

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.03.2015 № 105
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14223/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПЕГАСІС[®]
(PEGASYS[®])

Склад:

діюча речовина: пегінтерферон альфа-2а;

1 попередньо наповнений шприц містить 90 мкг пегінтерферону альфа-2а;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Імуностимулятори, інтерферони, пегінтерферон альфа-2а.

Код АТХ. L03A B11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Пегінтерферон альфа-2а являє собою ковалентний кон'югат білка інтерферону альфа-2а, отриманого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Escherichia coli*, із ПЕГ-реагентом (біс-монометоксиполіетиленгліколем). *In vitro* Пегасіс[®] проявляє протівірусні та антипроліферативні властивості, що є характерними для інтерферону альфа-2а. Інтерферон альфа-2а кон'югований з біс-монометоксиполіетиленгліколем із ступенем заміщення одного моля полімеру одним молем протеїну. Середня молекулярна маса сполуки становить приблизно 60 000, близько 20 000 припадає на білкову складову.

У пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС) зниження рівня РНК вірусу гепатиту С (ВГС) при відповіді на терапію препаратом Пегасіс[®] відбувається у дві фази. Початкове зниження відбувається через 24-36 годин після введення першої дози препарату Пегасіс[®], друга фаза зниження триває протягом наступних 4-16 тижнів у пацієнтів, у яких вдалося досягти стійкої вірусологічної відповіді.

Рибавірин не чинив значного впливу на початкову вірусну кінетику в перші 4-6 тижнів у пацієнтів, які застосовували рибавірин у комбінації з пегільованим інтерфероном альфа-2а чи інтерфероном альфа.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після однократного підшкірного введення 180 мкг пегінтерферону альфа-2а здоровим особам препарат визначається в сироватці крові через 3-6 годин. Через 24 години концентрація в сироватці крові досягає 80 % від максимальної. Всмоктування пегінтерферону альфа-2а тривале, максимальні концентрації у сироватці крові відзначаються через 72-96 годин

після введення препарату. Абсолютна біодоступність пегінтерферону альфа-2а становить 84 % і аналогічна такій у інтерферону альфа-2а.

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

Метаболізм. Особливості метаболізму препарату Пегасіс® охарактеризовані не повністю. Однак дослідження на щурах свідчать, що радіомаркований препарат виводиться переважно нирками.

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

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

Фармакокінетика в особливих групах хворих

Хворі з порушенням функції нирок

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

Стать

Фармакокінетичні показники препарату Пегасіс® у жінок і чоловіків після одноразової підшкірної ін'єкції були порівнянними.

Діти

В популяційному фармакокінетичному дослідженні (NR16141) 14 дітей віком від 2 до 8 років з хронічним гепатитом С отримували монотерапію препаратом Пегасіс® у дозі: 180 мкг × площа поверхні тіла/1,73 м². Фармакокінетична модель, розроблена на основі результатів цього дослідження, показала лінійний вплив площі поверхні тіла на явний кліренс препарату у дітей з вивченим віковим діапазоном. Тому чим менша площа поверхні тіла, тим менше кліренс препарату і вище результуюча експозиція. Середня прогнозована експозиція (AUC) під час інтервалів між застосуванням доз препарату на 25-70% вища за таку у дорослих, які отримують фіксовану дозу 180 мкг.

Хворі літнього віку

У пацієнтів віком від 62 років всмоктування препарату Пегасіс® після одноразової підшкірної ін'єкції 180 мкг було сповільненим (однак стійким) у порівнянні з молодими здоровими добровольцями (t_{max} 115 годин у порівнянні з 82 годинами). Площа під кривою «концентрація – час» (AUC) дещо збільшується у пацієнтів віком від 62 років (1663 у порівнянні з 1295 нг × год/мл), однак максимальні концентрації у молодих і літніх пацієнтів були однакові (9,1 і 10,3 нг/мл відповідно). Дані щодо експозиції, фармакодинамічної відповіді

і переносимості свідчать про те, що зниження початкової дози препарату для таких пацієнтів не потрібне.

Хворі з порушенням функції печінки

Фармакокінетика препарату Пегасіс[®] у здорових осіб і хворих на гепатит С або В однакова. У хворих з цирозом (клас А за шкалою Чайлда–П'ю) фармакокінетичні характеристики такі ж, як у хворих без цирозу.

Місце ін'єкції

Підшкірне введення препарату Пегасіс[®] слід обмежити ділянкою передньої черевної стінки та стегон, оскільки ступінь всмоктування, на основі АUC, була на 20-30% вищою при ін'єкції саме в ці ділянки. Концентрація препарату була нижча в дослідженнях, у яких Пегасіс[®] вводили підшкірно в ділянку плеча.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічний гепатит С

Дорослі пацієнти

Пегасіс[®] у комбінації з іншими лікарськими засобами показаний для лікування хронічного гепатиту С з компенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Про специфічну активність щодо генотипу вірусу гепатиту С див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості».

Діти віком від 5 років

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

Приймаючи рішення про лікування в дитячому віці, слід врахувати пригнічення росту, індуковане комбінованою терапією. Невідомо, чи пригнічення росту є оборотним. Рішення про призначення лікування слід приймати щодо кожного пацієнта індивідуально (див. розділ «Особливості застосування»).

Хронічний гепатит В

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, інтерферонів альфа або будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Аутоімунний гепатит.

Тяжке порушення функції печінки або декомпенсований цироз печінки.

Наявність в анамнезі тяжкої хвороби серця, в тому числі нестабільної або неконтрольованої хвороби серця у попередні шість місяців.

Цироз із сумою балів ≥ 6 за шкалою Чайлда–П'ю у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ–ВГС, за умови, що підвищення цього показника не пов'язане з непрямою гіпербілірубінемією внаслідок прийому препаратів, таких як атазанавір і індинавір.

