

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ПЕГІНТРОН**  
**PEGINTRON**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** пегінтерферон альфа-2b;

**основні фізико-хімічні властивості:** білий або майже білий ліофілізований порошок без сторонніх включень; приготований розчин – прозорий безбарвний розчин без видимих часток;

**склад:** 1 флакон ПегІнтрону містить пегінтерферону альфа-2b у вигляді порошку в кількості, достатній для приготування при розчиненні вмісту флакона (розчинником, що додається), 0,7 мл розчину з концентрацією пегінтерферону альфа-2b 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл або 150 мкг/0,5 мл, відповідно;

1 шприц-ручка ПегІнтрону містить пегінтерферону альфа-2b у вигляді порошку в кількості, достатній для приготування при активації шприц-ручки 0,7 мл розчину для ін'єкцій з концентрацією пегінтерферону альфа-2b 50 мкг/0,5 мл, 80 мкг/0,5 мл, 100 мкг/0,5 мл, 120 мкг/0,5 мл або 150 мкг/0,5 мл відповідно;

**допоміжні речовини:** натрію фосфат двоосновний безводний, натрію фосфат одноосновний дигідрат, сахароза, полісорбат 80;

розчинник – вода для ін'єкцій – 0,7 мл.

**Форма випуску.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори, цитокіни та імуномодулятори; інтерферони.

Код АТС L03A B10.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* ПегІнтрон – це ковалентний кон'югат рекомбінантного інтерферону альфа-2b та монометоксиполіетиленгліколю. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b одержують із клону E.coli, що містить генно-інженерний плазмідний гібрид, який кодує інтерферон альфа-2b людських лейкоцитів. Дослідження *in vitro* і *in vivo* свідчать про те, що біологічна активність ПегІнтрону обумовлена інтерфероном альфа-2b. Клітинні ефекти інтерферонів обумовлені зв'язуванням зі специфічними рецепторами на поверхні клітин. Дослідження інших інтерферонів продемонстрували їх видоспецифічність. Зв'язуючись з клітинною оболонкою, інтерферон ініціює ланцюг внутрішньоклітинних реакцій, у тому числі й індукцію певних ферментів. Вважається, що цей процес, принаймні частково, опосередковує різні клітинні ефекти інтерферонів, включаючи пригнічення реплікації вірусу в інфікованих клітинах, інгібування проліферації клітин та імуномодулюючі властивості, такі як посилення фагоцитарної активності макрофагів та специфічної цитотоксичності лімфоцитів відносно клітин-мішеней. Будь-які чи всі ці ефекти можуть опосередковувати терапевтичну активність інтерферону. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b пригнічує також реплікацію вірусу *in vitro* та *in vivo*. Хоча точний механізм противірусної дії рекомбінантного інтерферону альфа-2b невідомий, проте вважається, що препарат змінює метаболізм клітин господаря. Це призводить до пригнічення реплікації вірусу; якщо вона все-таки відбувається, то віріони, що утворюються, не здатні вийти з клітини.

Фармакодинаміку ПегІнтрону в зростаючих дозах вивчали при одноразовому застосуванні у здорових добровольців шляхом реєстрації змін температури в порожнині рота, концентрацій ефекторних білків, таких як сироватковий неоптерин і 2'5'-олігоаденілатсинтетаза, а також числа лейкоцитів та нейтрофілів. У пацієнтів, що одержували ПегІнтрон, спостерігалось незначне дозозалежне підвищення температури тіла. Після одноразового введення ПегІнтрону в дозах від 0,25 до 2 мкг/кг/тиждень виявлено дозозалежне збільшення сироваткової концентрації неоптерину. Зниження числа нейтрофілів та лейкоцитів до кінця четвертого тижня корелювало з дозою ПегІнтрону.

*Фармакокінетика.* ПегІнтрон є добре вивченим пегільованим (тобто з'єднаним з поліетиленгліколем) похідним інтерферону альфа-2b і складається в основному з монопегільованих молекул. Період напіввиведення ПегІнтрону з плазми перевищує період напіввиведення непегільованого інтерферону альфа-2b. ПегІнтрон може депегільоватися з вивільненням інтерферону альфа-2b. Біологічна активність пегільованих ізомерів у якісному відношенні подібна до біологічної активності вільного інтерферону альфа-2b, але слабша. Після підшкірного введення сироваткова концентрація досягає піку через 15-44 години і триває протягом 48-72 години. Максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) ПегІнтрону

збільшуються пропорційно дозі. Об'єм розподілу становить в середньому 0,99 л/кг. При повторному застосуванні відбувається кумуляція імунореактивних інтерферонів. Однак збільшення біологічної активності незначне. Період напіввиведення ПегІнтрону становить у середньому приблизно 40 годин (13,3 години), загальний кліренс – 22,0 мл/год/кг. Механізми кліренсу інтерферонів повністю не описані. Однак відомо, що частка ниркового кліренсу становить приблизно 30 % від загального кліренсу ПегІнтрону.

