

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плегриди, 125 мкг, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Пэгинтерферон бета-1а является ковалентным конъюгатом интерферона бета-1а с одной линейной молекулой метокси-поли(этиленгликоль)-О-2-метилпропиональдегида массой 20000 Да (20 кДа мПЭГ-О-2-метилпропиональдегид), со степенью замещения 1 моль полимера на моль белка. Общая молекулярная масса составляет примерно 44 кДа, из которых доля белковой части составляет около 23 кДа.

Получено из клеток яичника китайского хомячка.

Активность данного лекарственного препарата не следует сравнивать с другими пегилированными или непегилированными белками, относящимися к той же фармакотерапевтической группе (подробную информацию см. в разделе 5.1).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: пэгинтерферон бета-1а.

Каждый шприц содержит 125 мкг пэгинтерферона бета-1а (в пересчете на белок).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Плегриди показан к применению у взрослых в возрасте 18 лет и старше для лечения ремиттирующего рассеянного склероза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Плегриди вводится внутримышечно с использованием одноразового предварительно заполненного шприца.

Режим дозирования

Рекомендуемая терапевтическая доза Плегриды составляет 125 мкг один раз в 2 недели (14 дней).

Начало терапии

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

Упаковка препарата для внутримышечного введения содержит полную дозу 125 мкг в одном предварительно заполненном шприце.

Для того, чтобы ограничить дозу до 63 мкг (доза 1, половина от полной дозы) и 94 мкг (доза 2, то есть 3/4 от полной дозы), в дни 0 и 14 используются специальные зажимы для титрования дозы препарата Плегриды (желтого и фиолетового цвета, соответственно). Каждый зажим для титрования дозы препарата Плегриды необходимо использовать 1 раз, после чего его выбрасывают вместе с оставшимся лекарственным препаратом. С дня 28 и далее (каждые 14 дней) пациентам следует вводить полную дозу, равную 125 мкг (без зажима).

Таблица 1: Схема подбора дозы в начале лечения при внутримышечном введении

Доза	Время*	Дозировка (мкг)	Зажим для титрования дозы
Доза 1	День 0	63	Желтый
Доза 2	День 14	94	Фиолетовый
Доза 3	День 28	125 (полная доза)	Зажим не требуется

*Одна инъекция каждые 2 недели (14 дней)

Постепенное увеличение дозы в начале лечения способствует лучшей переносимости гриппоподобных симптомов, которые могут возникать в начале применения интерферонов. Профилактическое и сопутствующее применение противовоспалительных, обезболивающих и/или жаропонижающих средств может предотвратить или облегчить гриппоподобные симптомы, иногда возникающие при лечении интерферонами (см. раздел 4.8).

Переход между подкожным и внутримышечным введением и наоборот не изучен. На основании продемонстрированной биоэквивалентности двух способов применения препарата, не предполагается, что при переходе с подкожного введения на внутримышечное или наоборот потребуется титрация дозы (см. разделы 5.1 и 5.2).

При случайном пропуске дозы препарата ее следует ввести при первой возможности в соответствии с указаниями ниже:

- Если осталось 7 дней или более до следующей плановой дозы: пациенту следует немедленно ввести пропущенную дозу. Далее лечение может быть продолжено согласно графику.
- Если осталось менее 7 дней до следующей плановой дозы: пациенту следует немедленно ввести пропущенную дозу и начать новый 2-недельный график плановых инъекций со дня введения пропущенной дозы. Пациент не должен вводить вторую дозу пэгинтерферона бета-1а раньше, чем через 7 дней после введения первой дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

У пациентов в возрасте старше 65 лет, безопасность и эффективность пэгинтерферона бета-1а изучена недостаточно из-за ограниченного количества пациентов этой возрастной группы, включенных в клинические исследования.

