриди, регулярно после начала терапии и далее периодически (при отсутствии клинических симптомов) рекомендуется выполнять полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая число тромбоцитов, биохимический анализ крови, в том числе функциональные печеночные пробы (например, определение активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы). Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг показателей клинического анализа крови с подсчетом числа форменных элементов крови и числа тромбоцитов. Гипотиреоз и гипертиреоз наблюдались при применении препаратов интерферона бета. Оценку функции щитовидной железы рекомендуется проводить по клиническим показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе - регулярно.

Эпилептические приступы

Плегриди необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противоэпилептические препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется (см. раздел «Побочное действие»).

Заболевания сердца

На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Частота сердечно-сосудистых явлений была схожей при применении Плегриди (125 мкг каждые 2 недели) и плацебо (7% в каждой группе). В ходе основного клинического исследования ADVANCE не зарегистрировано серьёзных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших Плегриди. Тем не менее, необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий или аритмия, для своевременного выявления возможного нарастания тяжести симптомов, особенно в начале терапии.

Иммуногенность

При лечении препаратом Плегриди у пациентов могут появиться антитела к препарату. При длительности терапии до 2 лет были отмечены случаи появления персистирующих нейтрализующих антител к интерферону бета-1a в составе пэгинтерферона бета-1a (менее 1%, 5 случаев на 715 пациентов). Нейтрализующие антитела могут снизить эффективность терапии. Формирование антител к интерферону, входящему в состав пэгинтерферона бета-1a, не оказало очевидного влияния на безопасность и эффективность препарата Плегриди, хотя достоверность проведенного анализа ограничена вследствие низкой иммуногенности препарата.

Появление персистирующих антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета-1a было зарегистрировано у трех процентов пациентов (у 18 из 681). В проведенном клиническом исследовании формирование антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета-1a не оказало очевидного влияния на безопасность или эффективность (в том числе ежегодную частоту обострений, появление новых и впервые увеличившихся патологических очагов по данным МРТ, прогрессирование стойкой инвалидизации).

Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плегриди следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Необходимо периодически обследовать пациентов на наличие симптомов поражения печени. Кроме того, следует с осторожностью применять интерфероны на фоне сопутствующего лечения другими

препаратами, способными вызывать поражение печени (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Содержание натрия

Этот препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, поэтому является в основном «не содержащим натрия».

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Плегриди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Шприц-ручки

По 0,5 мл (63 мкг, 94 мкг или 125 мкг) препарата в шприцы из прозрачного бесцветного стекла тип I (Евр.Ф.), помещенные в пластиковые шприц-ручки для одноразового использования.

По 2 шприц-ручки (63 мкг / 94 мкг или 125 мкг / 125 мкг) в пластиковый поддон.

Упаковка для начала курса лечения: по 1 пластиковому поддону (63 мкг / 94 мкг) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Упаковка для продолжения курса лечения: по 1 пластиковому поддону (125 мкг / 125 мкг) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке или по 3 картонных пачки с 1 пластиковым поддоном (125 мкг / 125 мкг) и инструкцией по применению в каждой, в картонной коробке.

Различия в дозировках дополнительно обозначены различными цветами: 63 мкг – оранжевый, 94 мкг – голубой, 125 мкг – серый.

Инструкция по применению может быть представлена в двух видах: в сложенном и в виде цветного буклета.

Картонные пачки и/или коробки дополнительно могут иметь контроль первого вскрытия в виде стикера.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

В рамках указанного срока годности и при отсутствии холодильника, препарат можно хранить при температуре до 25 °С в защищенном от света месте не более 30 дней.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ:

Биоген Айдек Лимитед, Великобритания

Biogen Idec Limited, UK

Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы и первичный упаковщик:

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ

Шютценштрассе 87 и 99-101, 88212 Равенсбург, Германия

Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества:

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

Организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ПО ПРИМЕНЕНИЮ ШПРИЦ-РУЧКИ ПЛЕГРИДИ

- ▲ **Осторожно! Не** снимайте колпачок со шприц-ручки до тех пор, пока вы не готовы к инъекции.

Как вводить Плегриди

Прочитайте инструкцию по медицинскому применению перед каждым применением препарата Плегриди. Там может появиться новая информация. Эта информация не заменяет разговора с врачом или медсестрой о вашем состоянии или лечении.