При одноразовому застосуванні (1,0 мкг/кг) у хворих з порушеною функцією нирок виявлене збільшення  $C_{max}$ , AUC і періоду напіввиведення пропорційно ступеню ниркової недостатності. При неодноразовому застосуванні ПегІнтрону (1 мкг/кг, підшкірно, 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів), кліренс препарату знижувався в середньому на 17 % у пацієнтів з нирковою недостатністю середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) і на 44 % у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-29 мл/хв) порівняно з особами з нормальною функцією нирок. Кліренс залишався однаковим у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які не перебували на діалізі, і у пацієнтів, які отримували гемодіаліз. Враховуючи ці дані, необхідне зниження дози ПегІнтрону при монотерапії у пацієнтів з середньою і тяжкою нирковою недостатністю (див. «Особливості застосування»).

Фармакокінетика ПегІнтрону у хворих з вираженими порушеннями функцій печінки не вивчалася.

Фармакокінетика ПегІнтрону при одноразовому підшкірному застосуванні в дозі 1,0 мкг/кг не залежала від віку, тому зміна дози у людей похилого віку не потрібна.

Фармакокінетика ПегІнтрону у пацієнтів віком до 18 років спеціально не вивчалася.

Нейтралізуючі антитіла до інтерферону аналізували в пробах сироватки хворих, що одержували ПегІнтрон при клінічному дослідженні. Ці антитіла нейтралізують противірусну активність інтерферону. Частота виявлення нейтралізуючих антитіл у хворих, що одержували ПегІнтрон у дозі 0,5 мкг/кг, становила 1,1 % та у дозі 1,5 мкг/кг – 2-3 %.

### **Показання для застосування.**

Лікування хронічного гепатиту В та хронічного гепатиту С у пацієнтів старше 18 років при відсутності декомпенсації захворювання печінки.

#### *Гепатит С.*

Лікування пацієнтів із хронічним гепатитом С при наявності підвищеного рівня трансаміназ, HCV-RНК або анти-HCV у сироватці крові, у тому числі пацієнтів, інфікованих ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом.

Комбінована терапія застосовується у:

- нелікованих пацієнтів, у тому числі пацієнтів, інфікованих ВІЛ, з клінічно стабільним перебігом;
- пацієнтів, в яких попередня комбінована терапія інтерфероном альфа (будь-яким непегільованим або пегільованим) та рибавірином або монотерапія інтерфероном альфа виявилася неефективною.

Монотерапія інтерфероном, включаючи ПегІнтрон, показана переважно у випадках непереносимості рибавіріну або наявності протипоказань до його застосування.

Оптимальне лікування хронічного гепатиту С – комбінована терапія з рибавірином.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### **Хронічний гепатит В**

Терапію ПегІнтроном повинен проводити лікар, що має досвід лікування хворих на гепатит В.

ПегІнтрон вводять підшкірно у дозі 1,0 або 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень, протягом принаймні від 24 до 54 тижнів. Дозу підбирають з урахуванням передбачуваної ефективності та безпеки. Лікування вищими дозами та тривалішим курсом може бути необхідним пацієнтам, інфікованим генотипом С або D вірусу гепатиту В, які важче піддаються лікуванню.

#### **Хронічний гепатит С**

Терапію ПегІнтроном повинен проводити лікар, що має досвід лікування хворих на гепатит С.

При призначенні комбінованої терапії слід керуватися також Інструкцією для медичного застосування Ребетолу (рибавіріну).

**Монотерапія.** ПегІнтрон вводять підшкірно у дозі 0,5 або 1,0 мкг/кг 1 раз на тиждень, протягом принаймні 6 місяців. Дозу підбирають з урахуванням передбачуваної ефективності та безпеки.

В таблиці 1 вказані дози ПегІнтрону залежно від маси тіла пацієнта і наведені відповідні найбільш зручні форми випуску препарату для проведення монотерапії.

Таблиця 1

Маса тіла (кг)	0,5 мкг/кг		1,0 мкг/кг	
	Флакони/шприц-ручки, форма випуску (мкг/0,5 мл)	Застосування 1 раз на тиждень (мл)	Флакони/шприц-ручки, форма випуску (мкг/0,5 мл)	Застосування 1 раз на тиждень (мл)
30 – 35	50*	0,15	50	0,3
36 – 45	50*	0,2	50	0,4
46 – 56	50*	0,25	50	0,5
57 – 72	50	0,3	80	0,4
73 – 88	50	0,4	80	0,5
89 – 106	50	0,5	100	0,5
> 106**	80	0,4	120	0,5

\*Повинні застосовуватися флакони. Мінімальна кількість для введення у шприц-ручці 0,3 мл.  
 \*\*Для пацієнтів з вагою понад 120 кг застосовуються флакони по 80 мкг/0,5 мл.

**Тривалість лікування.** Якщо через 6 місяців відбувається елімінація РНК вірусу із сироватки, то лікування продовжують ще протягом 6 місяців (тобто в цілому протягом 1 року). Якщо через 6 місяців не відбувається елімінації РНК вірусу, лікування не продовжують.

У пацієнтів, інфікованих ВІЛ та вірусом гепатиту С, монотерапія ПегІнтроном не досліджувалася.