Пациенты с нарушением функции почек

Согласно данным клинических исследований, у пациентов с легкой, средней, тяжелой почечной недостаточностью, а также терминальной стадией почечной недостаточности, коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пэгинтерферон бета-1а не изучен у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.4). Данные отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность пэгинтерферона бета-1а у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет для лечения ремиттирующего рассеянного склероза на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Рекомендуется, чтобы медицинский работник обучил пациента правильной технике самостоятельного проведения внутримышечных инъекций с использованием предварительно заполненного шприца. Пациентам следует рекомендовать менять место внутримышечных инъекций каждые 2 недели. Внутримышечные инъекции препарата Плегриди обычно проводят в мышцу бедра.

Предварительно заполненный шприц препарата Плегриди для внутримышечного введения поставляется в виде предзаполненного шприца с отдельной иглой для внутримышечных инъекций.

Предварительно заполненные шприцы препарата Плегриди для внутримышечного введения предназначены только для однократного применения и после инъекции их следует утилизировать.

Меры предосторожности перед применением препарата

Перед инъекцией извлеченный из холодильника препарат Плегриди должен быть нагрет в естественных условиях до комнатной температуры (до 25 °С) в течение 30 мин. Не используйте внешние источники тепла, например, горячую воду, для нагрева препарата Плегриди.

Предварительно заполненный шприц не должен использоваться, если он имеет трещины или повреждения, раствор в шприце помутнел, окрасился или содержит инородные частицы. Раствор в шприце должен соответствовать описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета, или к пэгинтерферону, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная депрессия и/или суицидальные мысли (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эффективность пэгинтерферона бета-1а при подкожном введении была продемонстрирована в сравнении с плацебо. Данные прямых сравнительных исследований

об эффективности пэгинтерферона бета-1а в сравнении с непегилированным интерфероном бета, а также у пациентов, переведенных на лечение пэгинтерфероном бета-1а после лечения непегилированным интерфероном бета, отсутствуют. Это необходимо учитывать при переходе с пегилированного интерферона на непегилированный и наоборот (см. раздел 5.1).

Отслеживание

Для отслеживания биологических препаратов следует записывать наименование и номер серии принятого препарата.

Поражение печени

На фоне применения препаратов интерферона бета были зарегистрированы случаи повышения активности печеночных трансаминаз в сыворотке, гепатита, аутоиммунного гепатита и редко – тяжелой печеночной недостаточности. При применении пэгинтерферона бета-1а наблюдались случаи повышения активности печеночных ферментов. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени (см. раздел 4.8).

Депрессия

Пэгинтерферон бета-1а следует вводить с осторожностью пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе (см. раздел 4.3). Депрессия чаще встречается у пациентов с рассеянным склерозом и на фоне применения интерферона. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о симптомах депрессии и/или суицидальных мыслях своему лечащему врачу.

Во время терапии препаратом следует тщательно контролировать пациентов с депрессией и назначать им соответствующее лечение. В подобных случаях следует рассмотреть целесообразность отмены пэгинтерферона бета-1а (см. раздел 4.8).

Реакции гиперчувствительности

Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, регистрировали в редких случаях как осложнение терапии интерфероном бета, включая пэгинтерферон бета-1а. Пациент должен быть проинформирован о том, что в случае развития анафилактической реакции или тяжелой реакции гиперчувствительности следует прекратить применение пэгинтерферона бета-1а и немедленно обратиться за медицинской помощью. Продолжать терапию пэгинтерфероном бета-1а не следует (см. раздел 4.8).

Реакции в месте инъекции

При подкожном введении интерферона бета отмечались случаи развития реакций в месте инъекции, включая некроз в месте инъекции. Для сведения до минимума риска развития реакций в месте инъекции, пациентов необходимо проинструктировать о необходимости введения препарата с соблюдением требований асептики. Следует периодически контролировать самостоятельное введение препарата пациентом, особенно если регистрировались реакции в месте инъекций. Если у пациента появилось повреждение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или появлением жидкого отделяемого из места инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу. При подкожном введении пэгинтерферона бета-1а в рамках клинического исследования у одного пациента развился некроз в месте инъекции. Решение о прекращении терапии вследствие появления единственного участка некроза на коже зависит от величины некроза (см. раздел 4.8).

