

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**від 14.07.2017 № 798**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/14223/01/02**  
**UA/14223/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**від 03.08.2018 № 1449**

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **Пегасіс®** **(Pegasys®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* peginterferon alfa-2a.

1 попередньо наповнений шприц (0,5 мл розчину для ін'єкцій) містить 135 мкг або 180 мкг пегінтерферону альфа-2а

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

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* Прозорий розчин від безбарвного до світло-жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Інтерферони. Пегінтерферон альфа-2а.  
Код АТХ L03A B11.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Пегільований інтерферон альфа-2а (Пегасіс®) являє собою кон'югат ПЕГ (біс-монометоксиполіетиленгліколю) з інтерфероном альфа-2а зі ступенем заміщення одного моля полімеру одним молям протеїну. Середня молекулярна маса сполуки становить приблизно 60 000, близько 20 000 припадає на білкову складову. Інтерферон альфа-2а виробляється біосинтетичним методом за технологією рекомбінантної ДНК і є похідним продуктом клонованого гена людського лейкоцитарного інтерферону, введеного і експресованого в клітинах *E. coli*. *In vitro* Пегасіс® чинить противірусну та антипроліферативну дію, що є характерним для інтерферону альфа-2а.

*Фармакодинамічні ефекти.* У пацієнтів з вірусним гепатитом С зниження рівня РНК вірусу гепатиту С (ВГС) при відповіді на терапію препаратом Пегасіс® у дозі 180 мкг має дві фази. Перша фаза відмічається через 24 – 36 годин після першої ін'єкції препарату, друга фаза – протягом наступних 4 – 16 тижнів у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю.

Рибавірин не виявляє значного впливу на кінетику вірусу протягом перших 4-6 тижнів у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію рибавірином і пегільованим інтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа.

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після однократного підшкірного введення 180 мкг препарату Пегасис® здоровим добровольцям 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, максимальна концентрація у сироватці крові відзначається через 72 – 96 годин після введення препарату. Абсолютна біодоступність пегінтерферону альфа-2а становить 84 % і аналогічна такій біодоступності інтерферону альфа-2а.

*Розподіл.* Пегінтерферон альфа-2а виявляється переважно в крові і позаклітинній рідині. Об'єм розподілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) після внутрішньовенного введення становить 6 –14 л. За даними мас-спектрометрії, досліджень розподілу по тканинах і ауторадіоломінографії усього тіла, які отримані в дослідженнях на щурах, пегінтерферон альфа-2а виявляється у високих концентраціях в крові, а також в печінці, нирках і кістковому мозку.

*Метаболізм.* Особливості метаболізму препарату Пегасис® охарактеризовані не повністю. Однак дослідження на щурах свідчать, що препарат з радіоізотопною міткою виводиться переважно нирками.

*Виведення.* Системний кліренс пегінтерферону альфа-2а у людини у 100 разів нижчий, ніж аналогічний показник інтерферону альфа-2а. Після внутрішньовенного введення термінальний період напіввиведення у здорових добровольців становить близько 60 – 80 годин, тоді як відповідний показник стандартного інтерферону – 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 Пегасис®.

*Лінійність/нелінійність.* При введенні препарату Пегасис® 1 раз на тиждень спостерігається дозозалежне збільшення системного впливу у здорових добровольців і у пацієнтів з хронічним гепатитом В або С. У хворих на хронічний гепатит В або С через 6 –8 тижнів терапії пегінтерфероном альфа-2а при застосуванні 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 пікової і кінцевої концентрації становить 1,5 – 2,0. Концентрації препарату Пегасис® у сироватці крові підтримуються протягом тижня (168 годин) після введення.

### *Фармакокінетика в особливих групах хворих*

#### *Хворі з порушенням функції нирок*

У клінічному дослідженні брали участь 50 пацієнтів з ХГС з порушенням функції нирок середнього ступеня (кліренс креатиніну від 30 до 50 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв), або з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), яким необхідний хронічний гемодіаліз (ХГ).

У пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня, які отримували Пегасис® у дозі 180 мкг один раз на тиждень, експозиції пегінтерферону альфа-2а у плазмі крові були подібними до таких у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня, які отримували Пегасис® у дозі 180 мкг один раз на тиждень, експозиція пегінтерферону альфа-2а була на 60% вищою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тому пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня рекомендується знизена доза препарату Пегасис® 135 мкг один раз на тиждень. У 13 пацієнтів з ТСНН, яким необхідний хронічний гемодіаліз, застосування препарату Пегасис® у дозі 135 мкг один раз на тиждень призводило до зниження експозиції пегінтерферону альфа-2а на 34% порівняно з такою у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак, в декількох незалежних дослідженнях було продемонстровано, що у пацієнтів з ТСНН доза 135 мкг була безпечною, ефективною, та добре переносилася.

#### *Стать*

Фармакокінетичні показники препарату Пегасис® у здорових добровольців жіночої і чоловічої статі після одноразової підшкірної ін'єкції були порівняними.

### Діти

У популяційному фармакокінетичному дослідженні 14 дітей віком від 2 до 8 років із хронічним гепатитом С отримували монотерапію препаратом Пегасис® у дозі, розрахованій за формулою:  $180 \text{ мкг} \times \text{площа поверхні тіла дитини}/1,73 \text{ м}^2$ . Фармакокінетична модель, розроблена на основі результатів цього дослідження, показала лінійний вплив площі поверхні тіла на встановлений кліренс препарату у дітей з вивченим віковим діапазоном. Тому чим менша площа поверхні тіла – тим менший кліренс препарату і вища результуюча експозиція. Середня прогнозована експозиція (AUC) в інтервалах між застосуванням препарату – на 25 – 70% вища порівняно із такою у дорослих, які отримують фіксовану дозу – 180 мкг.

### Хворі літнього та похилого віку

У пацієнтів віком понад 62 роки всмоктування препарату Пегасис® після одноразової підшкірної ін'єкції у дозі 180 мкг було сповільненим (однак стійким) у порівнянні з таким у молодих здорових добровольців ( $t_{\text{max}}$  115 годин у порівнянні з 82 годинами). Площа під кривою «концентрація-час» (AUC) дещо збільшується у пацієнтів віком понад 62 роки (1663 у порівнянні з 1295 нг х год/мл), однак максимальні концентрації у пацієнтів до і понад 62 роки були однакові (9,1 і 10,3 нг/мл відповідно). З урахуванням даних щодо експозиції, фармакодинамічної відповіді і переносимості, зниження початкової дози препарату таким пацієнтам не потрібне (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Хворі з порушенням функції печінки

Фармакокінетика препарату Пегасис® у здорових добровольців і хворих на гепатит С або В була схожою. 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 Пегасис® можна здійснювати у ділянки передньої черевної стінки та стегон, оскільки ступінь всмоктування, на основі AUC, був на 20 – 30% вищим при ін'єкції саме в ці ділянки. Концентрація препарату була нижчою, коли Пегасис® вводили підшкірно в ділянку плеча.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### Хронічний гепатит С

##### *Дорослі пацієнти*

Пегасис® у комбінації з іншими лікарськими засобами показаний для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у пацієнтів із компенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Щодо специфічної активності стосовно генотипу вірусу гепатиту С (ВГС) див. розділи «Спосіб застосування та дози».