**Комбінована терапія з рибавірином.** ПегІнtron застосовують підшкірно в дозі 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії розраховується залежно від маси тіла пацієнта. У таблиці 2 вказані дози ПегІнтрому залежно від маси тіла пацієнта і наведені відповідні найбільш зручні форми випуску препарату. Рибавірин застосовують внутрішньо з їжею кожен день у 2 прийоми: вранці та ввечері (табл. 2).

Таблиця 2

Маса тіла (кг)	ПегІнtron (у флаконах або шприц-ручках)		Рибавірин капсули	
	Форма випуску (мкг/0,5 мл)	Застосування 1 раз на тиждень (мл)	Загальна добова доза (мг)	Кількість капсул по 200 мг
< 40	50	0,5	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
40 – 50	80	0,4	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
51 – 64	80	0,5	800	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 75	100	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
76 – 85	120	0,5	1000	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86 – 105	150	0,5	1200	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105	150	0,5	1400	7 (3 вранці, 4 ввечері)

**Тривалість лікування – Неліковані пацієнти.**

**Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді:** у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С генотипу 1, які не досягли вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

Генотип 1: пацієнтам, які продемонстрували вірусологічну відповідь на 12-му тижні лікування, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (у цілому 48 тижнів).

Серед пацієнтів з HCV 1-го генотипу та низьким вірусним навантаженням (< 2 000 000 копій/мл), в яких результат аналізу на HCV-РНК стає негативним на 4-му тижні лікування і залишається негативним до 24-го тижня, лікування може бути або припинено після цього 24-тижневого курсу, або проведено ще протягом додаткових 24 тижнів (тривалість лікування у цілому 48 тижнів). Проте 24-тижневий курс лікування може бути асоційований з вищим ризиком рецидиву, чим 48-тижневий курс.

Генотип 2 чи 3: рекомендована тривалість лікування всіх пацієнтів становить 24 тижні.

Генотип 4: вважається, що пацієнти, інфіковані вірусом генотипу 4, важче піддаються лікуванню та обмежені

клінічні дані (n=66) виявили подібність у тривалості лікування цих пацієнтів і пацієнтів із генотипом 1.

### Ко-інфекція ВІЛ та вірусом гепатиту С

Тривалість лікування становить 48 тижнів незалежно від генотипу.

*Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді:* рання вірусологічна відповідь на 12 тижні лікування (зниження вірусологічного навантаження на 2 log або рівень HCV-RНК нижче рівня визначення) є прогностичним фактором щодо розвитку стійкої вірусологічної відповіді. У групі негативного прогнозу (пацієнти, які не продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 99 % пацієнтів не отримали стійкої вірусологічної відповіді при застосуванні комбінованої терапії ПегІнтроном/рибавірином. У групі позитивного прогнозу (пацієнти, які продемонстрували ранню вірусологічну відповідь) 50 % пацієнтів отримали стійку вірусологічну відповідь при застосуванні комбінованої терапії.

Тривалість лікування при неефективності попередньої терапії (пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповіли на лікування)

*Прогнозування розвитку стійкої вірусологічної відповіді:* всі пацієнти з рецидивом або пацієнти, які не відповіли на лікування, незалежно від генотипу, в яких на 12-му тижні лікування рівень HCV-RНК в сироватці крові знаходиться нижче рівня визначення, терапію слід продовжувати наступні 9 місяців (48 тижнів). У пацієнтів, в яких не отримано вірусологічної відповіді на 12-му тижні лікування, ймовірність розвитку стійкої вірусологічної відповіді дуже низька.

### Модифікація дози

Якщо під час лікування ПегІнтроном або ПегІнтроном у комбінації з рибавірином спостерігаються тяжкі небажані явища або погіршення лабораторних показників, рекомендовано корекцію доз препаратів або припинення терапії до зникнення небажаних ефектів (табл. 3а і 3б).

Лабораторні показники	Зниження дози ПегІнтрону до половини терапевтичної дози, якщо:	Припинення прийому ПегІнтрону, якщо:
Число нейтрофілів	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л
Число тромбоцитів	< 50 x 10 <sup>9</sup> /л	< 25 x 10 <sup>9</sup> /л

Лабораторні показники	Зниження дози тільки рибавіріну до 600 мг/добу*, якщо:	Зниження дози тільки ПегІнтрону до половини терапевтичної дози, якщо:	Припинення прийому і рибавіріну, і ПегІнтрону, якщо:
Вміст гемоглобіну	< 10 г/дл	-	< 8,5 г/дл
Вміст гемоглобіну у пацієнтів із захворюваннями серця в стадії компенсації	Вміст гемоглобіну знизився на 2 г/дл протягом будь-яких 4 тижнів під час лікування (постійне застосування зниженої дози)		< 12 г/дл через 4 тижні після зниження дози
Число лейкоцитів	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л
Число нейтрофілів	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л
Число тромбоцитів	-	< 50 x 10 <sup>9</sup> /л	< 25 x 10 <sup>9</sup> /л
Вміст прямого білірубину	-	-	2,5 x ВМН**
Вміст непрямого білірубину	> 5 мг/дл	-	> 4 мг/дл більше 4 тижнів
Вміст креатиніну	-	-	> 2,0 мг/дл
АЛТ/АСТ	-	-	2 x значення початкового рівня > 10 x ВМН**

Таблиця 3б Рекомендації щодо модифікації дози під час комбінованої терапії			
<b>Лабораторні показники</b>	<b>Зниження дози тільки рибавіріну до 600 мг/добу*, якщо:</b>	<b>Зниження дози тільки ПегІнтрону до половини терапевтичної дози, якщо:</b>	<b>Припинення прийому і рибавіріну, і ПегІнтрону, якщо:</b>
*Пацієнти, яким знизили дозу рибавіріну до 600 мг на добу, повинні приймати 1 капсулу 200 мг вранці та 2 капсули по 200 мг ввечері. **ВМН – верхня межа норми			

При спрощеному дозуванні модифікація зниження дози на 50 % можлива за рахунок застосування різних дозових форм випуску препарату.