Снижение числа форменных элементов периферической крови

У пациентов, получавших интерферон бета, было отмечено снижение числа любых форменных элементов периферической крови, включая редкие случаи панцитопении и

тяжелой тромбоцитопении. При применении пэгинтерферона бета-1а также отмечались случаи цитопении, включая редкие явления тяжелой нейтропении и тромбоцитопении. На фоне лечения необходимо контролировать наличие у пациента проявлений снижения числа форменных элементов периферической крови (см. раздел 4.8).

Нарушение со стороны почек и мочевыводящей системы

Нефротический синдром (класс-эффект)

При лечении препаратами интерферона бета отмечены случаи развития нефротического синдрома на фоне различных нефропатий, включая склерозирующий, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГ), липоидный нефроз (ЛН), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) и мембранозную гломерулопатию (МГП). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения и могли возникать через несколько лет после лечения интерфероном бета. Рекомендуется периодическое обследование пациентов с целью выявления ранних признаков или симптомов, например, отеков, протеинурии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с повышенным риском поражения почек. Требуется своевременное лечение нефротического синдрома, а также оценка целесообразности прекращения терапии пэгинтерфероном бета-1а.

Тяжелая почечная недостаточность

Пэгинтерферон бета-1а применяют с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (класс-эффект)

При применении препаратов интерферона бета зарегистрированы случаи ТМА (в том числе и с летальным исходом), проявлявшиеся в виде тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС). Эти явления регистрировались на разных этапах лечения, и могли возникать через несколько недель или лет после начала лечения интерфероном бета. Ранние клинические признаки включают тромбоцитопению, впервые развившуюся артериальную гипертензию, лихорадку, симптомы поражения центральной нервной системы (например, спутанность сознания, парезы) и нарушение функции почек. Лабораторные проявления, характерные для ТМА, включают снижение числа тромбоцитов, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие гемолиза и шистоцитоз (фрагментация эритроцитов) в мазке крови. Поэтому, при выявлении клинических признаков ТМА, рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, требуется немедленное прекращение терапии пэгинтерфероном бета-1а и безотлагательное лечение (включая плазмаферез).

Изменения лабораторных показателей

Терапия интерферонами сопровождается изменениями лабораторных показателей. Помимо стандартных лабораторных тестов, которые обычно выполняют у пациентов с рассеянным склерозом, перед началом терапии пэгинтерфероном бета-1а, регулярно после начала терапии и далее периодически (при отсутствии клинических симптомов) рекомендуется выполнять полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая число тромбоцитов, биохимический анализ крови, в том числе функциональные печеночные пробы (например, на определение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ)).

Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг показателей клинического анализа крови с подсчетом числа форменных элементов крови и числа тромбоцитов.

Нарушения со стороны щитовидной железы

При применении препаратов интерферона бета наблюдались гипотиреоз и гипертиреоз. Оценку функции щитовидной железы рекомендуется проводить по клиническим показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе - регулярно.

Эпилептические приступы

Пэгинтерферон бета-1а необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противосудорожные препараты, особенно если прием противосудорожных препаратов не обеспечивает адекватный контроль эпилепсии (см. раздел 4.8).

Заболевания сердца

На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Частота сердечно-сосудистых явлений была схожей при применении пэгинтерферона бета-1а (125 мкг каждые 2 недели) и плацебо (7% в каждой группе). В ходе основного клинического исследования ADVANCE не зарегистрировано серьезных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а. Тем не менее, необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или аритмия, для своевременного выявления возможного нарастания тяжести симптомов, особенно в начале терапии.

Иммуногенность

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

Появление персистирующих антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета-1а было зарегистрировано у трех процентов пациентов (у 18 из 681). В проведенном клиническом исследовании формирование антител к пегилирующему компоненту пэгинтерферона бета-1а не оказало видимого влияния на безопасность или эффективность (в том числе среднегодовую частоту обострений, появление очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), прогрессирование инвалидизации).

Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью пэгинтерферон бета-1а следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Необходимо периодически обследовать пациентов на наличие симптомов поражения печени. Кроме того, следует с осторожностью применять интерфероны на фоне сопутствующего лечения другими препаратами, способными вызывать поражение печени (см. раздел 4.8. и раздел 5).