##### *Діти віком від 5 років*

У комбінації з рибавірином для лікування хронічного гепатиту С у раніше нелікованих дітей і підлітків віком від 5 років із позитивним аналізом сироватки на РНК вірусу гепатиту С (ВГС).

При вирішенні питання про початок лікування педіатричних пацієнтів важливо врахувати пригнічення росту, індуковане комбінованою терапією. Невідомо, чи пригнічення росту є оборотним. Рішення про призначення лікування слід приймати індивідуально для кожного пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Хронічний гепатит В

##### *Дорослі пацієнти*

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

##### *Діти віком від 3 років*

Лікування НВеАg-позитивного ХГВ у дітей та підлітків віком від 3 років, які не мають цирозу, з ознаками вірусної реплікації та постійно підвищеним рівнем АЛТ у сироватці крові. Для

прийняття рішення про початок лікування дітей див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування».

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини, інтерферонів альфа або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).
- Аутоімунний гепатит.
- Тяжка печінкова недостатність або декомпенсований цироз печінки.
- Наявність в анамнезі тяжкої хвороби серця, у тому числі нестабільної або неконтрольованої хвороби серця протягом попередніх 6 місяців (див. розділ «Особливості застосування»).
- Цироз із сумою балів  $\geq 6$  за шкалою Чайлда-П'ю у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ – ВГС, окрім випадків, коли підвищення даного показника пов'язане з непрямою гіпербілірубінемією внаслідок прийому таких препаратів, як атазанавір та індинавір.
- Комбінація з телбівудином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Новонароджені та діти віком до 3 років, оскільки препарат містить як допоміжну речовину спирт бензиловий (див. розділ «Особливості застосування»).
- Діти з наявними тяжкими психічними розладами, особливо тяжкою депресією, суїцидальним настроєм і суїцидальними спробами або наявністю таких розладів в анамнезі.

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

Дослідження взаємодії проводилися лише в дорослих.

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

У тому самому дослідженні відзначалося збільшення AUC теofilіну (маркера активності цитохрому P450 1A2) на 25%, що свідчить про те, що Пегасіс® є інгібітором активності цитохрому P450 1A2. При супутньому застосуванні теofilіну та препарату Пегасіс® слід контролювати концентрацію теofilіну у сироватці крові та належним чином коригувати дозу цього препарату. Взаємодія між теofilіном та препаратом Пегасіс® досягає максимального рівня, вірогідно, через більше ніж 4 тижні застосування препарату Пегасіс®.

*Пацієнти, інфіковані лише вірусом гепатиту С або вірусом гепатиту В.* У дослідженні фармакокінетики у 24 пацієнтів з ВГС, які супутньо застосовували метадон у підтримуючих дозах (середня – 95 мг; інтервал доз, 30 – 150 мг), лікування препаратом Пегасіс® у дозуванні 180 мкг підшкірно один раз на тиждень протягом 4 тижнів призводило до зростання середніх рівнів метадону на 10% – 15% порівняно з вихідним значенням. Клінічна значущість цих даних невідома; однак за пацієнтами слід спостерігати щодо симптомів токсичного впливу метадону. Особливо слід розглянути ризик подовження інтервалу QTc у пацієнтів, які приймають метадон у високих дозах.

Рибавірин, інгібуючи інозин-монофосфат-дегідрогеназу, впливати на у метаболізм азатіоприну; це призводить до кумуляції 6-метилтіоінозин 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 стосовно ознак мієлотоксичності і у разі їх виникнення припинити застосування цих препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати піддосліджень фармакокінетики в рамках основних досліджень фази III не свідчили про фармакокінетичну взаємодію між ламівудином та препаратом Пегасіс® у пацієнтів з ВГВ або між препаратом Пегасіс® та рибавірином у пацієнтів з ВГС.

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 було встановлено, що така комбінація асоційована з підвищеним ризиком розвитку периферичної нейропатії у пацієнтів з ВГВ. Механізм цього явища невідомий; тому супутнє застосування телбівудину та інших інтерферонів (пегільованих чи стандартних) також може супроводжуватися підвищеним ризиком. Більше того, користь від застосування телбівудину з інтерфероном альфа (пегільованим або стандартним) на сьогодні не встановлена. Тому комбінація препарату Пегасис® з телбівудином протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

**Коінфекція ВІЛ – ВГС.** Не відзначалося виражених ознак міжлікарської взаємодії у 47 пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ – ВГС, які завершили 12-тижневе піддослідження 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 плазмову експозицію рибавірину.

Не рекомендується супутнє застосування рибавірину та диданозину. Експозиції диданозину або його активного метаболіту (дидеооксиденозин-5'-трифосфату) *in vitro* зростали при супутньому застосуванні диданозину з рибавірином. На фоні прийому рибавірину відзначено випадки летальної печінкової недостатності, а також периферичної нейропатії, панкреатиту та симптоматичної гіперлактатемії/лактоацидозу.

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 (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути альтернативу зидовудину у складі комбінованої антиретровірусної терапії, якщо вона вже встановлена. Це особливо важливо для пацієнтів із наявністю в анамнезі спричиненої зидовудином анемії.

### **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. Якщо симптоми психічних розладів зберігаються або погіршуються або 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 наявними тяжкими психічними розладами (див. розділ «Протипоказання»), або з такими розладами в анамнезі.

**Пацієнти, які вживають/зловживають психоактивними речовинами.** При лікуванні інтерферонами альфа у пацієнтів, інфікованих ВГС і які одночасно мають розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами (алкоголь, канабіс тощо), існує підвищений ризик розвитку психічних розладів або загострення вже існуючих психічних розладів. Якщо приймається рішення про призначення інтерферонів альфа, перед початком лікування слід ретельно оцінити та відповідним чином контролювати наявність супутніх психічних розладів і потенційне вживання інших речовин. При необхідності слід розглянути питання про міждисциплінарний підхід, включаючи залучення психіатра або нарколога для обстеження, лікування і нагляду за пацієнтами. За такими пацієнтами слід вести ретельний нагляд у ході

лікування і після його завершення. Рекомендується раннє втручання при повторному виникненні або розвитку психічних розладів і вживанні психоактивних речовин.

*Ріст і розвиток (діти).* В ході терапії препаратом Пегасіс<sup>®</sup>, який застосовують як монотерапію або у комбінації з рибавірином, що триває до 48 тижнів, у пацієнтів віком від 3 до 17 років часто спостерігаються втрата маси тіла і пригнічення росту (див. розділ «Побічні реакції»).

Очікувану користь від лікування слід ретельно оцінювати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням даних щодо безпеки для дітей і підлітків, отриманих у клінічних дослідженнях (див. розділ «Побічні реакції»).

Важливо враховувати, що лікування препаратом Пегасіс<sup>®</sup>, який застосовують як монотерапію або у комбінації з рибавірином, індукує пригнічення росту впродовж лікування; зворотність цього явища не визначена.

Ризик пригнічення росту слід оцінювати з урахуванням особливостей захворювання у дитини, таких як підтвержене прогресування захворювання (зокрема фіброз), супутні захворювання, які можуть негативно впливати на прогресування захворювання (такі як коінфекція ВІЛ), а також прогностичні фактори відповіді (у разі ВГВ-інфекції – переважно генотип ВГВ та рівні АЛТ; у разі ВГС-інфекції – переважно генотип ВГС та рівні РНК ВГС).