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

Протипоказано новонародженим та дітям до 3 років, оскільки препарат містить як допоміжну речовину спирт бензиловий (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказано дітям з тяжкими психічними розладами, особливо тяжкою депресією, суїцидальним настроєм і суїцидальними спробами, в тому числі в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

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

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

Пацієнти, інфіковані лише вірусом гепатиту С або вірусом гепатиту В.

У дослідженні фармакокінетики у 24 пацієнтів з ХГС, які супутньо застосовували метадон у підтримувальних дозах (середня – 95 мг; інтервал доз: 30-150 мг), лікування препаратом Пегасис[®] у дозі 180 мкг підшкірно один раз на тиждень протягом 4 тижнів призводило до зростання середніх рівнів метадону на 10% та 15% порівняно з вихідним значенням. Клінічна значущість цих даних невідома; попри те за пацієнтами слід спостерігати для виявлення можливих симптомів токсичного впливу метадону. Особливо слід зважати на ризик подовження інтервалу QTc у пацієнтів, які приймають метадон у високих дозах.

Рибавірин, інгібуючи інозин-монофосфат-дегідрогеназу, може втручатися у метаболізм азатіоприну; це призводить до акумуляції 6-метилтіінозин-монофосфатази (6-МТІМФ), що супроводжується мієлотоксичністю у пацієнтів, які лікуються азатіоприном. Слід уникати супутнього застосування пегінтерферону альфа-2а і рибавірину з азатіоприном. В окремих випадках, коли користь від супутнього застосування рибавірину та азатіоприну виправдовує можливий ризик, рекомендується пильно контролювати гематологічні показники протягом терапії азатіоприном для виявлення можливої мієлотоксичності, і у разі її виникнення припинити застосування цих препаратів.

Результати досліджень фармакокінетики в рамках основних досліджень фази III не свідчили про фармакокінетичну взаємодію між ламівудином та препаратом Пегасис[®] у пацієнтів з ХГВ або препаратом Пегасис[®] та рибавірином у пацієнтів з ХГС.

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

Коінфекція ВІЛ–ВГС.

Не відзначалося виражених ознак міжлікарської взаємодії у 47 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ–ВГС, які взяли участь у 12-тижневому дослідженні фармакокінетики з вивчення впливу рибавірину на внутрішньоклітинне фосфорилування деяких нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ламівудину та зидовудину або ставудину). Однак через значну варіабельність довірчі інтервали були досить широкими. Супутнє застосування нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) не впливало на плазмові експозиції рибавірину. Не рекомендується супутнє застосування рибавірину та диданозину. Експозиції диданозину або його активного метаболіту (дидеоксиденозин-5'-трифосфату) *in vitro* зростали при супутньому застосуванні диданозину з рибавірином. На фоні прийому рибавірину відзначені випадки летальної печінкової недостатності, а також периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії/лактацидозу.

Загострення спричиненої рибавірином анемії відзначалося при застосуванні зидовудину як складової терапії ВІЛ, хоча точний механізм цього явища досі не з'ясований. Через підвищений ризик анемії не рекомендується застосовувати рибавірин супутньо із зидовудином. Слід розглянути альтернативу зидовудину у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо

таку вже призначено. Це особливо важливо для пацієнтів із спричиненою зидовудином анемією в анамнезі.

Особливості застосування.

Нейропсихічні розлади.

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

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

Лікування препаратом Пегасис[®] протипоказане дітям та підліткам з тяжкими психічними розладами, в тому числі в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, які вживають наркотики/ зловживають психоактивними речовинами: при лікуванні інтерферонами альфа пацієнти, які інфіковані ВГС і одночасно мають розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами (алкоголь, каннабіс, інші), мають підвищений ризик розвитку психічних розладів або загострення вже існуючих психічних розладів. Якщо приймається рішення про призначення інтерферонів альфа, перед початком лікування слід ретельно оцінити наявність супутніх психічних розладів і можливість вживання пацієнтом інших психоактивних речовин і взяти ситуацію під контроль. При необхідності слід розглянути питання про міждисциплінарний підхід, включаючи залучення психіатра або нарколога для обстеження, лікування і спостереження пацієнтів. За такими пацієнтами слід ретельно спостерігати під час лікування і навіть після завершення лікування. Рекомендується раннє втручання для запобігання повторного виникнення психічних розладів і вживання пацієнтом психоактивних речовин.

Ріст і розвиток (діти і підлітки): під час курсу лікування препаратом Пегасис[®] з рибавірином, який триває до 48 тижнів, у пацієнтів віком від 5 до 17 років часто спостерігається втрата ваги і пригнічення росту (див. розділ «Побічні реакції»).

Очікувану користь лікування слід ретельно оцінювати в індивідуальному порядку враховуючи результати клінічних досліджень з безпеки для дітей і підлітків (див. розділ «Побічні реакції»). Важливо враховувати, що комбінована терапія індукує пригнічення росту протягом лікування, і оборотність цього явища не визначена.

Цей ризик слід оцінювати із врахуванням особливостей захворювання дитини, таких як наявність підтверджень прогресування захворювання (зокрема фіброзу), супутніх захворювань, які можуть сприяти прогресуванню захворювання (таких як коінфекція ВІЛ), а також прогностичних факторів відповіді (генотип ВГС і вірусне навантаження).

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

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

Лабораторні показники до і під час лікування

До початку лікування препаратом Пегасис[®] хворим рекомендується пройти стандартні загальні клінічні і біохімічні аналізи крові.

Пегасіс® можна призначати при таких лабораторних показниках: число тромбоцитів $\geq 90\,000$ клітин у 1 мкл, абсолютне число нейтрофілів ≥ 1500 клітин у 1 мкл, належний контроль функції щитоподібної залози (ТТГ та Т4).

В клінічних дослідженнях при лікуванні препаратом Пегасіс® знижувалося абсолютне число нейтрофілів (АЧН), зазвичай в перші 2 тижні терапії. Прогресуюче зниження АЧН через 8 тижнів терапії зустрічалося нечасто. Зменшення АЧН було оборотним після зменшення дози або відміни препарату, у більшості пацієнтів показник АЧН досягав нормального значення через 8 тижнів і повертався до початкового значення в усіх пацієнтів приблизно через 16 тижнів.