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 125 мкг пэгинтерферона бета-1а, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий препарата пэгинтерферона бета-1а и других лекарственных препаратов не проводились. Согласно клиническим данным, пациенты с рассеянным склерозом могут получать сочетанную терапию пэгинтерфероном бета-1а и глюкокортикостероидами во время обострений заболевания. Интерфероны снижали активность ферментов системы цитохрома Р450 печени у человека и животных. Следует с осторожностью применять пэгинтерферон бета-1а в комбинации с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, у которых клиренс существенно зависит от системы цитохрома Р450 печени, например, с некоторыми классами противоэпилептических средств и антидепрессантами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов беременности) из регистров и пострегистрационного опыта применения свидетельствует об отсутствии повышенного риска серьезных врожденных пороков развития при применении интерферона бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. Однако, длительность применения в первом триместре точно не известна, т.к. данные были получены в период, когда применение интерферона бета во время беременности было противопоказано, и лечение, скорее всего, прекращалось, когда беременность была выявлена и/или подтверждена. Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен.

Исследования репродуктивной токсичности на животных (см. раздел 5.3) свидетельствуют о наличии повышенного риска спонтанного аборта. Имеющийся объем данных не позволяет адекватно оценить риск спонтанного аборта у беременных женщин при применении интерферона бета, однако, эти данные не свидетельствуют о наличии повышенного риска. Применение пэгинтерферона бета-1а во время беременности может быть рассмотрено исходя из клинической необходимости.

Лактация

Доступные ограниченные данные о проникновении интерферона бета-1а/пэгинтерферона бета-1а в грудное молоко, а также химические/физиологические характеристики интерферона бета-1а/пэгинтерферона бета-1а, позволяют предположить, что концентрация интерферона бета-1а/пэгинтерферона бета-1а, выделяемого с грудным молоком, незначительна. Неблагоприятного влияния на новорожденного (ребенка), находящегося на грудном вскармливании, не ожидается.

Пэгинтерферон бета-1а допускается применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии пэгинтерферона бета-1а на фертильность человека отсутствуют. У животных анновуляторные эффекты наблюдались при введении препарата в очень высоких дозах (см. раздел 5.3). Данные о влиянии пэгинтерферона бета-1а на фертильность самцов отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пэгинтерферон бета-1а не оказывает либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (которые при этом встречались чаще, чем при применении плацебо) нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при подкожном применении пэгинтерферона бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, были эритема в месте инъекции, гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, миалгия, озноб, боль в месте инъекции, астения, зуд в месте инъекции, артралгия.

Наиболее частой НЛР, приведшей к отмене терапии пэгинтерфероном бета-1а в дозе 125 мкг подкожно каждые 2 недели, был гриппоподобный синдром (<1%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В ходе клинических исследований 1468 пациентов получали пэгинтерферон бета-1а подкожно в течение 278 недель (общая экспозиция эквивалентна 4217 пациенто-лет). 1285 пациентов получали терапию пэгинтерфероном бета-1а в течение, как минимум, 1 года, 1124 пациентов, как минимум, в течение 2 лет, 947 пациентов, как минимум, в течение 3 лет и 658 пациентов, как минимум, в течение 4 лет. Сопоставимые данные были получены в ходе плацебо-контролируемой фазы рандомизированного исследования ADVANCE, длившейся 1 год и неконтролируемой фазы того же исследования, длившейся еще 1 год, а также продленного исследования по безопасности АТТАИН (пациенты получали терапию препаратом до 4 лет).

В таблице 2 ниже приведены обобщенные данные о НЛР, чаще выявлявшихся у пациентов, которым подкожно вводили пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели (n=512), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (n=500) в течение 48 недель, а также данные пострегистрационного применения.