**Введення. ПегІнtron у шприц-ручках.** Ліофілізований порошок та розчинник містяться у двокамерному картриджі шприц-ручки. При активації картриджа порошок розчиняється розчинником, який додається, і для введення використовується до 0,5 мл отриманого розчину. Повна інструкція для приготування та введення препарату наведена у Додатку до листка-вкладиша.

**ПегІнtron у флаконах.** До розчинення ПегІнtron, ліофілізований порошок, виглядає як біле або майже біле тіло у формі цілої таблетки, або в шматочках, або як білий (майже білий) порошок. Порошкоподібний вміст флакона розчиняють 0,7 мл води для ін'єкцій і для введення використовують до 0,5 мл розчину.

За допомогою стерильного шприца 0,7 мл води для ін'єкцій ПОВІЛЬНО вводять у флакон з ПегІнтроном, направляючи потік рідини на скляну стінку флакона. Найкраще не спрямовувати потік прямо на біле тіло або порошок та не вводити рідину швидко, бо це спричиняє появу значної кількості бульбашок. Протягом кількох хвилин розчин може виглядати каламутним або пінистим. Обережно перевертайте флакон вверх-вниз до повного розчинення порошку. Не струшуйте, тільки легко перевертайте флакон. Після цього вміст має бути повністю розчинений. Після закінчення розчинення та після того, як всі бульбашки піднімуться на поверхню, розчин має бути прозорий з тонким кільцем дрібних бульбашок по верхньому краю. Необхідну дозу набирають стерильними шприцем та голкою.

При самостійному виконанні ін'єкцій слід повідомити пацієнта щодо необхідності зміни місця ін'єкції при кожному введенні препарату.

У процесі приготування розчину з порошку ПегІнтрону як у шприц-ручці, так і у флаконі втрачається невелика кількість об'єму при заборі та введенні дози. Однак кожна упаковка містить надлишок розчинника і порошку, щоб забезпечити введення точної дози, яка вказана на упаковці, тобто в 0,5 мл розчину. Вказана на упаковці доза буде міститися в 0,5 мл готового розчину: 50 мкг в 0,5 мл, 80 мкг в 0,5 мл, 100 мкг в 0,5 мл, 120 мкг в 0,5 мл, 150 мкг в 0,5 мл.

Як і будь-які інші препарати для парентерального застосування, готовий розчин необхідно оглянути перед введенням. Розчин повинен бути прозорим, безбарвним та не містити сторонніх включень, зверху може бути невелике кільце маленьких бульбашок. У разі зміни кольору розчину використовувати його не варто. Залишки розчину необхідно вилити.

ПегІнtron не слід змішувати з іншими ін'єкційними препаратами.

**Побічна дія. Монотерапія.** Більшість небажаних явищ була легкою або середньої важкості та не потребували змін терапії. Найчастіше відзначали головний біль та міалгію.

Найбільш частими небажаними явищами ( 10 % хворих) були біль та запалення в місцях ін'єкцій, підвищена втомлюваність, озноб, гарячка, депресія, біль у суглобах, нудота, алопеція, м'язово-скелетний біль, роздратованість, грипоподібні симптоми, безсоння, діарея, біль у животі, астенія, фарингіт, зниження маси тіла, анорексія, відчуття тривоги, порушення концентрації уваги, запаморочення, реакція в місці ін'єкції.

Менш частими небажаними явищами ( 2 % хворих) були свербіж, сухість шкіри, нездужання, пітливість, біль у правому підбер'ї, нейтропенія, лейкопенія, анемія, висип, блювання, сухість у роті, емоційна лабільність, нервозність, задишка, вірусні інфекції, сонливість, тиреоїдні розлади, біль у грудях, диспепсія, припливи, парестезії, кашель, збудження, синусит, артеріальна гіпертензія, гіперестезія, затуманення зору, сплутаність свідомості, здуття живота, зниження лібідо, еритема, біль в очах, апатія, гіпестезія, діарея, кон'юнктивіт, закладеність носа, запор, запаморочення, менорагія, менструальні порушення.

При клінічних дослідженнях рідко відзначались важкі або життєво небезпечні психічні розлади, такі як суїцид,



спроба самогубства, суїцидальні ідеї, агресивна поведінка (іноді спрямована проти оточуючих) і психоз, включаючи галюцинації.

Гранулоцитопенія ( $< 0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ ) спостерігалася в 4 і 7 % хворих, а тромбоцитопенія ( $< 70 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – в 1 і 3% хворих, що одержували ПегІнtron у дозах 0,5 або 1 мкг/кг, відповідно.