При лікуванні препаратом Пегасіс® спостерігалось зменшення числа тромбоцитів, яке протягом періоду спостереження після лікування поверталось до початкового рівня. У деяких випадках може потребуватися зміна дози.

В клінічних дослідженнях при комбінованому лікуванні препаратом Пегасіс® і рибавірином виникнення анемії (гемоглобін ≤ 10 г/дл) спостерігалось у 15 % пацієнтів з хронічним гепатитом С. Частота виникнення анемії залежить від тривалості курсу терапії і дози рибавіріну. У жінок ризик розвитку анемії вищий.

Як і при застосуванні інших інтерферонів, необхідно обережно призначати препарат Пегасіс® у комбінації з іншими потенційно мієлотоксичними препаратами.

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

Застосування комбінації препарату Пегасіс® з рибавірином пацієнтам з хронічним гепатитом С, у яких попереднє лікування було припинено через небажані явища з боку крові досліджено недостатньо. Лікарям, які призначають лікування таким хворим, слід ретельно зважити користь та ризику, пов'язані з повторною терапією.

Ендокринна система: при застосуванні інтерферонів альфа, в тому числі препарату Пегасіс®, спостерігалися порушення функції щитоподібної залози або погіршення перебігу вже наявних захворювань щитоподібної залози. Перед початком лікування препаратом Пегасіс® слід визначити рівні ТТГ і Т4. Лікування препаратом Пегасіс® можна почати або продовжити, якщо рівень ТТГ може підтримуватися в межах нормальних значень медикаментозно. При виникненні клінічних симптомів дисфункції щитоподібної залози необхідно визначити ТТГ під час лікування. Як і при терапії іншими інтерферонами, при застосуванні препарату Пегасіс® спостерігалися гіпо- і гіперглікемія, розвиток цукрового діабету. Пацієнти з вище перерахованими станами, які не піддаються адекватній корекції, не повинні починати терапію препаратом Пегасіс® або комбіновану терапію Пегасіс® плюс рибавірин, а у випадку розвитку подібних станів під час лікування терапію слід припинити.

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

Порушення функції печінки. При розвитку печінкової недостатності Пегасіс® слід відмінити. Як і при терапії іншими інтерферонами альфа, збільшення активності АЛТ порівняно з початковим значенням спостерігалось під час терапії препаратом Пегасіс®, включаючи пацієнтів з вірусологічною відповіддю. При прогресуючому або клінічно значимому збільшенні активності АЛТ, незважаючи на зменшення дози, або якщо це збільшення супроводжується підвищенням рівня прямого білірубину, терапію варто відмінити.

На відміну від ХГС, при ХГВ загострення захворювання печінки зустрічається нерідко і супроводжується минулим і потенційно значимим підвищенням активності АЛТ. В клінічних

дослідженнях раптове виражене підвищення активності АЛТ при терапії препаратом Пегасис® у пацієнтів з ХГВ супроводжувалося легкими змінами лабораторних показників без ознак декомпенсації функції печінки. У половині випадків раптового підвищення активності АЛТ, що в 10 разів перевищувала межу норми, доза препарату Пегасис® була зменшена або терапія була тимчасово відмінена до нормалізації показника, у той час як у другої половини пацієнтів терапію продовжували без змін. Рекомендується частіше контролювати функцію печінки в усіх випадках.

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

Аутоімунні захворювання. При лікуванні інтерферонами альфа описане виникнення аутоантитіл і аутоімунних захворювань. В групі підвищеного ризику знаходяться пацієнти із схильністю до розвитку аутоімунних захворювань. Пацієнтів із ознаками або симптомами, які схожі з ознаками аутоімунних захворювань, слід ретельно обстежити і повторно оцінити співвідношення користі від продовження лікування інтерфероном і ризику.

У пацієнтів з вірусним гепатитом С, які отримували лікування інтерфероном, спостерігалися випадки синдрому Фогта–Коянагі–Харади (Vogt-Koyanagi-Harada, (VKH) – увеаменінгеальний синдром). Синдром VKH – гранулематозне запальне захворювання, яке вражає очі, слухову систему, оболонки головного мозку і шкіру. При підозрі на синдром VKH протівірусне лікування слід відмінити і розглянути питання про призначення кортикостероїдів.

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

Офтальмологічні зміни. При лікуванні препаратом Пегасис® зрідка відзначалася ретинопатія з геморагією сітківки, а також “ватні” плями на сітківці, набряк диска зорового нерва, нейропатія зорового нерва та обструкція артерії чи вени сітківки, що може призводити до втрати зору. Всім хворим перед призначенням терапії необхідно провести офтальмологічне обстеження для виявлення патології очного дна. При появі скарг на погіршення гостроти або звуження полів зору слід негайно провести офтальмологічне обстеження. Хворим (дорослим та дітям) з супутніми захворюваннями органів зору (наприклад діабетична або гіпертонічна ретинопатія) необхідно проводити додаткові огляди під час терапії препаратом Пегасис®. Лікування препаратом Пегасис® необхідно відмінити при виникненні або загостренні офтальмологічних розладів.

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

Зміни з боку шкіри. Застосування інтерферонів альфа асоціювалося із загостренням або індукуванням псоріазу і саркоїдозу. Хворим псоріазом Пегасис® варто призначати з обережністю, а при появі або загостренні захворювання слід розглянути питання про відміну терапії.

Трансплантація. Безпека та ефективність застосування комбінованої схеми Пегасис® плюс рибавірин не встановлена для пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні препарату Пегасис®, як у монотерапії чи в комбінації з рибавірином, спостерігалися випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

Коінфекція ВІЛ-ВГС. Перед початком лікування слід уважно ознайомитися з можливими побічними ефектами антиретровірусних препаратів, які пацієнт буде приймати разом з препаратами для терапії ХГС. У пацієнтів, які одночасно отримували ставудин і інтерферон з рибавірином чи без нього, частота виникнення панкреатиту і/або лактатацидозу становила 3%.