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

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$)

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)

очень редко ($< 1/10\ 000$)

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении пэгинтерферона бета-1а

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения	Нечасто
	тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром*	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, гиперчувствительность	Нечасто
	анафилактические реакции ¹	Частота неизвестна
Психические нарушения	депрессия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	Очень часто
	эпилептические приступы	Нечасто

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	легочная артериальная гипертензия [†]	Неизвестно
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция [§] , зуд	Часто
	крапивница	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей	миалгия, артралгия	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нефротический синдром, гломерулосклероз	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астения	Очень часто
	гипертермия, воспаление в месте инъекции, боль, гематома в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, отек в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции	Часто
	некроз в месте инъекции	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела	Часто
	снижение числа тромбоцитов	Нечасто

* Класс-эффект для интерферонов бета (см. раздел 4.4).

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

[§] Класс-эффект для интерферонов.

¹ Нежелательные реакции, наблюдавшиеся только в пострегистрационном периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гриппоподобные симптомы

Гриппоподобный синдром отмечали у 47% пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, и у 13% пациентов, получавших плацебо. Частота гриппоподобных симптомов (например, гриппоподобное состояние, озноб, гиперпирексия, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль и лихорадка) была наибольшей в начале терапии и обычно снижалась в течение первых 6 месяцев. 90% отмеченных случаев гриппоподобных

симптомов были легкими или средними по своей тяжести. Не было случаев регистрации гриппоподобного симптома как серьезной нежелательной реакции. Менее 1% пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а во время плацебо-контролируемой фазы исследования ADVANCE, прекратили терапию вследствие гриппоподобных симптомов. В открытом исследовании, у пациентов, переведенных с терапии интерфероном бета на пэгинтерферон бета-1а, оценивали время начала и продолжительность профилактического лечения гриппоподобных симптомов. Среднее время начала появления гриппоподобных симптомов было 10 часов (межквартильный размах от 7 до 16 часов) после инъекции, средняя продолжительность была 17 часов (межквартильный размах от 12 до 22 часов).

Реакции в месте инъекции

Реакции в месте инъекции (например, эритема, боль, зуд или отек) были зарегистрированы у 66% пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо. Эритема в месте инъекции была наиболее частой реакцией. Из отмеченных реакций, в месте инъекции 95% были легкими или средними по тяжести. У одного из 1468 пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а во время клинических исследований, развился некроз в месте инъекции, который разрешился после стандартной медикаментозной терапии.

Изменения активности печеночных трансаминаз

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

Гематологические нарушения

Снижение числа лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечены у 7% пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а, и у 1% пациентов, получавших плацебо. Среднее число лейкоцитов оставалось в пределах нормы у пациентов, получавших лечение пэгинтерфероном бета-1а. Снижение числа лейкоцитов не сопровождалось повышенным риском развития инфекций или серьезных инфекций. Частота потенциально клинически значимого снижения числа лимфоцитов ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) (<1%), числа нейтрофилов ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) (<1%) и числа тромбоцитов ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) ($\leq 1\%$) была схожей у пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а и получавших плацебо. Два серьезных случая были зарегистрированы у пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а: у одного пациента (<1%) развилась тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$), у другого пациента (<1%) развилась тяжелая нейтропения (число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). У обоих пациентов число клеток крови восстановилось после отмены терапии пэгинтерфероном бета-1а. Незначительное снижение числа эритроцитов отмечено у пациентов, получавших лечение пэгинтерфероном бета-1а. Частота потенциально клинически значимых случаев снижения числа эритроцитов ($<3,3 \times 10^{12}/\text{л}$) была схожей у пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Реакции гиперчувствительности

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

Легочная артериальная гипертензия

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

Внутримышечный путь введения

В открытое перекрестное исследование было включено 136 пациентов для оценки биоэквивалентности однократного подкожного и внутримышечного введения 125 мкг пэгинтерферона бета-1а у здоровых добровольцев. Наиболее частые нежелательные явления (наблюдавшиеся с частотой >10% в любой группе) в оба периода лечения включали озноб (35,6% после внутримышечного введения и 26,9% после подкожного введения), боль (22,0% после внутримышечного введения и 14,2% после подкожного введения), боль в месте инъекции (11,4% после внутримышечного введения и 14,9% после подкожного введения), эритему в месте инъекции (2,3% после внутримышечного введения и 25,4% после подкожного введения) и головную боль (35,6% после внутримышечного введения и 41,0% после подкожного введения). После внутримышечного введения частота реакций в месте инъекции была ниже (14,4%), чем после подкожного введения (32,1%).