Якщо це можливо, дитину слід лікувати після пубертатного стрибка росту для мінімізації ризику пригнічення росту. Немає даних щодо тривалого впливу на статеве дозрівання.

З метою покращення відстежування біологічних лікарських засобів торговельна назва та номер серії застосованого препарату має бути чітко задокументована (або зазначена) у медичних документах пацієнта.

*Лабораторні показники до і під час лікування*

До початку лікування препаратом Пегасіс<sup>®</sup> хворим рекомендується зробити стандартні загальні клінічні і біохімічні аналізи крові.

Пегасіс<sup>®</sup> можна призначати при таких лабораторних показниках: кількість тромбоцитів  $\geq 90\,000$  клітин/ $\text{мм}^3$ , абсолютне число нейтрофілів  $\geq 1500$  клітин/ $\text{мм}^3$ , та належному контролі функції щитовидної залози (ТТГ та Т4).

Гематологічний аналіз слід повторити після 2-го та 4-го тижнів, біохімічний аналіз слід провести через 4 тижні. Додаткові аналізи потрібно проводити періодично впродовж лікування (у т.ч. моніторинг глюкози).

У клінічних дослідженнях застосування препарату Пегасіс<sup>®</sup> супроводжувалось зниженням як загального числа лейкоцитів, так і абсолютного числа нейтрофілів (АЧН), зазвичай в перші 2 тижні терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Прогресуюче зниження АЧН через 8 тижнів терапії зустрічалось нечасто. Зменшення АЧН було оборотним після зменшення дози або відміни препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), 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<sup>®</sup> спостерігалось зменшення числа тромбоцитів, яке протягом періоду спостереження після лікування поверталось до початкового рівня (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках може бути потрібна зміна дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

В клінічних дослідженнях при комбінованому лікуванні препаратом Пегасіс<sup>®</sup> і рибавірином виникнення анемії (гемоглобін  $\leq 10$  г/дл) спостерігалось у 15 % пацієнтів з хронічним гепатитом С. Частота виникнення анемії залежить від тривалості курсу терапії і дози рибавірину (див. розділ «Побічні реакції»). У жінок ризик розвитку анемії вищий.

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні препарату Пегасіс<sup>®</sup> у комбінації з іншими потенційно мієлотоксичними препаратами.

У публікаціях описано виникнення панцитопенії (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія) і пригнічення кісткового мозку протягом 3 – 7 тижнів після застосування пегінтерферону з рибавірином та супутнього застосування азатіоприну. Вказані прояви мієлотоксичності були оборотними протягом 4 – 6 тижнів після відміни противірусної терапії ВГС і супутньо призначеного азатіоприну і не повторювалися після продовження лікування окремо кожним із препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування препарату Пегасіс<sup>®</sup> у комбінації з рибавірином пацієнтам з хронічним

гепатитом С, у яких попереднє лікування було невдалим, недостатньо досліджене щодо випадків припинення попереднього курсу лікування через небажані явища з боку крові. Лікарям, які призначають лікування таким хворим, слід ретельно зважити користь та ризики, пов'язані з повторною терапією.

*Ендокринна система.* При застосуванні інтерферонів альфа, в тому числі препарату Пегасис<sup>®</sup>, спостерігалися порушення функції щитоподібної залози або погіршення перебігу наявних захворювань щитоподібної залози. Перед початком лікування препаратом Пегасис<sup>®</sup> слід визначити рівні ТТГ і Т4. Лікування препаратом Пегасис<sup>®</sup> можна починати або продовжити, якщо рівень ТТГ підтримується в межах нормальних значень медикаментозно. При виникненні клінічних симптомів можливої дисфункції щитоподібної залози необхідно визначити ТТГ під час лікування (див. розділ «Побічні реакції»). При застосуванні препарату Пегасис<sup>®</sup> спостерігалися гіпо- і гіперглікемія, розвиток цукрового діабету. Пацієнтам з порушеннями, що не можуть ефективно контролюватися медикаментозно, Пегасис<sup>®</sup> застосовувати не слід ні окремо, ні у поєднанні з рибавірином. У разі розвитку таких станів під час лікування та неможливості контролювати їх медикаментозно застосування препарату Пегасис<sup>®</sup> та препарату Пегасис<sup>®</sup>/рибавіріну 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 Пегасис<sup>®</sup>. Пацієнтам із серцево-судинною патологією перед початком терапії рекомендується проводити електрокардіологічний контроль. У разі 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Функції печінки.* При розвитку печінкової недостатності Пегасис<sup>®</sup> слід відмінити. Збільшення активності АЛТ порівняно з початковим значенням спостерігалось під час терапії препаратом Пегасис<sup>®</sup>, у т.ч. пацієнтів з вірусологічною відповіддю. При прогресуючому або клінічно значимому збільшенні активності АЛТ, незважаючи на зменшення дози, або якщо це збільшення супроводжується підвищенням рівня прямого білірубіну, 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<sup>®</sup> у пацієнтів з ХГВ супроводжувалося легкими змінами лабораторних показників без ознак декомпенсації функції печінки. У половині випадків раптового підвищення активності АЛТ, що в 10 разів перевищувало межу норми, дозу препарату Пегасис<sup>®</sup> було зменшено, або терапію було тимчасово відмінено до нормалізації показника, тоді як у другій половині 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 описано утворення аутоантитіл і виникнення аутоімунних захворювань. До групи підвищеного ризику належать пацієнти зі схильністю до розвитку аутоімунних захворювань. Пацієнти із симптомами, які схожі на симптоми аутоімунних захворювань, повинні проходити ретельне обстеження і повторну оцінку співвідношення користі і ризику щодо продовження лікування інтерфероном (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримують лікування інтерфероном, повідомлялося про випадки синдрому Фогта–Коянагі–Харада (Vogt–Koyanagi–Harada, (VKH) – увеамеінгеальний синдром). VKH – синдром – гранулематозне запальне захворювання, яке вражає очі, органи слуху, оболонки головного мозку і шкіру. При підозрі на VKH – синдром протівірусне лікування слід відмінити і розглянути питання про призначення кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

*Лихоманка та інфекції.* Хоча підвищення температури може бути обумовлене грипоподібним синдромом, що часто відзначається на фоні інтерферонотерапії, необхідно виключати інші

причини лихоманки (зокрема серйозні бактеріальні, вірусні і грибові інфекції), особливо у хворих з нейтропенією. При лікуванні інтерферонами альфа, у тому числі препаратом Пегасис<sup>®</sup>, описані інфекційні захворювання (бактеріальні, вірусні, грибові). При виникненні тяжких інфекційних ускладнень слід відмінити лікування препаратом Пегасис<sup>®</sup> та призначити відповідну терапію.

*Офтальмологічні зміни.* В ході лікування препаратом Пегасис<sup>®</sup> зрідка відзначалась ретинопатія, включаючи крововилив у сітківку, «ватні» ексудати, набряк диска зорового нерва, невротію зорового нерва і обструкцію артерій чи вен сітківки, які можуть призвести до втрати зору. Всім хворим перед призначенням терапії необхідно провести офтальмологічне обстеження для виявлення патології очного дна. При появі скарг на погіршення гостроти або втрату зору слід негайно провести офтальмологічне обстеження. Хворим (дорослим та дітям) із супутніми захворюваннями органа зору (наприклад діабетичною або гіпертонічною ретинопатією) необхідно проводити додаткові огляди під час терапії препаратом Пегасис<sup>®</sup>. Лікування препаратом Пегасис<sup>®</sup> необхідно відмінити при виникненні або загостренні офтальмологічних розладів.