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ-ВГС, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), мають ризик лактатацидозу. Тому необхідно дотримуватися обережності при додаванні препарату Пегасіс® і рибавіріну до ВААРТ.

У пацієнтів з коінфекцією і вираженим цирозом, які отримують ВААРТ, при комбінованій терапії рибавірином і інтерферонами, включаючи Пегасіс®, існує підвищений ризик розвитку летальної печінкової недостатності. Початкові ознаки, які можуть бути пов'язані з печінковою декомпенсацією у пацієнтів з коінфекцією і цирозом, включають в себе: підвищений сироватковий білірубін, знижений рівень гемоглобіну, підвищену лужну фосфатазу або знижений рівень тромбоцитів. Лікування диданозином (ddI) також може спричинити печінкову декомпенсацію у таких пацієнтів.

Одночасне застосування рибавіріну і зидовудину не рекомендується через підвищений ризик виникнення анемії.

Необхідний ретельний моніторинг на предмет виявлення симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; показник за шкалою Чайльда-П'ю ≥ 7) у пацієнтів з коінфекцією під час лікування. Показник за шкалою Чайльда-П'ю не завжди достовірно відображає наявність печінкової декомпенсації і може змінюватися під впливом таких факторів, як непряма гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія внаслідок медикаментозної терапії. При розвитку печінкової декомпенсації терапію препаратом Пегасіс® слід негайно відмінити.

Щодо пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС з кількістю CD4+ - лімфоцитів менше 200 клітин/мкл недостатньо даних з ефективності і безпеки застосування препарату Пегасіс®. Слід виявляти обережність при призначенні препарату Пегасіс® пацієнтам з низьким рівнем CD4+ - лімфоцитів.

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

Застосування пегінтерферону як тривалої підтримувальної монотерапії (застосування поза зареєстрованими показаннями)

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

Допоміжні речовини. Пегасіс® містить спирт бензиловий. Препарат не можна застосовувати недоношеним дітям та новонародженим. Спирт бензиловий може спричинити токсичні реакції і анафілактоїдні реакції у новонароджених і дітей віком до 3 років.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Годування груддю

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

Фертильність

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

Застосування з рибавірином

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пегасіс® чинить незначний вплив на здатність керування автотранспортом або працювати з механізмами. При виникненні запаморочення, сонливості, сплутаності свідомості і слабкості слід утриматися від керування автомобілем або роботи з машинами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Лікування повинен розпочинати лише лікар із досвідом лікування хворих на гепатит В або С.

У разі застосування препарату Пегасіс® у комбінації з іншим лікарським засобом, будь ласка, зверніться також до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. Монотерапія препаратом Пегасіс® показана, лише якщо протипоказання до застосування інших лікарських засобів.

Пегасіс® слід вводити підшкірно, в ділянку передньої черевної стінки чи стегна. В дослідженнях експозиція препарату Пегасіс® зменшувалася після введення в руку.

Пегасіс® розроблений для введення пацієнтом або медичним працівником. Кожен шприц слід застосовувати лише для однієї особи і кожен шприц призначений лише для одноразового застосування.

Хронічний гепатит В (ХГВ): дорослі пацієнти

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

Хронічний гепатит С (ХГС)

Пацієнти, які раніше не отримували лікування

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

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

Тривалість лікування: двохкомпонентна терапія препаратом Пегасіс® і рибавірином

При комбінованій терапії з рибавірином ХГС тривалість терапії і доза рибавірину залежать від генотипу вірусу.

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

Тривалість терапії протягом 24 тижнів можна розглядати для пацієнтів:

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

Однак загалом тривалість лікування протягом 24 тижнів асоціюється з високим ризиком рецидиву у порівнянні з тривалістю лікування 48 тижнів. У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. З іще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 1 і високим початковим вірусним навантаженням ($> 800\ 000$ МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним через 24 тижні лікування, оскільки деякі дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді. У пацієнтів з 2-м та 3-м генотипом, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВГС незалежно від початкового рівня вірусного навантаження, тривалість лікування має становити 24 тижні. Можливе скорочення терапії до 16 тижнів в окремих групах пацієнтів з генотипом 2 або 3 з низьким початковим вірусним навантаженням ($\leq 800\ 000$ МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний і залишається негативним через 16 тижнів. Загалом, у разі 16-тижневого курсу імовірність відповіді на лікування менша, а ризик рецидиву більший, ніж у разі 24-тижневої терапії. У таких пацієнтів при вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. З іще більшою обережністю слід підходити до питання про скорочення тривалості терапії у пацієнтів з генотипом 2 або 3 і високим початковим вірусним навантаженням ($> 800\ 000$ МО/мл), у яких через 4 тижні терапії результат визначення РНК ВГС негативний, оскільки деякі дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді.

Клінічні дані щодо пацієнтів з генотипом 5 і 6 обмежені, рекомендується комбінована терапія препаратом Пегасис[®] і рибавірином (1000-1200 мг/добу) протягом 48 тижнів.

Таблиця 1. Режим дозування препарату Пегасис[®] і рибавіріну

Генотип	Доза препарату Пегасис [®]	Добова доза рибавіріну	Тривалість лікування
Генотип 1, низьке вірусне навантаження зі ШВВ*	180 мкг	< 75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	24 тижні чи 48 тижнів
Генотип 1, високе вірусне навантаження зі ШВВ*	180 мкг	< 75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	48 тижнів
Генотип 4 зі ШВВ*	180 мкг	< 75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	24 тижні чи 48 тижнів
Генотип 1 чи 4 без ШВВ	180 мкг	< 75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	48 тижнів
Генотип 2, 3, низьке вірусне навантаження зі ШВВ**	180 мкг	800 мг ^a	16 тижнів ^a чи 24 тижні
Генотип 2, 3, високе вірусне навантаження зі ШВВ**	180 мкг	800 мг	24 тижні
Генотип 2, 3, без ШВВ	180 мкг	800 мг	24 тижні

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

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

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

^a На цей час невідомо, чи вища доза рибавіріну (наприклад 1000/1200 мг/добу залежно від маси тіла) забезпечує більшу частоту стійкої вірусологічної відповіді, ніж доза 800 мг/добу при скороченні тривалості лікування до 16 тижнів.