Примечание:

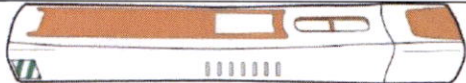
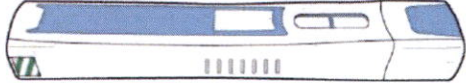
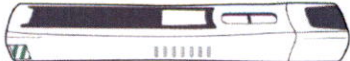
- **Перед первым применением препарата Плегриди**, ваш врач или медсестра должны показать вам, как подготовить и ввести препарат Плегриди.
- Шприц-ручка препарата Плегриди предназначена только для подкожного введения.
- Каждая шприц-ручка может использоваться только 1 раз.
- ▲ **Никому не передавайте** вашу шприц-ручку Плегриди, чтобы предотвратить возможность инфицирования.
- ▲ **Не используйте более 1** шприц-ручки каждые 14 дней (каждые 2 недели).
- ▲ **Не используйте** шприц-ручку, если она упала, или имеются визуальные признаки повреждения.

Схема дозирования

Шприц-ручка из упаковки для начала курса лечения содержит препарат Плегриди для первых двух инъекций, предназначенных для постепенного достижения необходимой дозы.

Возьмите шприц-ручку с препаратом Плегриди нужной дозировки из упаковки.

Таблица 3. Выбор необходимой упаковки препарата Плегриди

Когда	Выбор дозы	Выбор упаковки
День 0 (63 мкг)	<i>Первая инъекция:</i> 63 мкг, выберите оранжевую шприц- ручку	 УПАКОВКА ДЛЯ НАЧАЛА КУРСА ЛЕЧЕНИЯ
День 14 (94 мкг)	<i>Вторая инъекция:</i> 94 мкг, выберите голубую шприц-ручку	
День 28 и далее каждые 2 недели (125 мкг)	<i>Инъекция полной дозы:</i> 125 мкг, выберите серую шприц-ручку	УПАКОВКА 125 МКГ 

- ▲ **Не используйте более 1** шприц-ручки каждые 14 дней (каждые 2 недели).

Материалы, необходимые для проведения инъекции препарата Плегриди с помощью шприц-ручки:

- 1 шприц-ручка препарата Плегриди (см. Рисунок А)

Устройство шприц-ручки (Рисунок А)

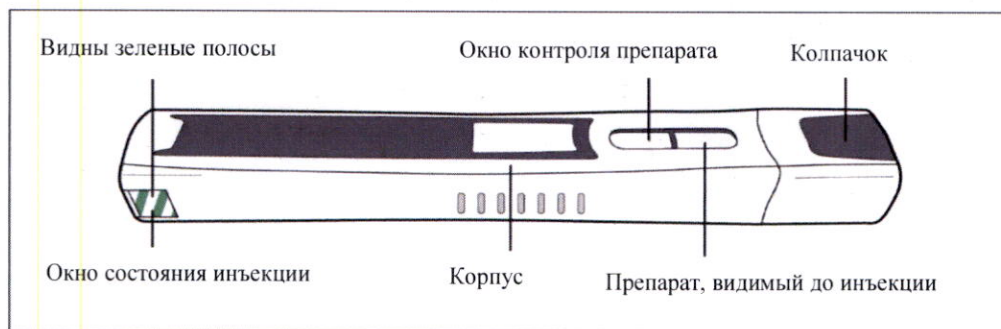


Рисунок А

- ▲ **Осторожно! Не снимайте колпачок** со шприц-ручки до тех пор, пока вы не готовы к инъекции. Если вы удалили колпачок, не пытайтесь надеть его снова, это может привести к блокировке шприц-ручки.

Дополнительные приспособления, не включенные в упаковку (см. Рисунок Б):



Рисунок Б

Подготовка к инъекции

Этап 1: Извлеките шприц-ручку из холодильника

- Извлеките упаковку Плегриди из холодильника и выберите шприц-ручку с необходимой дозой.
- Закройте упаковку и положите ее обратно в холодильник после извлечения одной шприц-ручки.
- Если не ясно, хранился ли препарат Плегриди при комнатной температуре более 30 дней, его следует выбросить.

г. Дайте шприц-ручке Плегриди нагреться до комнатной температуры в течение не менее 30 минут.

▲ Не используйте внешние источники тепла, такие как горячая вода, чтобы нагреть шприц-ручку Плегриди.

Этап 2: Приготовьте необходимые принадлежности и вымойте руки

- а. Для выполнения инъекции найдите хорошо освещенную чистую ровную поверхность, например, стол. Приготовьте все принадлежности, которые вам понадобятся для выполнения инъекции самостоятельно, или, чтобы вам ее ввели.
- б. Вымойте руки водой с мылом.

Этап 3: Проверка шприц-ручки Плегриди (см. Рисунок В)

а. Проверьте окно состояния инъекции. Должны быть видны зеленые полосы.