*Зміни з боку органів дихання.* Під час терапії препаратом Пегасис<sup>®</sup> описано легеневу симптоматику, включаючи задишку, легеневі інфільтрати, пневмонію і пневмоніт. При наявності персистуючих (стійких) легневих інфільтратів або 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<sup>®</sup> варто призначати з обережністю, а при появі або загостренні захворювання слід розглянути питання про припинення терапії.

*Трансплантація.* Безпека та ефективність застосування комбінованої схеми Пегасис<sup>®</sup> плюс рибавірин не встановлені для пацієнтів з трансплантацією печінки та інших органів. При застосуванні препарату Пегасис<sup>®</sup> як монотерапії чи в комбінації з рибавірином повідомлялося про випадки відторгнення трансплантата печінки і нирок.

*Коінфекція ВІЛ – ВГС:* Перед початком лікування слід уважно ознайомитися з інструкціями для медичного застосування антиретровірусних препаратів, які пацієнт буде приймати разом з препаратами для терапії ХГС, для розуміння і корекції токсичних ефектів кожного з препаратів, і можливості усунення токсичної дії препарату Пегасис<sup>®</sup>, який застосовують як монотерапію чи у комбінації з рибавірином. У пацієнтів, які одночасно отримували ставудин та інтерферон з чи без рибавірину, частота виникнення панкреатиту і/або лактоацидозу становила 3% (12/398). Пацієнти з коінфекцією ВІЛ – ВГС, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), можуть належати до групи ризику лактоацидозу. Тому необхідно дотримуватися обережності при додаванні препарату Пегасис<sup>®</sup> і рибавірину до ВААРТ (див. інструкцію для медичного застосування рибавірину).

У пацієнтів з ко-інфекцією і вираженим цирозом, які отримують ВААРТ, при комбінованій терапії рибавірином та інтерферонами, включаючи Пегасис<sup>®</sup>, підвищений ризик розвитку печінкової недостатності і, можливо, летального наслідку. Початкові показники, які можуть бути пов'язані з печінковою недостатністю у пацієнтів з коінфекцією і цирозом, включають: підвищений сироватковий білірубін, знижений рівень гемоглобіну, підвищену лужну фосфатазу або знижений рівень тромбоцитів і лікування диданозином (ddI).

Одночасне застосування рибавірину і зидовудину не рекомендоване через підвищений ризик виникнення анемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідний ретельний моніторинг щодо симптомів печінкової декомпенсації (включаючи асцит, енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, порушення синтетичної функції печінки; показник за шкалою Чайлда – П'ю  $\geq 7$ ) у пацієнтів з коінфекцією під час лікування. Показник за шкалою Чайлда – 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 Пегасис<sup>®</sup> слід негайно відмінити.

Недостатньо даних з ефективності і безпеки застосування препарату Пегасис<sup>®</sup> пацієнтів з



коінфекцією ВІЛ – ВГС з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. Слід виявляти обережність при призначенні препарату Пегасис® пацієнтам з низьким рівнем CD4+ лімфоцитів. *Стоматологічні зміни.* У пацієнтів, які отримують комбіновану терапію препаратом Пегасис® і рибавірином, спостерігалася патологія зубів і пародонту, яка може призвести до втрати зубів. Окрім цього, тривалий курс лікування препаратом Пегасис® і рибавірином може спричинити сухість порожнини рота, що руйнівним чином діє на зуби і слизову оболонку ротової порожнини. Пацієнтам слід ретельно чистити зуби двічі на день та регулярно проходити обстеження у стоматолога. У деяких пацієнтів може виникати блювання, після якого рекомендується ретельно полоскати рот.

*Застосування пегінтерферону як тривалої підтримуючої монотерапії (за незареєстрованими показаннями)*

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

*Допоміжні речовини*

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.* Надходження препарату у навколишнє 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*

Належних даних щодо застосування пегінтерферону альфа-2а у 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. Пегасис® слід застосовувати в період вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує можливий ризик для плода.

*Годування груддю*

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

*Фертильність*

Немає даних щодо впливу пегінтерферону альфа-2а на фертильність у жінок. У самок тварин спостерігалася 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 Пегасис® у комбінації з рибавірином або партнеркам чоловіків, які застосовують таку комбінацію препаратів. Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції протягом періоду лікування та ще 4 місяці після його завершення. 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.***

Пегасис® виявляє слабкий або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами. При виникненні запаморочення, сонливості, сплутаності

свідомості і слабкості слід утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Попередньо наповнений шприц з розчином для ін'єкції призначений тільки для разового використання. Перед застосуванням розчин слід перевіряти візуально на наявність часток та зміну кольору.*

*При лікуванні в домашніх умовах пацієнтів слід проінформувати про порядок утилізації та заборону повторного використання одноразових шприців та голки.*

Лікування препаратом Пегасис® слід проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з хронічним гепатитом В і С.

У разі застосування препарату Пегасис® у комбінації з іншими лікарськими засобами також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування останніх.

Монотерапія гепатиту С препаратом Пегасис® показана лише у разі наявності протипоказань до застосування інших лікарських засобів.

### Дози та тривалість лікування

#### Хронічний гепатит В (ХГВ) у дорослих пацієнтів

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

#### Хронічний гепатит С (ХГС)

##### Дорослі пацієнти, які раніше не отримували лікування

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

Дози рибавірину, що застосовуються у комбінації з препаратом Пегасис®, наведено у таблиці 1. Застосовувати рибавірин рекомендовано під час їди.

##### Тривалість комбінованої терапії препаратом Пегасис® і рибавірином

Тривалість комбінованої терапії ХГС залежить від генотипу вірусу.

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

Тривалість терапії 24 тижні можна розглядати для пацієнтів:

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

Однак у цілому тривалість лікування 24 тижні може асоціюватися з високим ризиком рецидиву у порівнянні з тривалістю лікування 48 тижнів. При вирішенні питання про тривалість лікування необхідно враховувати переносимість комбінованої терапії пацієнтом та додаткові прогностичні фактори, зокрема ступінь фіброзу. Зі ще більшою обережністю слід скорочувати тривалість терапії для 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 обмежені дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді. У пацієнтів з 2 та 3 генотипом, у яких через 4 тижні терапії виявляється РНК ВГС незалежно від початкового рівня вірусного навантаження, тривалість лікування має становити 24 тижні. Можливе скорочення терапії до 16 тижнів для окремих 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 вірогідність відповіді на лікування може бути меншою, а ризик рецидиву більшим, ніж у разі 24-тижневої терапії. У таких пацієнтів переносимість комбінованої терапії і наявність додаткових клінічних чи прогностичних факторів, таких як ступінь фіброзу, повинні бути враховані при вирішенні питання про зміну стандартної 24-тижневої тривалості лікування. Зі ще більшою обережністю слід скорочувати тривалість терапії

для 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 обмежені дані свідчать, що скорочення тривалості терапії може дуже негативно вплинути на стійкість вірусологічної відповіді (див. таблицю 1).