Протеинурия была обнаружена у 1/130 (0,8%) участника после подкожного введения и у 4/131 (3,1%) участников после внутримышечного введения, при этом какие-либо нежелательные лекарственные реакции отсутствовали.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы: передозировка маловероятна при данной форме выпуска препарата (предварительно заполненный шприц).

Лечение: при передозировке пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; интерфероны.

Код АТХ: L03AB13

Пэгинтерферон бета-1а – это интерферон бета-1а, конъюгированный с одной линейной молекулой метокси-поли(этиленгликоль)-О-2-метилпропиональдегида массой 20000 Да (20 кДа мПЭГ-О-2-метилпропиональдегид), при этом степень замещения составляет 1 моль полимера на моль белка. Общая молекулярная масса составляет примерно 44 кДа, из которых доля белковой части составляет около 23 кДа.

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

Фармакодинамические ответы оценивали путем измерения индукции интерферон-зависимых генов, включая гены, кодирующие 2',5'-олигоденилатсинтетазу (2',5'-OAS), белок А резистентности к миксовирусу (МхА), и несколько хемокинов и цитокинов, а также неоптерин (D-эритро-1, 2, 3-тригидроксипропилптерин), вещество, образующееся под действием интерферон-индуцируемого фермента – ГТФ-циклогидролазы I. Индуцирование генов у здоровых добровольцев было выше при оценке как по максимальной концентрации, так и по экспозиции (площадь под кривой зависимости эффекта от времени) на фоне применения пэгинтерферона бета-1а по сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а (в/м) при введении обоих препаратов в одинаковой дозе, рассчитанной по активности (6, ММЕ). Этот ответ был более устойчив и дольше наблюдался на фоне применения пэгинтерферона бета-1а: повышенная концентрация сохранялась до 15 дней по сравнению с 4 днями при применении непегилированного интерферона бета-1а.

Повышенные концентрации неоптерина определяли как у здоровых добровольцев, так и пациентов с рассеянным склерозом, получавших пэгинтерферон бета-1а; при этом непрерывное и длительное повышение в течение 10 дней наблюдалось при применении пэгинтерферона бета-1а по сравнению с 5 днями при применении непегилированного интерферона бета-1а. Концентрация неоптерина снижается до исходных значений через две недели после применения препарата

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата пэгинтерферона бета-1а оценивали в течение 1 года в плацебо-контролируемой фазе двухлетнего рандомизированного двойного слепого исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (исследование ADVANCE). 1512 пациентов были рандомизированы и получили подкожно препарат пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 микрограмм один раз в 2 недели (n=512) или один раз в 4 недели (n=500) или плацебо (n=500).

Первичной конечной точкой была среднегодовая частота обострений (СЧО). Дизайн исследования и исходные показатели пациентов в исследовании представлены в таблице 3. Прямых сравнительных исследований клинической эффективности и безопасности пегилированного и непегилированного интерферона бета-1а, а также перевода пациентов с лечения непегилированным на лечение пегилированным интерфероном, не проводили.

Таблица 3. Дизайн исследования

Анамнез заболевания	Пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющие не менее 2 обострений за последние 3 года и одно обострение за последний год, сумма баллов по EDSS \leq 5,0
Продолжительность наблюдения	1 год
Исследуемая популяция	83% ранее не леченные пациенты 47% \geq 2 обострений за последний год 38% не менее 1 Gd ⁺ очага на исходной МРТ 92% \geq 9 T2-очагов на исходной МРТ 16% EDSS \geq 4 17% ранее получавшие лечение пациенты
Исходные показатели	
Средний возраст (лет)	37
Продолжительность заболевания (средняя/медиана, лет)	3,6/2,0
Среднее число обострений за последние 3 года	2,5
Средний исходный балл по EDSS	2,5