б. Проверьте срок годности.

в. Проверьте окно контроля препарата и убедитесь, что препарат Плегриди соответствует описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

▲ Не используйте шприц-ручку Плегриди, если:

- Вы не видите зеленых полос в окне статуса инъекции;
- Истек срок годности;
- Жидкость сильно окрашена, мутная или содержит плавающие частицы.

Примечание: Вы можете увидеть пузырьки воздуха в окне контроля препарата. Это нормально и их не нужно удалять перед инъекцией.

• Не используйте шприц-ручку, если она упала или имеет видимые повреждения.

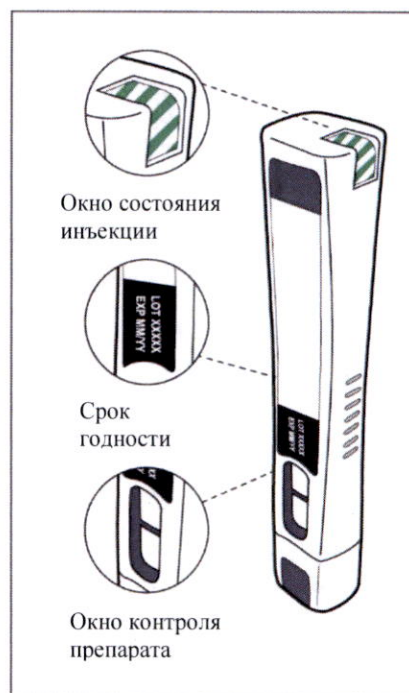


Рисунок В

Этап 4: Выберите и очистите место инъекции

а. Выберите место инъекции в области бедра, живота или задней поверхности плеча (см. выделенные области на рисунке Г).

- Если некоторые области слишком труднодоступны, попросите обученное лицо, осуществляющее за вами уход, помочь вам.

▲ **Не вводите** препарат в часть тела, где кожа **раздражена, нежная, покрасневшая, ушиблена, татуированная, инфицированная или поврежденная.**

▲ **Не** вводите препарат **непосредственно в пупок.**

б. Протрите кожу спиртовой салфеткой.

▲ **Примечание:** Не прикасайтесь к этой области повторно, прежде чем выполнить инъекцию.

в. Дайте месту инъекции высохнуть перед введением дозы.

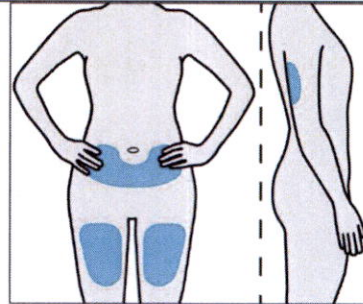


Рисунок Г

Выполнение инъекции

Этап 5: Снимите колпачок со шприц-ручки Плегриди

а. Потяните колпачок шприц-ручки прямо и отложите его (см. Рисунок Д). Теперь ваша шприц-ручка готова к инъекции.

▲ **Осторожно! Не прикасайтесь, не очищайте и не используйте защитную насадку иглы.** Вы можете получить травму от иглы или заблокировать ее.

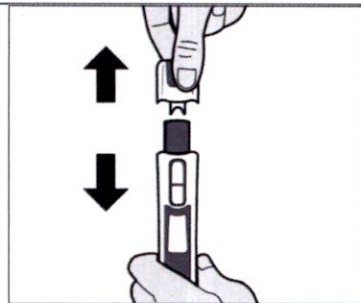
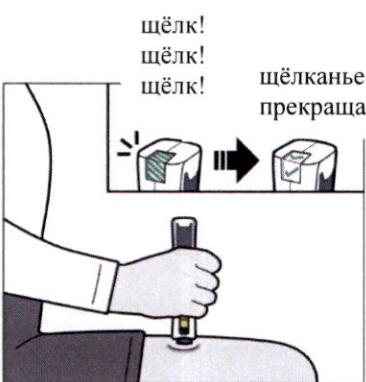