Наявні дані стосовно пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 5 і 6, обмежені; тому рекомендується комбінована терапія препаратом Пегасіс® і рибавірином (1000 – 1200 мг/добу) протягом 48 тижнів.

Таблиця 1.

Рекомендовані дози при комбінованій терапії дорослих пацієнтів із хронічним гепатитом С

Генотип	Доза препарату Пегасіс®	Добова доза рибавірину	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 або 4 без ШВВ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 тижнів
Генотип 2 або 3 без ШВВ**	180 мкг	800 мг	24 тижні
Генотип 2 або 3, низьке вірусне навантаження зі ШВВ**	180 мкг	800 мг <sup>a</sup>	16 тижнів <sup>a</sup> чи 24 тижні
Генотип 2 або 3, високе вірусне навантаження зі ШВВ**	180 мкг	800 мг	24 тижні

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

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

Низьке вірусне навантаження – ≤800 000 МО/мл.

Високе вірусне навантаження – >800 000 МО/мл.

<sup>a</sup> При скороченні тривалості лікування до 16 тижнів, на сьогодні невідомо, чи забезпечує вища доза рибавірину (наприклад 1000 – 1200 мг/добу залежно від маси тіла) більшу частоту стійкої вірусологічної відповіді, ніж доза 800 мг/добу.

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.

Дорослі пацієнти, які раніше отримували лікування

Рекомендована доза препарату Пегасіс® в комбінації з рибавірином становить 180 мкг підшкірно 1 раз на тиждень. Доза рибавірину становить 1000 мг/добу при масі тіла <75 кг і 1200 мг/добу при масі тіла ≥75 кг, незалежно від генотипу. При виявленні вірусу на 12 тижні лікування терапію слід припинити. Рекомендована загальна тривалість лікування становить 48 тижнів. При вирішенні питання про лікування пацієнтів, інфікованих вірусом генотипу 1, які не відповіли на попереднє лікування пегінтерфероном і рибавірином, рекомендована загальна тривалість терапії має становити 72 тижні.

Ко-інфекція ВІЛ – ВГС у дорослих пацієнтів

Рекомендована доза препарату Пегасіс® становить 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно як

монотерапія або в комбінації з рибавірином протягом 48 тижнів. Доза рибавіріну у пацієнтів з генотипом 1 становить 1000 мг/добу при масі тіла <75 кг і 1200 мг/добу при масі тіла ≥75 кг. Доза рибавіріну у пацієнтів, інфікованих іншими генотипами, крім генотипу 1, становить 800 мг/добу. Курс лікування тривалістю менше 48 тижнів належним чином не вивчався.

*Тривалість лікування препаратом Пегасис® у комбінації з іншими лікарськими засобами*

Дивись інструкцію для медичного застосування на лікарські засоби, які застосовують у комбінації з препаратом Пегасис®.

*Прогнозованість ефективності лікування препаратом Пегасис® і рибавірином як двокомпонентної терапії у раніше не лікованих пацієнтів*

Рання вірусологічна відповідь на 12-му тижні терапії (встановлена як зниження вірусного навантаження на 2 log або коли рівні РНК вірусного гепатиту С не визначаються) може служити предиктором стійкої вірусологічної відповіді (див. таблицю 2).

Таблиця 2.

Прогностичні значення вірусологічної відповіді на 12-му тижні комбінованої терапії дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом С препаратом Пегасис® у рекомендованому режимі дозування

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

Негативне прогностичне значення стійкої відповіді у пацієнтів, які застосовували Пегасис® як монотерапію, становило 98%.

Подібне негативне прогностичне значення відмічалось у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ – ВГС, які застосовували Пегасис® 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 при застосуванні двокомпонентної терапії препаратом Пегасис® і рибавірином у пацієнтів, які раніше отримували лікування*

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

*Корекція дози для дорослих пацієнтів з огляду на побічні реакції*

*Загальні.* Якщо корекція дози потрібна через побічні клінічні і/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 «Побічна дія»).

*Гематологічні (див. також таблицю 3).* Дорослим пацієнтам зменшення дози рекомендовано, якщо абсолютне число нейтрофілів (АЧН) становить від 500 до < 750 клітин/мм<sup>3</sup>. Хворим з АЧН < 500 клітин/мм<sup>3</sup> лікування варто перервати, поки цей показник не перевищить 1000 клітин/мм<sup>3</sup>. Застосування препарату Пегасис® варто відновити у дозі 90 мкг, контролюючи число нейтрофілів.

Зменшення дози до 90 мкг рекомендується, якщо число тромбоцитів становить від 25 000 до < 50 000 клітин/мм<sup>3</sup>. При зниженні числа тромбоцитів менше 25 000 клітин/мм<sup>3</sup> рекомендується припинити лікування препаратом.

Рекомендації щодо лікування анемії, яка виникла під час терапії у дорослих

1) Рекомендується зменшити дозу рибавіріну до 600 мг/добу (200 мг вранці і 400 мг ввечері) в будь-якому з нижченаведених випадків:

- гемоглобін знижується до рівня менше 10 г/дл, але залишається  $\geq 8,5$  г/дл у пацієнтів без значної серцево-судинної патології;
- гемоглобін знижується на 2 г/дл або більше протягом будь-яких 4 тижнів терапії у пацієнтів зі стабільним серцево-судинним захворюванням.

Повертатися до початкової дози не рекомендується.

2) Прийом рибавіріну необхідно припинити в будь-якому з нижче наведених випадків:

- гемоглобін знижується до рівня менше 8,5 г/дл у пацієнтів без значної серцево-судинної патології;
- рівень гемоглобіну залишається менше 12 г/дл через 4 тижні незважаючи на зменшення дози у пацієнтів зі стабільним серцево-судинним захворюванням.

Після нормалізації рівня гемоглобіну можливе поновлення прийому рибавіріну у дозі 600 мг/добу з подальшим підвищенням до 800 мг/добу на розсуд лікаря. Повертатися до початкової дози не рекомендується.

При непереносимості рибавіріну слід продовжити монотерапію препаратом Пегасис®.

Таблиця 3.

Корекція дози при виникненні побічних реакцій у дорослих пацієнтів (додаткову інформацію див. вище у тексті)

	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			від 500 до < 750 клітин/мм <sup>3</sup>	< 500 клітин/мм <sup>3</sup>	
Число тромбоцитів			від 25 000 до < 50 000 клітин/мм <sup>3</sup>		<25 000 клітин/мм <sup>3</sup>
Гемоглобін (серцево-судинні хвороби відсутні)	< 10 г/дл та $\geq 8,5$ г/дл	<8,5 г/дл			
Гемоглобін (стабільний перебіг серцево-судинної хвороби)	Зниження на $\geq 2$ г/дл протягом будь-яких 4 тижнів	<12 г/дл незважаючи на 4 тижні застосування зменшеної дози			

*Порушення функції печінки.* У хворих на хронічний гепатит С відзначаються часті коливання порушень функціональних печінкових проб. Під час терапії препаратом Пегасис® спостерігається підвищення активності АЛТ вище показника до лікування, у тому числі 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 (перевищує верхню межу норми у  $\geq 10$  разів або перевищує початковий рівень у  $\geq 2$  рази у пацієнтів з початковим рівнем активності АЛТ в 10 разів вищим 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