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

Рекомендована тривалість монотерапії препаратом Пегасіс® становить 48 тижнів.

Лікування хворих, у яких попередня інтерферонотерапія була неефективною

Рекомендована доза препарату Пегасіс® в комбінації з рибавірином становить 180 мкг 1 раз на тиждень. Доза рибавірину становить 1000 мг/добу при масі тіла <75 кг і 1200 мг/добу при масі тіла ≥75 кг. При виявленні вірусу на 12-му тижні лікування терапію слід припинити. Рекомендована загальна тривалість лікування становить 48 тижнів. Рекомендована загальна тривалість лікування пацієнтів з генотипом 1, які не відповіли на попереднє лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, має становити 72 тижні.

Коінфекція ВІЛ-ВГС

180 мкг 1 раз на тиждень як монотерапія або в комбінації з рибавірином протягом 48 тижнів. Доза рибавірину для пацієнтів з генотипом 1 становить 1000 мг/добу при масі тіла <75 кг і 1200 мг/добу при масі тіла ≥75 кг. Доза рибавірину для пацієнтів, інфікованих іншими генотипами, становить 800 мг/добу. Курс лікування тривалістю менше 48 тижнів належним чином не досліджувався.

Тривалість комбінованого лікування препаратом Пегасіс® та іншими лікарськими засобами

Дивись інструкції для медичного застосування лікарських засобів, які застосовуються у комбінації з препаратом Пегасіс®.

Прогнозування ефективності лікування у пацієнтів, які раніше не лікувалися двокомпонентною терапією препаратом Пегасіс® і рибавірином

У разі ранньої вірусологічної відповіді (зниження вірусного навантаження нижче порога визначення або не менше 2 log₁₀) на 12-му тижні терапії можна прогнозувати досягнення стійкої вірусологічної відповіді (таблиця 2).

Таблиця 2. Прогностична цінність вірусологічної відповіді на 12-му тижні комбінованої терапії в рекомендованому режимі

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

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

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

Прогнозованість відповіді та її відсутності у пацієнтів, які раніше отримували лікування двокомпонентною терапією препаратом Пегасіс® і рибавірином

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

Корекція дози з огляду на небажані реакції

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

Гематологічні (табл. 3). Зменшення дози рекомендується при зниженні числа нейтрофілів менше 750 клітин у 1 мкл. У хворих з абсолютним числом нейтрофілів менше 500 клітин у 1 мкл лікування варто перервати, поки цей показник не перевищить 1000 клітин у 1 мкл. Застосування препарату Пегасис® слід відновити у дозі 90 мкг, контролюючи число нейтрофілів.

Зменшення дози до 90 мкг рекомендується при зниженні числа тромбоцитів менше 50 000 клітин у 1 мкл. У хворих з абсолютним числом тромбоцитів менше 25 000 клітин у 1 мкл препарат потрібно відмінити.

Рекомендації щодо лікування анемії, яка виникла під час терапії

1) Рекомендується зменшити дозу рибавіріну до 600 мг/добу (200 мг вранці і 400 мг ввечері) за таких ситуацій:

- гемоглобін знижується до рівня менше 10 г/дл, але залишається вище 8,5 г/дл у пацієнтів без супутньої серцево-судинної патології;
- гемоглобін знижується на 2 г/дл або більше протягом будь-яких 4 тижнів терапії у пацієнтів із стабільним перебігом серцево-судинних захворювань.

Не рекомендується збільшувати дозу рибавіріну до початкової.

2) Прийом рибавіріну необхідно припинити за таких ситуацій:

- гемоглобін знижується до рівня менше 8,5 г/дл у пацієнтів без супутньої серцево-судинної патології;
- рівень гемоглобіну залишається менше 12 г/дл через 4 тижні, незважаючи на зменшення дози, у пацієнтів із стабільним перебігом серцево-судинних захворювань.

Після припинення прийому рибавіріну та нормалізації рівня гемоглобіну можливе поновлення його прийому у дозі 600 мг/добу з подальшим підвищенням до 800 мг/добу на розсуд лікаря. Не рекомендується збільшувати дозу рибавіріну до початкової (1000 мг або 1200 мг).

При непереносимості рибавіріну слід продовжити монотерапію препаратом Пегасис®.

Таблиця 3. Корекція дози при виникненні побічної дії (див. також вище)

	Зниження дози рибавіріну до 600 мг	Призупинення прийому рибавіріну	Зменшення дози препарату Пегасис® до 135/90/45 мкг	Призупинення прийому препарату Пегасис®	Відміна комбінованого лікування
Абсолютне число нейтрофілів			<750/мм ³	<500/мм ³	
Число тромбоцитів			<50 000/мм ³ >25 000/мм ³		<25 000/мм ³
Гемоглобін (серцево-судинні хвороби відсутні)	< 10 г/дл та ≥8,5 г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобін (стабільна серцево-судинна хвороба)	Зниження на ≥2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів	<12 г/дл незважаючи на 4 тижні застосування зменшеної дози			

Пов'язані з порушенням функції печінки. У хворих на хронічний гепатит відзначаються часті коливання підвищеної активності функціональних печінкових проб. Як і при терапії іншими препаратами інтерферону альфа, при терапії препаратом Пегасис® спостерігається підвищення

активності АЛТ вище показника до лікування, у тому числі і у пацієнтів з вірусологічною відповіддю. В клінічних дослідженнях у 8 з 451 пацієнта з хронічним гепатитом С, які отримували комбіновану терапію, спостерігалось ізольоване підвищення активності АЛТ (яке перевищувало верхню межу норми у ≥ 10 разів або яке перевищувало початковий рівень у ≥ 2 рази у пацієнтів з початковим рівнем активності АЛТ, що в 10 разів вище верхньої межі норми), яке зникло без зміни дози. При прогресуючому підвищенні АЛТ у пацієнтів з вірусним гепатитом С, у порівнянні з показниками до лікування, дозу препарату Пегасис[®] потрібно спочатку зменшити до 135 мкг. Якщо активність АЛТ продовжує збільшуватися, незважаючи на зниження дози, або супроводжується підвищенням концентрації білірубіну чи ознаками печінкової декомпенсації, препарат варто відмінити.