*Комбінована терапія з рибавірином.* Крім небажаних явищ, що спостерігались при монотерапії ПегІнтроном, були також відзначені такі побічні ефекти: з частотою 5-10 % – тахікардія, риніт, зміни смаку; з частотою 2-5 % – артеріальна гіпотензія, непритомність, артеріальна гіпертензія, порушення сльозовиділення, тремор, кровоточивість ясен, глосит, стоматит, виразковий стоматит, порушення/втрата слуху, шум у вухах, відчуття серцебиття, спрага, агресивна поведінка, грибкова інфекція, простатит, середній отит, бронхіт, респіраторні порушення, ринорея, екзема, підвищена ламкість волосся, фотореакції, лімфаденопатія.

*Ко-інфекція ВІЛ та вірусом гепатиту С*

У пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, терапія пегінтерфероном альфа-2b у комбінації з рибавірином спричиняла зниження абсолютного числа CD4+ клітин у перші 4 тижні, відсотковий вміст CD4+ клітин залишався незмінним. Рівень CD4+ клітин відновлювався після зниження дози або припинення терапії. Застосування пегінтерферону альфа-2b у комбінації з рибавірином не спричинило негативного впливу на контроль ВІЛ-віремії у плазмі крові протягом лікування або періоду подальшого спостереження. Дані щодо безпеки терапії в пацієнтів із рівнем CD4+ клітин  $< 200/\text{мкл}$  обмежені.

У ко-інфікованих пацієнтів, які застосовували пегінтерферон альфа-2b у складі комбінованої терапії з рибавірином, під час проведення клінічних досліджень спостерігалися такі небажані явища: нейтропенія (26 %), набута ліподистрофія (13 %), зниження рівня CD4 лімфоцитів (8 %), зниження апетиту (8 %), підвищення рівня  $\gamma$ -глутамілтрансферази (9 %), біль у спині (5 %), риніт (5 %), підвищення рівня амілази в крові (6 %), підвищення рівня молочної кислоти в крові (5 %), цитолітичний гепатит (6 %), парестезія (5 %), підвищення рівня ліпази (6 %).

*Дані лабораторних досліджень пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С*

Гематологічна токсичність (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія), яка часто спостерігалася в пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, у більшості випадків могла бути скоригована шляхом підбору оптимальної дози і лише в деяких випадках вимагала дострокового завершення лікування.

Зниження рівня абсолютного числа нейтрофілів нижче  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  спостерігалася у 4 % пацієнтів, зниження рівня тромбоцитів нижче  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  – у 4 % пацієнтів, анемія (гемоглобін  $< 94 \text{ г/л}$ ) – у 12 % пацієнтів, які застосовували пегінтерферон альфа-2b у комбінації з рибавірином (див. також інструкцію для медичного застосування антиретровірусних засобів щодо побічних реакцій).

*Всі пацієнти / постмаркетингове дослідження:*

Із застосуванням інтерферону альфа-2b рідко пов'язують виникнення судом, панкреатиту, гіпертригліцеридемії, аритмії, діабету, периферичної нейропатії.

Дуже рідко альфа-інтерферони, включаючи ПегІнtron, при монотерапії або у комбінації з рибавірином можуть бути асоційовані з виникненням апластичної анемії або істинною еритроцитарною аплазією.

*Інші побічні ефекти, які можуть виникати при застосуванні моно- або комбінованої терапії:* офтальмологічні розлади, про які рідко повідомлялося у зв'язку із застосуванням інтерферону альфа-2b – ретинопатії (включаючи макулярний набряк), геморагії сітківки, вогнищеві зміни сітківки, обструкції артерії або вени сітківки, зниження гостроти або обмеження полів зору, неврит зорового нерва, набряк дисків зорових нервів.

Виникнення небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, особливо аритмій, пов'язані головним чином з вже існуючими серцево-судинними хворобами або з попередньою терапією кардіотоксичними засобами. Повідомлялось про поодинокі випадки кардіоміопатії у пацієнтів без попередніх серцево-судинних захворювань, прояви якої зникали після припинення лікування інтерфероном альфа.

Рідко відзначались рабдоміоліз, міозит, порушення функції нирок та ниркова недостатність; дуже рідко – ішемія міокарда, інфаркт міокарда, цереброваскулярна ішемія та геморагія, енцефалопатія, виразковий або ішемічний коліт, саркоїдоз або його загострення, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, некроз у місці ін'єкції. Також повідомлялося про діабет, діабетичний кетоацидоз та гіпертригліцеридемію.

При застосуванні інтерферону альфа-2b повідомлялося про розвиток різноманітних аутоімунних й імуноопосередкованих розладів, включаючи ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру та тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, васкуліт та синдром Фогта-

Коянаги-Харада.

Повідомлялося про випадки реакцій гострої гіперчутливості, включаючи анафілаксію, кропив'янку та ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про астеничні стани (включаючи астенію, нездужання та слабкість), зневоднювання, параліч обличчя, мігрень, думки про вбивство людини, бактеріальні інфекції, включаючи сепсис, гіпотиреоз, гіпертиреоз та псоріаз.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до активного або будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Гіперчутливість до будь-якого інтерферону.