Пегасіс® потрібно спочатку зменшити до 135 мкг. Якщо активність АЛТ продовжує збільшуватися незважаючи на зниження дози або супроводжується підвищенням концентрації білірубіну або ознаками печінкової декомпенсації, препарат варто відмінити (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з хронічним гепатитом В можливе транзиторне підвищення рівня АЛТ, що іноді перевищує верхню межу норми у 10 разів і може свідчити про імунний кліренс. Лікування зазвичай не слід починати, якщо активність АЛТ перевищує верхню межу норми більше ніж у 10 разів. При продовженні терапії необхідний частіший контроль функції печінки під час підвищення рівня АЛТ. При зниженні дози або тимчасовій відміні препарату Пегасіс® терапію можна продовжувати або відновити після нормалізації активності АЛТ (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Особливі групи хворих

**Літній вік.** У хворих літнього віку корекція рекомендованої дози 180 мкг один раз на тиждень не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

**Ниркова недостатність.** Дорослим пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна. Дорослим пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня або з термінальною стадією ниркової недостатності рекомендується знижена доза 135 мкг один раз на тиждень (див. розділ «Фармакокінетика»). Незалежно від початкової дози або ступеня тяжкості ниркової недостатності за станом таких пацієнтів необхідно ретельно спостерігати і знижувати дозу у разі виникнення побічних реакцій.

**Печінкова недостатність.** Застосування препарату Пегасіс® хворим з компенсованим цирозом печінки (клас А за Чайлдом – П'ю) є ефективним та безпечним. У хворих з декомпенованим цирозом печінки (клас В/С за Чайлдом – П'ю або кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу) застосування препарату Пегасіс® не оцінювалось (див. розділ «Протипоказання»). За шкалою Чайлда – П'ю пацієнтів поділяють на класи А, В та С, або групи легких, помірних та важких порушень, що становить 5 – 6, 7 – 9 та 10 – 15 балам відповідно.

#### Модифікована оцінка

Показник	Ступінь порушення	Бал
Енцефалопатія	Відсутня	1
	Ступінь 1-2	2
	Ступінь 3-4*	3
Асцит	Відсутній	1
	Слабкий	2
	Помірний	3
Білірубін сироватки (мг/дл)  (в одиницях СІ = мкмоль/л)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Альбумін сироватки (г/дл)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

\*Градація за Треєм, Бернсом та Сандерсом (Trey, Burns and Saunders 1966)

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

Дітям рекомендується застосовувати препарат Пегасіс® у попередньо наповнених шприцах. Пацієнтам, лікування яких розпочато до дати їхнього 18-ліття, слід застосовувати дитячу дозу до завершення лікування.

Дози препарату Пегасіс® для застосування дітям залежать від площі поверхні тіла (ППТ).

Для розрахунку площі поверхні тіла рекомендується застосовувати рівняння Мостеллера:

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

Рекомендована тривалість лікування для пацієнтів з ХГВ становить 48 тижнів.

До призначення терапії ХГВ має бути задокументований постійно підвищений рівень АЛТ в сироватці крові. Частота позитивної відповіді на лікування була нижчою у пацієнтів з нормальним або мінімально підвищеним початковим рівнем АЛТ.

Тривалість лікування препаратом Пегасіс® у комбінації з рибавірином у 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 отримано стійку вірусологічну відповідь при продовженні лікування.

Рекомендовані дози препарату Пегасіс® для дітей та підлітків віком від 3 до 17 років з ХГВ, які мають площу поверхні тіла (ППТ) більше ніж 0,54 м<sup>2</sup>, а також для дітей та підлітків віком від 5 до 17 років з ХГС, які мають ППТ більше ніж 0,71 м<sup>2</sup>, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4.

Рекомендації щодо дозування препарату Пегасіс® для дітей віком з хронічним гепатитом В та хронічним гепатитом С.

Площа поверхні тіла (м <sup>2</sup> )		Тижнева доза (мкг)
ХГС	ХГВ	
0,71–0,74	0,54–0,74	65
0,75–1,08		90
1,09–1,51		135
>1,51		180

У дітей залежно від проявів токсичності існує 3 рівні модифікації дози до призупинення або відміни лікування (див. таблицю 5).

Таблиця 5.

Рекомендації щодо корекції дози препарату Пегасіс® для дітей з хронічним гепатитом В або хронічним гепатитом С

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

Рекомендації щодо корекції дози препарату Пегасис® у разі проявів токсичності у дітей з ХГВ або ХГС наведені в таблиці 6.

Таблиця 6.

Рекомендації щодо корекції дози через токсичні явища у дітей з хронічним гепатитом В або хронічним гепатитом С

Токсичні явища	Корекція дози препарату Пегасис®
Нейтропенія	Від 500 до < 750 клітин/мм <sup>3</sup> : негайна корекція 1-го рівня (1-й рівень зниження). Від 250 до < 500 клітин/мм <sup>3</sup> : призупинення застосування препарату до моменту досягнення кількості нейтрофілів > 1000 клітин/мм <sup>3</sup> , після цього відновлення застосування препарату з корекцією 2-го рівня (2-й рівень зниження) та моніторинг показника. < 250 клітин/мм <sup>3</sup> (або фебрильна нейтропенія): припинити лікування.
Тромбоцитопенія	Кількість тромбоцитів від 25 000 до < 50 000 клітин/мм <sup>3</sup> : корекція 2-го рівня (2-й рівень зниження). Кількість тромбоцитів < 25 000 клітин/мм <sup>3</sup> : припинити лікування.
Підвищення рівня АЛТ	Стійке або подальше підвищення $\geq 5$ але < 10 верхньої межі норми (ВМН), зниження дози з корекцією 1-го рівня (1-й рівень зниження) і щотижневий моніторинг рівня АЛТ з метою підтвердження того, що рівень АЛТ стабілізувався або знижується. У разі стійких значень АЛТ $\geq 10$ ВМН лікування слід припинити.

*Корекція дози у дітей у разі двокомпонентної терапії препаратом Пегасис® та рибавірином*

Дітям і підліткам віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С рекомендована доза рибавіріну розраховується залежно від маси тіла, при цьому цільова доза становить 15 мг/кг на добу, розділена на 2 прийоми. Дітям і підліткам з масою тіла 23 кг або вище схема дозування із застосуванням рибавіріну в дозі 200 мг у таблетках зазначена у таблиці 7. Пацієнтам і медичним працівникам не слід розламувати таблетки рибавіріну дозуванням по 200 мг.

Таблиця 7.

Рекомендації щодо дозування рибавіріну для дітей віком від 5 до 17 років з хронічним гепатитом С.

Маса тіла, кг (фунтах)	Добова доза рибавіріну (приблизно 15 мг/кг/добу)	Кількість таблеток рибавіріну
23 – 33 (51 – 73)	400 мг/добу	1 таблетка по 200 мг до 12:00 1 таблетка по 200 мг після 12:00
34 – 46 (75 – 101)	600 мг/добу	1 таблетка по 200 мг до 12:00 2 таблетки 200 мг після 12:00
47 – 59 (103 – 131)	800 мг/добу	2 таблетки 200 мг до 12:00 2 таблетки 200 мг після 12:00
60 – 74 (132 – 163)	1000 мг/добу	2 таблетки 200 мг до 12:00 3 таблетки 200 мг після 12:00
$\geq 75$ (>165)	1200 мг/добу	3 таблетки 200 мг до 12:00 3 таблетки 200 мг після 12:00



Важливо пам'ятати, що рибавірин ніколи не можна застосовувати у режимі монотерапії. Якщо не вказано інакше, при виникненні токсичних явищ слід дотримуватися рекомендацій, наведених для дорослих.