У пацієнтів з хронічним гепатитом В можливе скороминуче підвищення рівня АЛТ, що іноді перевищує верхню межу норми у 10 разів і може свідчити про імунний кліренс. Лікування зазвичай не слід починати, якщо активність АЛТ перевищує верхню межу норми більше ніж у 10 разів. При продовженні терапії необхідний частіший контроль рівня АЛТ. При зниженні дози або тимчасовій відміні препарату Пегасис[®] терапія може бути продовжена або відновлена після нормалізації активності АЛТ.

Особливі групи хворих

Літній вік. Для хворих літнього віку корекція рекомендованої дози 180 мкг один раз на тиждень не потрібна.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності розпочинати лікування препаратом Пегасис[®] слід з дози 135 мкг на тиждень (див. розділ «Фармакокінетика в особливих групах хворих»). Незалежно від початкової дози і ступеня тяжкості ниркової недостатності за такими пацієнтами необхідно ретельно спостерігати і знижувати дозу у випадку виникнення побічних реакцій.

Печінкова недостатність. Для хворих з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлдом–П'ю) Пегасис[®] ефективний та безпечний. У хворих з декомпенсованим цирозом печінки (клас В/С за Чайлдом–П'ю або кровотеча з варикозно-розширених вен стравоходу) застосування препарату Пегасис[®] не вивчалось (див. розділ «Протипоказання»).

Діти

Застосування препарату Пегасис[®] новонародженим та дітям віком до 3 років протипоказане, оскільки препарат містить бензиловий спирт (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Для дітей та підлітків віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С і площею поверхні тіла (ППТ) більше 0,7 м² рекомендована доза препарату Пегасис[®] і рибавіріну вказана у таблицях 4 і 5. Дітям рекомендується застосувати препарат Пегасис[®] у попередньо наповнених шприцах. Пацієнтам, лікування яких розпочинається до дати їхнього 18-ліття, слід застосовувати дитячу дозу до завершення лікування.

Пегасис[®] не слід застосовувати дітям, які мають площу поверхні тіла менше 0,71 м², оскільки на сьогодні немає даних щодо вказаної категорії дітей.

Для розрахунку площі поверхні тіла рекомендується застосовувати формулу Мостеллера:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = \sqrt{\text{вага(кг)} \times \text{ріст(см)} \div 3600}$$

Тривалість лікування

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

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

Таблиця 4. Рекомендації щодо дозування препарату Пегасис[®] для дітей віком від 5 до 17 років

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

Дітям і підліткам віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С рекомендована доза рибавіріну розраховується в залежності від маси тіла, при цьому цільова доза становить 15 мг/кг на добу, яку слід розділити на два прийоми. Для дітей і підлітків з масою тіла 23 кг або вище схема дозування із застосуванням рибавіріну у дозі 200 мг у таблетках подана у таблиці 5. Не можна розламувати таблетки рибавіріну дозуванням по 200 мг.

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

Маса тіла, кг	Добова доза рибавіріну (приблизно 15 мг/кг/добу)	Кількість таблеток рибавіріну
23-33	400 мг/добу	1 × 200 мг до 12:00 1 × 200 мг після 12:00
34-46	600 мг/добу	1 × 200 мг до 12:00 2 × 200 мг після 12:00
47-59	800 мг/добу	2 × 200 мг до 12:00 2 × 200 мг після 12:00
60-74	1000 мг/добу	2 × 200 мг до 12:00 3 × 200 мг після 12:00
≥75	1200 мг/добу	3 × 200 мг до 12:00 3 × 200 мг після 12:00

Корекція дози з огляду на небажані реакції у дітей

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

Таблиця 6. Рекомендації щодо корекції дози препарату Пегасіс[®] у дітей

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

При розвитку токсичних явищ, які можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Пегасіс[®] чи рибавіріну, можна знизити дозу одного або обох препаратів. Крім того, лікування рибавіріном або комбіноване лікування препаратом Пегасіс[®] плюс рибавірін може бути відмінене. Важливо пам'ятати, що рибавірін ніколи не можна застосовувати у режимі монотерапії. Рекомендації щодо модифікації дози у зв'язку з токсичними явищами, які асоціюються із застосуванням препарату Пегасіс[®] і є специфічними для дітей, подано у таблиці 7. Якщо не вказано інше, при виникненні токсичних явищ слід дотримуватися рекомендацій, наведених для дорослих.

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

Токсичні явища	Корекція дози препарату Пегасіс [®]
Нейтропенія	750-999 клітин/мм ³ : 1-2-й тиждень – негайна корекція 1-го рівня; 3-48-й тижні: корекція не проводиться. 500-749 клітин/мм ³ : 1-2-й тиждень – припинення введення препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів >750 клітин/мм ³ , після чого відновлення дози з корекцією 1-го рівня;

	щотижнева перевірка кількості нейтрофілів протягом наступних трьох тижнів з метою підтвердження того, що кількість нейтрофілів становить >750 клітин/мм ³ ; 3-48-й тижні – негайна корекція 1-го рівня. 250-499 клітин/мм ³ : 1-2-й тиждень – припинення введення препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів >750 клітин/мм ³ , після чого відновлення дози з корекцією 2-го рівня; 3-48-й тижні – негайна корекція 1-го рівня. <250 клітин/мм ³ (або фебрильна нейтропенія) – припинити лікування.
Підвищення рівня АЛТ	Стійке або подальше підвищення ≥ 5 але < 10 ВМН, зниження дози з корекцією 1-го рівня і щотижневий моніторинг рівня АЛТ з метою підтвердження того, що рівень АЛТ стабілізувався або знижується.