Вагітність. Не слід починати комбіновану терапію ПегІнтроном і рибавірином до отримання негативного результату тесту на вагітність.

Чоловіки, партнерка яких вагітна, при лікуванні ПегІнтроном у комбінації з рибавірином.

Аутоімунний гепатит або аутоімунне захворювання в анамнезі.

Захворювання печінки в стадії декомпенсації.

Пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, при застосуванні комбінації з рибавірином.

**Передозування.** Існують обмежені дані з передозування. У клінічних дослідженнях декілька пацієнтів ненавмисно отримали дозу, що у два рази перевищувала рекомендовану. Серйозних реакцій, пов'язаних з передозуванням, відзначено не було.

**Особливості застосування.** *Застосування при порушенні функції нирок.* Монотерапія: у пацієнтів з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) початкову дозу ПегІнтрону слід знизити на 25 %. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-29 мл/хв), включаючи тих, хто перебуває на гемодіалізі, початкову дозу ПегІнтрону слід знизити на 50%. При погіршенні функції нирок під час лікування терапію слід припинити.

Комбінована терапія: пацієнти з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв не повинні отримувати лікування ПегІнтроном у комбінації з рибавірином. При застосуванні комбінації з Ребетолом слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з порушеною функцією нирок та/або пацієнтів, старше 50 років, враховуючи можливість розвитку анемії. Рекомендовано оцінювати функцію нирок у всіх пацієнтів до початку терапії ПегІнтроном. Хворі з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості повинні бути під постійним наглядом; за необхідності доза ПегІнтрону повинна бути знижена. Якщо рівень креатиніну сироватки збільшується до > 2 мг/дл, терапія повинна бути припинена.

*Застосування при порушенні функції печінки.* Безпека та ефективність терапії пегінтерфероном альфа-2b у хворих з тяжким порушенням функції печінки не вивчалися, тому у таких хворих застосовувати ПегІнtron не варто.

Як і при лікуванні іншими інтерферонами, необхідно припинити терапію ПегІнтроном у пацієнтів, в яких з'являються ознаки пролонгації коагуляції, що може вказувати на декомпенсацію захворювання печінки.

*Застосування у людей літнього віку (³ 65 років).* Явної залежності фармакокінетики пегінтерферону альфа-2b від віку немає. Проте, як і при лікуванні молодших пацієнтів, слід оцінювати ренальну функцію перед його застосуванням.

*Застосування у хворих віком до 18 років.* Безпека та ефективність терапії ПегІнтроном у пацієнтів цієї вікової групи не досліджувалися. ПегІнtron не рекомендується призначати дітям та підліткам до 18 років.

*Психічні порушення і центральна нервова система (ЦНС).* Пацієнти з клінікою або з анамнезом тяжкого психічного стану. Якщо вирішено, що терапія ПегІнтроном є необхідною для дорослих пацієнтів із клінічними або анамнестичними даними про тяжкий психічний розлад, її слід розпочинати тільки після проведення відповідної індивідуальної діагностики та на фоні терапевтичного ведення психічного стану.

При розвитку тяжких нейропсихічних ефектів, особливо депресії, застосування ПегІнтрону слід припинити. У деяких хворих під час терапії ПегІнтроном спостерігалися тяжкі порушення з боку ЦНС, зокрема депресія, суїцидальні думки, суїцид або спроба самогубства. Спостерігалися й інші небажані ефекти з боку ЦНС, включаючи агресивну поведінку, іноді спрямовану проти оточуючих, психоз, включаючи галюцинації, сплутаність свідомості та порушення ментального статусу. Ці явища виникали як у дорослих пацієнтів, які отримували лікування рекомендованими дозами, так і у пацієнтів, які лікувалися високими дозами інтерферону

альфа. Більш значні прояви, як зниження больової чутливості та кома, включаючи випадки енцефалопатії, спостерігалися у деяких пацієнтів, зазвичай літнього віку, при лікуванні високими дозами інтерферону альфа. Ці явища оборотні, але у кількох пацієнтів повне відновлення настало за три тижні. Дуже рідко при застосуванні високих доз препарату виникали судоми.

При появі психічних порушень або змін з боку ЦНС, у тому числі клініки депресії, за хворими рекомендується постійно наглядати протягом лікування та 6 місяців періоду подальшого спостереження після завершення лікування. При появі вказаних симптомів слід враховувати потенційну серйозність подібних небажаних явищ. При збереженні чи погіршенні симптомів або при виявленні суїцидальних думок чи агресивної поведінки, спрямованої на оточуючих, рекомендується припинити лікування та надати пацієнту відповідну психіатричну допомогу.

*Серцево-судинна система.* Як і при лікуванні інтерфероном альфа, пацієнти, які страждають чи страждали на застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарда та/або аритмію, повинні бути під постійним наглядом лікаря. У пацієнтів із захворюваннями серця перед початком і під час лікування рекомендується проводити електрокардіографію. Аритмії (в основному надшлуночкові), як правило, піддаються звичайній терапії, але можуть вимагати припинення терапії ПегІнтроном.