Дітям при виникненні токсичних явищ, асоційованих із застосуванням рибавірину, таких як анемія, яка розвинулася на тлі лікування, слід знижувати повну дозу рибавірину (див. таблицю 8).

Таблиця 8.

Рекомендації щодо корекції дози рибавірину для дітей з хронічним гепатитом С.

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

Існує обмежений досвід застосування препарату Пегасис® для лікування дітей з хронічним гепатитом С віком від 3 до 5 років та пацієнтів, у яких попередня терапія була неефективною. Немає даних щодо дітей з коінфекцією ВГС – ВІЛ або з порушеннями функцій нирок.

### Передозування.

Описані випадки передозування препарату Пегасис® при його застосуванні препаратом протягом двох днів поспіль (без дотримання тижневого інтервалу) і щоденному застосуванні протягом одного тижня (сумарна доза – 1260 мкг/тиждень). Будь-яких незвичайних, серйозних 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/тиждень. Ознаками токсичності, що обмежують подальше застосування в цих дозах, були втомлюваність, підвищення активності печінкових ферментів, нейтропенія і тромбоцитопенія, які можуть виникнути і при лікуванні звичайними інтерферонами.

### Побічні реакції.

#### *Хронічний гепатит В у дорослих*

У клінічних дослідженнях протягом 48-тижневого лікування і під час подальшого спостереження без лікування (24 тижні) профіль безпеки препарату Пегасис® при ХГВ був порівняним з таким при ХГС. Частота більшості побічних реакцій, за винятком гарячки, при ХГВ була значно меншою у пацієнтів, які отримували препарат Пегасис® як монотерапію, порівняно з такою при лікуванні ВГС. У 88 % пацієнтів, які отримували Пегасис®, були відмічені небажані явища у порівнянні з 53 % пацієнтів, які отримували ламівудин. Серйозні небажані явища були зареєстровані у 6 % та 4 % пацієнтів, відповідно протягом досліджень. У 5 % пацієнтів, які отримували Пегасис®, 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 передчасно, у кожній групі лікування був подібним до такого у загальній популяції.

#### *Хронічний гепатит С у дорослих*

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 С у пацієнтів, які не відповідали на попереднє лікування*

В цілому профіль безпеки препарату Пегасіс® у комбінації з рибавірином у пацієнтів, які не відповідали 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 відповідали на попередню терапію пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином, лабораторні відхилення або небажані явища призводили до відміни препарату Пегасіс® та рибавірину 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 або перехідним до цирозу станом 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 включали пацієнтів, яким було відмінено попереднє лікування (пегільованим інтерфероном альфа-2b/рибавірином) у зв'язку з гематологічною токсичністю.

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

#### *Хронічний гепатит С з коінфекцією ВІЛ – ВГС*

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

Терапія препаратом Пегасіс® асоціювалася зі 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 з кількістю CD4+ лімфоцитів менше 200 клітин/мкл обмежені.

#### *Побічні реакції при монотерапії препаратом Пегасіс® хронічного гепатиту В або хронічного гепатиту С у дорослих пацієнтів або при терапії препаратом Пегасіс® в комбінації з рибавірином хронічного гепатиту С у клінічних дослідженнях і в постмаркетинговий період*

Для опису частоти побічних реакцій, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях, використовують такі категорії: дуже поширені (≥1/10), поширені (≥ 1/100 і < 1/10), непоширені (≥1/1000 і < 1/100), рідко поширені (> 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), частота невідома. Частота спонтанних повідомлень про побічні ефекти під час постмаркетингового періоду є невідомою (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції подані в порядку зменшення їх серйозності.

*Інфекції та інвазії:* поширені – бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, 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:* непоширені – новоутворення печінки.

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

*З боку імунної системи:* непоширені – саркоїдоз, тиреоїдит; рідко поширені – анафілаксія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит; дуже рідко поширені – ідіопатична або тромботична тромбоцитопенічна пурпура; частота невідома – відторгнення трансплантата

печінки і нирок, хвороба Вогта – Коянагі – Харада.

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

*З боку обміну речовин, метаболізму:* дуже поширені – анорексія; непоширені – дегідратація.

*З боку психіки:* дуже поширені – депресія\*, тривожність, безсоння\*; поширені – агресивність, зміна настрою, емоційні розлади, знервованість, зниження лібідо; непоширені – суїцидальні думки, галюцинації; рідко поширені – суїцид, психічні розлади; частота невідома – манія, біполярні розлади, гоміцидальні ідеї.

*З боку нервової системи:* дуже поширені – головний біль, запаморочення\*, порушення концентрації уваги; поширені – синкопе, мігрень, порушення пам'яті, слабкість, гіпоестезія, гіперестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, нічні кошмари, сонливість; непоширені – периферична невропатія; рідко поширені – кома, судоми, параліч лицьового нерва; частота невідома – ішемія головного мозку.

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

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

*Кардіальні порушення:* поширені – тахікардія, периферичні набряки, серцебиття; рідко поширені – інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, стенокардія, аритмія, фібриляція передсердь, перикардит, суправентрикулярна тахікардія.

*Судинні порушення:* поширені – припливи крові; непоширені – гіпертензія; рідко поширені – крововилив в головний мозок, васкуліт; частота невідома – ішемія периферичних судин.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже поширені – задишка, кашель; поширені – задишка при фізичному навантаженні, носова кровотеча, назофарингіт, закладеність носових пазух, закладеність носа, риніт, біль в горлі; непоширені – стридор; рідко поширені – інтерстиціальна пневмонія (у т.ч. з летальним наслідком), емболія легеневої артерії; частота невідома – легенева артеріальна гіпертензія<sup>§</sup>.

*З боку травної системи:* дуже поширені – діарея\*, нудота\*, біль в животі\*; поширені – блювання, диспепсія, дисфагія, виразки з локалізацією в ротовій порожнині, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, метеоризм, сухість в роті; непоширені – шлунково-кишкова кровотеча; рідко поширені – пептична виразка, панкреатит; частота невідома – ішемічний коліт, пігментація язика.

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

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

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

*З боку сечовидільної системи:* рідко поширені – ниркова недостатність.

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:* поширені – імпотенція.

*Загальні розлади та зміни в місці введення:* дуже поширені – гіпертермія, озноб\*, біль\*, астенія, втомлюваність, реакції в місці ін'єкції\*, дратівливість\*, поширені – болі в грудній клітці, грипоподібний синдром, нездужання, летаргія, припливи, спрага.

*Дослідження:* поширені – зниження маси тіла.

*Травми та отруєння:* рідко поширені – передозування речовини.

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

§ Побічна реакція для інтерферонів як класу, див. нижче про легеневу артеріальну гіпертензію.

#### Опис окремих побічних реакцій

##### Легенева артеріальна гіпертензія

Про випадки легеневої артеріальної гіпертензії повідомлялося при застосуванні препаратів групи інтерферону альфа, зокрема, у пацієнтів з факторами ризику легеневої артеріальної гіпертензії (такими як портальна гіпертензія, інфекція ВІЛ, цироз). Про ці випадки повідомлялося в різні проміжки часу, загалом через кілька місяців після початку лікування інтерфероном альфа.