Рисунок Д

<p>▲ Осторожно! Не надевайте снова колпачок на шприц-ручку. Вы можете заблокировать ее.</p>	
<p>Этап 6: Введение препарата</p>	
<p>а. Держите шприц-ручку над местом инъекции. Убедитесь, что видите зеленые полосы в окне состояния инъекции (см. Рисунок Е).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вы должны держать шприц-ручку под углом 90 ° к месту инъекции. <p>▲ Осторожно! Не помещайте шприц-ручку в место инъекции до тех пор, пока вы не будете готовы выполнить инъекцию. Это может привести к случайному блокированию шприц-ручки.</p>	 <p>Рисунок Е</p>
<p>б. Плотно прижмите и удерживайте шприц-ручку в месте инъекции. Вы услышите щелканье. Это говорит о том, что инъекция выполняется (см. Рисунок Ж).</p>	 <p>Рисунок Ж</p>
<p>в. Продолжайте удерживать шприц-ручку в месте инъекции до тех пор, пока не перестанут звучать щелчки (см. Рисунок З).</p> <p>▲ Не снимайте шприц-ручку от места инъекции до тех пор, пока не прекратятся щелчки, и вы увидите зеленые галочки в окне состояния инъекции.</p> <p>▲ Предупреждение! Если вы не слышите щелчки, или не видите зеленые галочки в окне состояния инъекции после попытки выполнить инъекцию, шприц-ручка может быть</p>	 <p>Рисунок З</p>

заблокирована, и вы, возможно, не получили инъекцию. В этом случае вы должны обратиться к лечащему врачу, медсестре или фармацевту.

Этап 7: Удаление шприц-ручки с места инъекции

а. После того, как щелчки прекратятся, поднимите шприц-ручку вверх от места инъекции. Защитная насадка расширится, закроет иглу и заблокирует ее (см. Рисунок И).

- Если вы увидите кровь в месте инъекции, протрите ее марлевой салфеткой и прикрепите лейкопластырь.

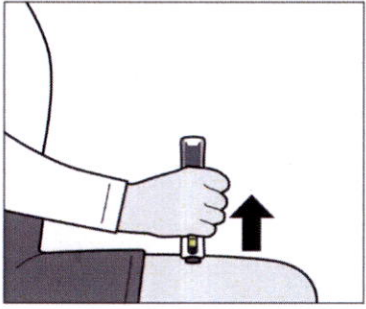


Рисунок И

Этап 8: Проверка получения полной дозы препарата Плегриди (см. Рисунок К)

- а. Проверьте окно состояния инъекции. Вы должны увидеть зеленые галочки.
- б. Проверьте окно контроля препарата. Вы должны увидеть желтый поршень.



Рисунок К

После инъекции

Устройство шприц-ручки Плегриди после использования (см. Рисунок Л)

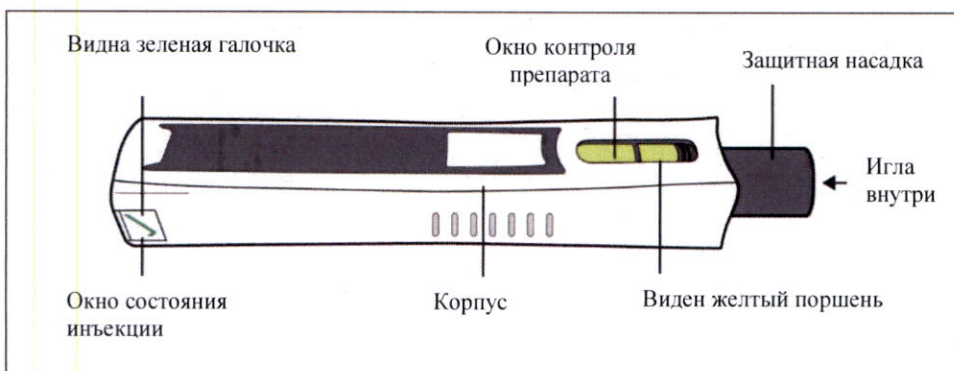


Рисунок Л

Примечание: после извлечения шприц-ручки из места инъекции защитная насадка будет заблокирована, чтобы предотвратить возможность получения травмы от иглы. **Не надевайте повторно колпачок на шприц-ручку.**

Этап 9: Утилизация использованной шприц-ручки Плегриди

- Проконсультируйтесь с лечащим врачом, фармацевтом или медсестрой о правильном способе утилизации использованных шприц-ручек.

▲ **Не надевайте повторно колпачок на шприц-ручку.**

Этап 10: Обработка места инъекции

- При необходимости прикрепите марлевую салфетку или лейкопластырь к месту инъекции.

Этап 11: Проверьте место инъекции

- Через 2 часа проверьте место инъекции на наличие покраснения, отека или болезненности.
- Если у вас появится кожная реакция, которая не пройдет в течение нескольких дней, обратитесь к врачу или медсестре.

Запишите дату и место инъекции

- Записывайте даты и места каждой инъекции.

Общие предостережения

- ▲ **Не используйте повторно шприц-ручку Плегриди.**
- ▲ **Не передавайте шприц-ручку Плегриди другим лицам.**
- **Храните шприц-ручку Плегриди и все препараты в недоступном для детей месте.**

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Лазарева А.С.