*Гіперчутливість негайного типу.* У поодиноких випадках терапія інтерфероном альфа-2b ускладнювалася реакціями гіперчутливості негайного типу (наприклад, кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, анафілаксією). З появою таких реакцій на фоні введення ПегІнтрону слід припинити лікування і негайно призначити адекватну симптоматичну терапію. Транзиторні висипи не вимагають припинення лікування.

*Відторгнення пересаджених печінки/нирок.* Безпека та ефективність застосування моно- або комбінованої терапії ПегІнтрону з рибавірином для лікування гепатиту С у пацієнтів з пересадженою печінкою або іншими органами не були досліджені. Попередні дані вказують на можливий зв'язок підвищеної частоти відторгнення пересаджених нирок з терапією інтерфероном альфа. Описані випадки реакцій відторгнення пересадженої печінки, але причинний зв'язок з терапією інтерфероном альфа не був встановлений.

*Гарячка.* Хоча гарячка може спостерігатися в межах грипоподібного синдрому, що часто реєструють при лікуванні інтерфероном, проте необхідно виключити інші причини стійкої гіпертермії.

*Гідrataція.* У хворих, що одержують терапію ПегІнтроном, необхідно забезпечувати адекватну гідrataцію, тому що у деяких пацієнтів спостерігалася гіпотензія, пов'язана зі зменшенням об'єму рідини в організмі. У таких випадках може бути необхідною регідrataція.

*Зміни легень.* Зрідка у хворих, що одержували інтерферон альфа, у легенях розвивалися інфільтрати, пневмонії та пневмонії, у тому числі з фатальним кінцем. З появою гарячки, кашлю, задишки та інших респіраторних симптомів всім хворим варто проводити рентгенографію грудної клітки. За наявності інфільтратів на рентгенограмах чи ознак порушення функції легень потрібен постійний нагляд за хворими і при необхідності відміна терапії. Негайне припинення терапії та лікування кортикостероїдами призводять до зникнення небажаних явищ з боку легень.

*Аутоімунні захворювання.* При лікуванні інтерфероном альфа відзначали появу аутоантитіл. Клінічні прояви аутоімунних захворювань при лікуванні інтерфероном, очевидно, частіше виникають у хворих, схильних до розвитку аутоімунних порушень.

*Зміни органа зору.* В деяких випадках при лікуванні інтерфероном альфа розвивалися офтальмологічні порушення, у тому числі крововиливи в сітківку, вогнищеві зміни сітківки й обструкція артерії або вени сітківки (див. розділ «Побічна дія»). Всі пацієнти до початку терапії повинні пройти офтальмологічне обстеження. Всім пацієнтам, що мають офтальмологічні скарги, у тому числі зниження гостроти зору чи обмеження полів зору, необхідно негайно провести повне офтальмологічне обстеження. Подібні небажані реакції з боку сітківки частіше виникають за наявності супутніх захворювань, тому хворим на цукровий діабет чи артеріальну гіпертензію рекомендується періодично проводити офтальмологічне обстеження під час терапії ПегІнтроном. Слід припинити терапію ПегІнтроном при появі нових або погіршенні наявних офтальмологічних порушень.

*Зміни щитовидної залози.* Нечасто у хворих на хронічний гепатит С, що одержували інтерферон альфа, розвивалися порушення функції щитовидної залози – гіпотиреоз чи гіпертиреоз. При появі симптомів порушення функції щитовидної залози на фоні лікування інтерфероном альфа необхідно визначати рівні ТТГ. При наявності порушення функції щитовидної залози лікування ПегІнтроном можна продовжити, якщо вміст ТТГ вдається підтримувати медикаментозною терапією на нормальному рівні.

*Дентальні та періодонтальні порушення.* Повідомлялося про розвиток дентальних та періодонтальних



порушень серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію пегінтерфероном альфа-2b та рибавірином. До того ж, сухість у роті може чинити порушуючий ефект на зуби та слизову оболонку рота під час довготривалої комбінованої терапії Ребетолом і пегінтерфероном альфа-2b. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно чистити зуби 2 рази на день та регулярно проходити стоматологічне обстеження. Крім цього, у деяких пацієнтів може виникати блювання, після чого вони повинні ретельно ополіскувати ротову порожнину.

*Метаболічні розлади.* Враховуючи можливість виникнення випадків гіпертригліцеридемії та збільшення гіпертригліцеридемії (іноді важкі), рекомендовано контролювати рівень ліпідів крові.

*Інші.* Враховуючи описані випадки загострення псоріазу та саркоїдозу при лікуванні інтерфероном альфа, застосовувати ПегІнtron у хворих на псоріаз та саркоїдоз слід тільки в тому випадку, якщо очікувана користь переважає можливий ризик.

*Застосування при ко-інфікуванні ВІЛ і вірусом гепатиту С.* У пацієнтів, які ко-інфіковані ВІЛ та отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), може зростати ризик виникнення лактоацидозу. З обережністю слід додавати лікування ПегІнтроном і рибавірином до ВААРТ терапії (див. також Інструкцію для медичного застосування рибавірину [Ребетолу]).

У ко-інфікованих хворих на цироз, які отримують ВААРТ, може зростати ризик виникнення печінкової декомпенсації та смерті. Додаткове застосування альфа-інтерферонів окремо або в комбінації з рибавірином підвищує вищезазначений ризик у даній категорії хворих.