##### Лабораторні показники

Лікування препаратом Пегасис® супроводжувалося такими змінами лабораторних показників: підвищення рівня АЛТ, гіпербілірубінемія, електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія), гіпо- і гіперглікемія, гіпертригліцеридемія (див. розділ «Особливості застосування»). При монотерапії препаратом Пегасис® і при комбінованій терапії з рибавірином у 2% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АЛТ, що вимагало 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 (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). У 24% (216/887) 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% (41/887) пацієнтів – тяжка нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Антитіла до інтерферону.* У 1 – 5 % пацієнтів, які отримували препарат Пегасис®, відмічалось утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону. Як і при терапії іншими інтерферонами, нейтралізуючі антитіла до інтерферону частіше спостерігалися у пацієнтів з хронічним гепатитом В. Однак кореляція між появою антитіл і відсутністю відповіді на лікування не виявлена.

*Функція щитоподібної залози.* Лікування препаратом Пегасис® супроводжувалося клінічно суттєвими змінами лабораторних показників функції щитоподібної залози, що потребували медичного втручання (див. розділи «Особливості застосування»). Частота виникнення (4,9%) цих змін при терапії препаратом Пегасис®/рибавірином 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 та використанням факторів росту, а передчасна відміна терапії потребується рідко. Зниження абсолютного числа нейтрофілів нижче  $500 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалось у 13% і 11% пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Пегасис® і терапію препаратом Пегасис®/рибавірином відповідно. Зниження тромбоцитів нижче  $50\,000 \text{ клітин}/\text{мм}^3$  спостерігалось 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  $< 10 \text{ г}/\text{дл}$ ).

##### Діти

##### *Хронічний гепатит В*

У клінічному дослідженні (YV25718) за участю 111 дітей віком від 3 до 17 років, які отримували Пегасис® протягом 48 тижнів, профіль безпеки відповідав такому у дорослих з ХГВ та у дітей з ХГС.

У дослідженні YV25718 на 48-ому тижні лікування середні зміни від вихідного рівня вікових показників Z-scores росту та маси тіла становили  $-0,07$  та  $-0,21$  ( $n=108$  та  $n=106$  відповідно) у пацієнтів, які отримували Пегасис®, у порівнянні з  $-0,01$  та  $-0,08$  (кожна група по  $n=47$ ) у пацієнтів, які не отримували лікування. На 48-ому тижні лікування препаратом Пегасис® зниження показників росту або маси тіла у процентилях більше ніж на 15 процентилів відповідно до нормативних кривих росту виявлено у 6 % пацієнтів за показником росту та у 11 % – за показником маси тіла, тоді як в групі пацієнтів, які не отримували лікування, цей

показник становив 2 % пацієнтів щодо росту та 9 % щодо маси тіла. Дані тривалого спостереження за станом цих пацієнтів після завершення лікування відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Хронічний гепатит С*

У клінічному дослідженні, за участю 114 дітей віком від 5 до 17 років, які отримували Пегасис® у режимі монотерапії або Пегасис® у комбінації з рибавірином, корекція дози була потрібна приблизно для третини пацієнтів і найчастіше у зв'язку з нейтропенією та анемією. У цілому профіль безпеки у пацієнтів дитячого віку був порівняним з таким у дорослих. У ході дослідження найбільш поширеними побічними реакціями у дітей, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис® та рибавірином, були грипозоподібне захворювання (91 %), головний біль (64 %), розлади з боку шлунково-кишкового тракту (56 %), реакції у місці ін'єкцій (45 %). Повний перелік побічних реакцій, про які повідомлялося у даній групі пацієнтів (n = 55), вказані нижче. Комбінована терапія препаратом Пегасис® і рибавірином протягом 48 тижнів була припинена у 7 пацієнтів у зв'язку з проблемами безпеки (депресія, патологія за результатами психіатричного дослідження, транзиторна сліпота, ексудати сітківки очей, гіперглікемія, цукровий діабет I типу, анемія). Більшість побічних реакцій, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях, були легкого або помірного ступеня. Тяжкі побічні реакції спостерігалися у 2 пацієнтів, які отримували комбіноване лікування препаратом Пегасис® і рибавірин (гіперглікемія і холецистектомія).

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. В ході лікування спостерігалось зниження маси тіла та росту у процентилях відносно норми для відповідної популяції. Через 2 роки спостереження після завершення лікування у більшості пацієнтів спостерігалось повернення до початкової норми показників для маси тіла і росту (середній центиль для маси тіла становив 64 % до початку лікування і 60 % через 2 роки після лікування; середній центиль для росту становив 54 % до початку лікування і 56 % через 2 роки після лікування). У кінці лікування у 43 % пацієнтів спостерігалось зниження маси тіла на 15 процентилів або більше і у 25 % (13 із 53) пацієнтів – зниження росту на 15 процентилів або більше за нормативною кривою росту. Через 2 роки після лікування у 16 % (6 із 38) пацієнтів показники маси тіла залишилися на  $\geq 15$  % нижче їх початкових значень і в 11 % (4 із 38) пацієнтів показники росту залишилися на  $\geq 15$  процентилів нижче їх початкових значень.

55 % (21 із 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 більше ніж 15 процентилів від їх початкових значень, ці дані або повернулися до початково порівнюваних рівнів процентилів на 6-му році після лікування або було виявлено не пов'язаний із лікуванням причинний фактор. Обсяг доступних даних недостатній щоб робити висновок, що пригнічення росту внаслідок терапії препаратом Пегасис® є завжди оборотним.

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

*З боку крові та лімфатичної системи:* поширені – анемія.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* дуже поширені – зниження апетиту; поширені – гіперглікемія, цукровий діабет I типу.

*З боку психіки:* дуже поширені – безсоння; поширені – депресія, тривожність, галюцинації, патологічна поведінка, агресія, гнів, дефіцит уваги/гіперактивність.

*З боку нервової системи:* дуже поширені – головний біль; поширені – запаморочення, порушення уваги, мігрень.

*З боку органів зору:* поширені – мінуща 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.

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

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

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

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* дуже поширені – м'язовоскелетний біль; поширені – біль у спині, біль у кінцівках.

*З боку сечовидільної системи:* поширені – дизурія, нетримання сечі, розлади з боку сечовидільної системи.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* поширені – виділення з піхви.

*Загальні розлади та зміни в місці введення:* дуже поширені – грипоподібні розлади, реакції у місці ін'єкції, дратівливість, втома; поширені – гіпертермія, 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 навчанням.

#### *Лабораторні показники*

Зниження дози або відміна лікування можуть бути необхідні при зниженні рівня гемоглобіну, зменшенні числа нейтрофілів, тромбоцитів або підвищенні рівня АЛТ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У більшості випадків лабораторні показники, відхилення яких спостерігалися в ході клінічного дослідження, повернулися до початкового рівня незадовго після припинення лікування.

#### **Термін придатності.**

4 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

**Несумісність.** У зв'язку із відсутністю досліджень сумісності даний лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** По 135 мкг/0,5 мл або 180 мкг/0,5 мл в 1 попередньо наповненому шприці та 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

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

4303, Кайсераутст, Швейцарія

#### **Дата останнього перегляду.**

03.08.2018