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

Таблиця 8. Рекомендації щодо корекції дози рибавіріну для дітей

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

Досвід застосування препарату Пегасис[®] дітям із хронічним гепатитом С віком від 3 до 5 років та пацієнтам, у яких попередня терапія була неефективною обмежений. Немає даних щодо дітей з коінфекцією ВГС/ВІЛ або з порушенням функції нирок.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Хронічний гепатит С

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

Хронічний гепатит В

Протягом курсу терапії (48 тижнів) і під час спостереження без лікування (24 тижні) профіль безпеки препарату Пегасіс® при ХГВ був порівнянним з таким при ХГС, хоча частота побічних ефектів при ХГВ була значно меншою, за винятком частоти виникнення лихоманки. У 88 % пацієнтів, які отримували Пегасіс®, були відмічені небажані явища, у порівнянні з 53 % пацієнтів, які отримували ламівудин. Серйозні небажані явища були зареєстровані у 6 % та 4 % пацієнтів відповідно. У 5 % пацієнтів, які отримували Пегасіс®, і менше ніж у 1 % пацієнтів, які отримували ламівудин, терапія була відмінена у зв'язку з небажаними явищами. Відсоток пацієнтів із цирозом, які припинили лікування, у кожній групі лікування був подібним до такого у загальній популяції.

Хронічний гепатит С: пацієнти, які не відповіли на попереднє лікування

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

В іншому клінічному дослідженні пацієнти, які не відповіли на попередню терапію, з поширеним фіброзом або цирозом (3-6 балів за шкалою Ishak) та початковим рівнем тромбоцитів не більше 50 000/мм³, отримували 48-тижневий курс лікування. До гематологічних розладів, відзначених у перші 20 тижнів дослідження, належала анемія (у 26% пацієнтів рівень гемоглобіну становив <10 г/дл), нейтропенія (у 30% – абсолютне число нейтрофілів становило < 750/мм³) та тромбоцитопенія (у 13% пацієнтів кількість тромбоцитів була <50 000/мм³).

Коінфекція ВІЛ-ВГС

Профіль безпеки препарату Пегасіс® (монотерапія чи комбінація з рибавірином) у хворих з коінфекцією ВІЛ-ВГС був порівнянним із таким у пацієнтів з хронічним гепатитом С. До інших небажаних явищ, які виникали у 1-2% пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС при лікуванні препаратом Пегасіс®/рибавірином, належать: гіперлактацидемія/лактатацидоз, грип, пневмонія, емоційна лабільність, апатія, дзвін у вухах, болі в горлі і гортані, хейліт, набута ліподистрофія і хроматурія.

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

Побічні реакції при монотерапії препаратом Пегасіс® хронічного гепатиту В і хронічного гепатиту С, а також при терапії препаратом Пегасіс® в комбінації з рибавірином хронічного гепатиту С

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($> 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома. У кожній групі за частотою побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

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

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи): рідко

поширені – новоутворення печінки.

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

Порушення з боку імунної системи: непоширені – саркоїдоз, тиреоїдит; рідко поширені – анафілаксія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит; дуже рідко поширені – ідіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура, ангіоневротичний набряк; частота невідома – відторгнення трансплантата печінки і нирок, хвороба Догта–Коянагі–Харада.

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

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

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

Неврологічні розлади: дуже поширені – головний біль, запаморочення*, порушення концентрації уваги; поширені – порушення пам'яті, синкопальні стани, слабкість, мігрень, гіпестезія, гіперестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, нічні кошмари, сонливість; непоширені – периферична невропатія; рідко поширені – кома, судоми, неврит лицевого нерва; частота невідома – ішемія головного мозку.

Порушення з боку органів зору: поширені – порушення зору, біль в очному яблуці, запальні захворювання очей, ксерофтальмія; непоширені – крововилив у сітківку; рідко поширені – неврит зорового нерва, набряк диска зорового нерва, ураження судин сітківки, ретинопатія, виразка рогівки; дуже рідко поширені – втрата зору; частота невідома – серйозні випадки розшарування сітківки.

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

Кардіальні та судинні порушення: поширені – тахікардія, серцебиття, периферичні набряки, припливи; непоширені – артеріальна гіпертензія; рідко поширені – інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, стенокардія, суправентрикулярна тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, перикардит, кардіоміопатія, крововилив у головний мозок, васкуліт; частота невідома – ішемія периферичних судин.

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

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

Розлади гепатобіліарної системи: непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – печінкова недостатність, холангіт, жирова дистрофія печінки.

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

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

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: поширені – імпотенція.

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

Загальні розлади: дуже поширені – лихоманка, озноб*, біль*, астения, слабкість, подразливість*, реакції в місці ін'єкції*, поширені – болі в грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, загальмованість, припливи, спрага, зниження маси тіла.

Травми та отруєння: рідко поширені – передозування речовини.

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

Опис окремих побічних реакцій

Лабораторні показники

Лікування препаратом Пегасис® супроводжувалося такими змінами гематологічних показників: підвищенням активності АЛТ, гіпербілірубінемією, електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія), гіпо- і гіперглікемією, гіпертригліцеридемією.

При монотерапії препаратом Пегасис® і при комбінованій терапії з рибавірином у 2% пацієнтів спостерігалася підвищення активності АЛТ, що призводило до зменшення дози або припинення лікування.