Дані щодо ефективності та безпеки терапії у пацієнтів, інфікованих ВІЛ і вірусом гепатиту С, з рівнем CD4+ клітин < 200/мкл, обмежені, тому лікування пацієнтів із низьким рівнем CD4+ клітин необхідно проводити з обережністю.

*Лабораторні дослідження.* Усім хворим до початку терапії ПегІнтроном і під час лікування (на 2 та 4 тижнях і далі у разі необхідності) рекомендується проводити загальний та біохімічний аналізи крові та дослідження функції щитовидної залози. Для початку терапії прийнятними є такі вихідні значення показників крові:

- гемоглобін  $\geq 120$  г/л – у жінок та  $\geq 130$  г/л – у чоловіків (при застосуванні комбінованої терапії);
- тромбоцити  $\geq 100 \cdot 10^9$ /л;
- нейтрофіли  $\geq 1,5 \cdot 10^9$ /л;
- ТТГ у межах норми.

*Вагітність та лактація. Монотерапія.* Показано, що інтерферон альфа-2b має абортивну дію у приматів. Швидше за все, ПегІнtron також може спричинити таку дію. Враховуючи відсутність даних щодо застосування ПегІнтрону у вагітних жінок, застосовувати його у період вагітності не рекомендується. ПегІнtron можна застосовувати для лікування жінок репродуктивного віку в тому випадку, якщо протягом усього лікування вони користуються ефективними засобами контрацепції.

Відомостей щодо виділення компонентів цього препарату з грудним молоком немає. У зв'язку з цим рішення щодо припинення терапії або припинення вигодовування має бути прийнятим залежно від важливості даної терапії для матері.

*При комбінованій терапії з рибавірином* (у зв'язку з тератогенним та ембріотоксичним ефектами) слід звернути увагу на особливості застосування рибавірину (див. Інструкцію для медичного застосування Ребетолу).

*Здатність до керування автомобілем та користування складною технікою.* З появою стомлюваності, сонливості чи сплутаності свідомості на фоні терапії ПегІнтроном не рекомендується керувати автомобілем або працювати зі складною технікою.

*При застосуванні комбінованої терапії ПегІнтрону з рибавірином слід ознайомитися з особливостями застосування рибавірину (див. Інструкцію для медичного застосування Ребетолу).*

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При неодноразовому сумісному застосуванні пегінтерферону альфа-2b і рибавірину ознак фармакокінетичної взаємодії між ними не виявлено.

Результати дослідження з оцінки субстратів цитохрому P450 у пацієнтів з хронічним гепатитом С, які отримували пегінтерферон альфа-2b 1 раз на тиждень по 1,5 мг/кг протягом 4 тижнів, не виявили зміни активності CYP1A2, CYP3A4 або N-ацетилтрансферази. Спостерігалось підвищення активності CYP2C8/9 та CYP2D6. Тому слід з обережністю призначати пегінтерферон альфа-2b з медикаментами, що метаболізуються CYP2C8/9 і CYP2D6, особливо з тими, що мають вузькі терапевтичні індекси.

При застосуванні комбінованої терапії для лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування рибавірину (Ребетол) щодо можливої взаємодії з лікарськими засобами, які застосовують для лікування ВІЛ.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), зростає ризик виникнення лактоацидозу. Тому слід обережно застосовувати комбіновану терапію на фоні ВААРТ.

*Несумісність.* Цей препарат варто розводити тільки розчинником, що додається. Його не можна змішувати з іншими медичними препаратами.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі 2-8°C. Термін придатності – 3 роки. При неможливості одразу використати приготований розчин його можна зберігати не більше 24 годин при температурі 2-8°C.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** *ПегІнтрон у флаконах.* Порошок у скляних флаконах (по 50 мкг/0,5 мл або 80 мкг/0,5 мл, або 100 мкг/0,5 мл, або 120 мкг/0,5 мл, або 150 мкг/0,5 мл активної речовини у приготованому розчині) та розчинник (вода для ін'єкцій 0,7 мл) у скляних ампулах. Упаковка містить 1 флакон та 1 ампулу з розчинником у контурній чарунковій упаковці.

*ПегІнтрон у шприц-ручках.* Двокамерна шприц-ручка містить порошок (по 50 мкг/0,5 мл або 80 мкг/0,5 мл, або 100 мкг/0,5 мл, або 120 мкг/0,5 мл, або 150 мкг/0,5 мл активної речовини у приготованому розчині) з розчинником (вода для ін'єкцій 0,7 мл). Упаковка містить 1 шприц-ручку, голку для підшкірної ін'єкції та 2 серветки в контурній чарунковій упаковці.

**Виробник.** Завод: Шерінг-Плау (Брінні) Компані, Ірландія, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США; Шерінг-Плау Лтд, Сінгапур, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США.  
Дистриб'ютор – Шерінг-Плау Централ Іст АГ, Швейцарія.

**Адреса.** Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon, County Cork, Ireland, (Subsidiary of Schering-Plough Corporation, USA); Schering-Plough Ltd., 60 Tuas West Drive, Singapore Branch 638413 (Subsidiary of Schering-Plough Corporation, USA).