Терапія препаратом Пегасис® асоціювалася зі зниженням гематологічних показників (лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією і зниженням гемоглобіну), які покращувалися при зміні дози і поверталися до початкового рівня через 4-8 тижнів після припинення терапії. У 24% пацієнтів, які отримували 180 мкг препарату Пегасис® і 1000-1200 мг рибавіріну протягом 48 тижнів, спостерігалася нейтропенія середнього ступеня тяжкості (абсолютне число нейтрофілів: $0,749-0,5 \times 10^9/\text{л}$), а у 5% пацієнтів – тяжка нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів: $<0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Антитіла до інтерферону: у 1-5 % пацієнтів, які отримували препарат Пегасис® в монотерапії або комбіноване лікування препаратом Пегасис® та рибавірином, відмічалася утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону. Як і при терапії іншими інтерферонами, нейтралізуючі антитіла до інтерферону частіше спостерігалися при хронічному гепатиті В. Однак кореляція між появою антитіл і відсутністю відповіді на лікування не виявлена.

Функція щитоподібної залози: лікування препаратом Пегасис® супроводжувалося клінічно суттєвими змінами лабораторних показників функції щитоподібної залози, що потребували медичного втручання. Частота виникнення (4,9%) цих змін при терапії препаратом Пегасис® та іншими інтерферонами однакова.

Лабораторні показники при коінфекції ВІЛ-ВГС: незважаючи на те, що явища гематологічної токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія) у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ-ВГС зустрічаються частіше, більшість з них корегується зміною дози і використанням факторів росту, і передчасна відміна терапії потребується рідко. Зниження абсолютного числа нейтрофілів нижче 500 клітин/мкл спостерігалася у 13% і 11% пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Пегасис® і терапію препаратом Пегасис®/рибавірином відповідно. Зниження тромбоцитів нижче 50 000 клітин/мл спостерігалася при монотерапії препаратом Пегасис® у 10% пацієнтів, а при комбінованій терапії – у 8%. У 7% хворих, які отримували монотерапію препаратом Пегасис®, і у 14% хворих, які отримували Пегасис®/рибавірін, була зареєстрована анемія (гемоглобін < 10 г/дл).

Діти

Хронічний гепатит С

В клінічному дослідженні, в якому брали участь 114 дітей віком від 5 до 17 років, що отримували лікування препаратом Пегасис® в режимі монотерапії або препаратом Пегасис® у комбінації з рибавірином, корекція дози була потрібною приблизно одній третині пацієнтів, найчастіше у зв'язку з нейтропенією та анемією. В цілому, профіль безпеки у пацієнтів дитячого віку був порівнянним із таким у дорослих. В дослідженні найбільш поширеними побічними реакціями у дітей, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис® та рибавірином, були грипоподібне захворювання (91%), головний біль (64%), розлади з боку шлунково-кишкового тракту (56%), реакції в місці ін'єкцій (45%). Повний перелік побічних реакцій, про які повідомлялося у вказаній групі лікування ($n = 55$), вказано нижче. Комбінована терапія препаратом Пегасис® і рибавірином протягом 48 тижнів була припинена у 7 пацієнтів у

зв'язку з проблемами з безпекою (депресія, патологія за результатами психіатричного дослідження, транзиторна сліпота, ексудати сітківки очей, гіперглікемія, цукровий діабет 1-го типу, анемія). Більшість побічних реакцій, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня тяжкості. Тяжкі побічні реакції спостерігалися у 2 пацієнтів, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис® і рибавірином (гіперглікемія і холецистектомія).

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

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

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже поширені – зниження апетиту; поширені – гіперглікемія, цукровий діабет 1-го типу.

Психічні розлади: дуже поширені – безсоння; поширені – депресія, тривога, галюцинації, патологічна поведінка, агресивність, гнів, дефіцит уваги/ гіперактивність.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Загальні розлади: дуже поширені – грипоподібні розлади, реакції в місці ін'єкції, чутливість, слабкість; поширені – підвищення температури, гематома в місці проколювання судини, біль.

Обстеження: поширені – патологія за результатами психіатричного дослідження.

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

Соціальні обставини: поширені – проблеми з освітою.

У пацієнтів дитячого віку спостерігалось пригнічення росту (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів дитячого віку, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис® і рибавірином, спостерігалась затримка маси і росту, яка збільшилася через 48 тижнів терапії порівняно з початковим рівнем. Під час лікування спостерігалось зниження «ваги для даного віку» та «росту для даного віку» у процентилях норми для популяції. Через 2 роки спостереження після завершення лікування у більшості пацієнтів спостерігалось повернення до початкової норми кривої росту у процентилях для ваги і росту (середній центиль для ваги становив 64% до початку лікування і 56% через 2 роки після лікування; середній центиль для росту становив 54% до початку лікування і 56% через 2 роки після лікування). В кінці лікування у 43% пацієнтів спостерігалось зниження ваги на 15 центилів або більше, і у 25% (13 з 53) пацієнтів – зниження росту на 15 центилів або більше по нормативній кривій росту. Через 2 роки після лікування 16% (6 з 38) пацієнтів залишилися на 15% або більше нижче їх початкової кривої ваги і 11% (4 з 38) залишилися на 15 центилів або більше нижче їх початкової кривої росту.

55% (21 з 38) пацієнтів, які завершили участь у оригінальному дослідженні, включені у подальше розширене дослідження тривалістю до 6 років після лікування. Дослідження показало, що відновлення росту на 2-му році після лікування зберігалось до 6 років після лікування. Для кількох пацієнтів, у яких на 2-му році після лікування спостерігалось зниження

росту на 15 або більше процентилів нижче їх початкової кривої росту, ці дані або повернулись до початково порівнюваних рівнів процентилів на 6-му році після лікування, або було виявлено не пов'язаний з лікуванням причинний фактор. Об'єм доступних даних недостатній щоб робити висновок що пригнічення росту через використання препарату Пегасис® є завжди оборотним.

Лабораторні показники

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати.

Несумісність.

Оскільки досліджень сумісності не проводилося, лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами.

Упаковка.

1 попередньо наповнений шприц по 90 мкг/0,5 мл разом з 1 стерильною голкою для ін'єкцій (голка для ін'єкцій вкладена в пластмасовий контейнер) в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.