EDSS - expanded disability status scale, Расширенная Шкала Оценки Инвалидизации

Gd⁺: очаги, накапливающие гадолиний

Пэгинтерферон бета-1а, вводимый один раз в 2 недели в течение года, достоверно уменьшил среднегодовую частоту обострений на 36% в сравнении с плацебо (p=0,0007) (таблица 4). Эффект сохранялся при анализе по подгруппам, объединенным на основе демографических показателей и исходных характеристик заболевания. Пэгинтерферон бета-1а в сравнении с плацебо также достоверно уменьшил риск обострений на 39% (p=0,0003), риск стойкого прогрессирования инвалидизации, подтвержденного через 12 недель, на 38% (p=0,0383), а

подтвержденного через 24 недели (по данным ретроспективного анализа) – на 54% ($p=0,0069$), число новых или увеличивающихся Т2-очагов на 67% ($p<0,0001$), число Gd⁺-очагов на 86% ($p<0,0001$), число новых Т1-гипоинтенсивных очагов на 53% ($p<0,0001$). Клиническая эффективность была отмечена уже через 6 месяцев от начала введения пэгинтерферона бета-1а в дозе 125 мкг один раз в 2 недели, при этом число новых и увеличивающихся Т2-очагов снизилось на 61% ($p<0,0001$) в сравнении с плацебо. По конечным точкам, связанным с обострениями и данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) за год в группе, получавшей пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, эффект был более выраженным в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели.

Анализ данных, полученных за 2 года исследования, подтвердил сохранение эффективности, отмеченной через 1 год лечения (после завершения плацебо-контролируемой фазы). Ретроспективный анализ данных, полученных за 2 года исследования, показал, что в группе пациентов, получавших пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей препарат каждые 4 недели, была достоверно меньше частота достижения конечных точек, включая среднегодовую частоту обострений (на 24%, $p=0,0209$), риск обострения (на 24%, $p=0,0212$), риск прогрессирования стойкой инвалидизации, подтвержденной через 24 недели (на 36%, $p=0,0459$), и конечных точек по данным МРТ (число новых/увеличивающихся Т2-очагов на 60%, Gd⁺-очагов на 71%, новых Т1-гипоинтенсивных очагов на 53%, для всех $p<0,0001$).

В расширенном исследовании АТТАИН, долгосрочная эффективность пэгинтерферона бета-1а сохранялась при непрерывном лечении до 4 лет, как показали клинические и МРТ измерения активности заболевания РС. Из 1468 пациентов, 658 пациентов продолжали лечение пэгинтерфероном бета-1а не менее 4 лет.

Результаты этого исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4. Клинические результаты и результаты МРТ

	Плацебо	Пэгинтерферон бета-1а 125 мкг каждые 2 недели	Пэгинтерферон бета-1а 125 мкг каждые 4 недели
Клинические конечные точки			
N	500	512	500
Среднегодовая частота обострений	0,397	0,256	0,288
Отношение рисков 95% ДИ P		0,64 0,50 – 0,83 $p=0,0007$	0,72 0,56 – 0,93 $p=0,0114$
Доля участников с обострениями	0,291	0,187	0,222
Отношение рисков 95% ДИ P		0,61 0,47 – 0,80 $p=0,0003$	0,74 0,57 – 0,95 $p=0,020$
Доля участников с подтвержденным через 12 недель прогрессированием инвалидизации*	0,105	0,068	0,068
Отношение рисков 95% ДИ P		0,62 0,40 – 0,97 $p=0,0383$	0,62 0,40 – 0,97 $p=0,0380$

Доля участников с подтвержденным через 24 недели прогрессированием инвалидизации*	0,084	0,040	0,058
Отношение рисков 95% ДИ P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Конечные точки МРТ			
N	476	457	462
Среднее значение [медиана] числа новых или увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов (диапазон)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Отношение среднего числа очагов (95% ДИ) P		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Среднее значение [медиана] числа контрастируемых гадолинием очагов (диапазон)	1,4** [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% снижение по сравнению с плацебо P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Среднее значение [медиана] числа новых Т1-гипоинтенсивных очагов (диапазон)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% снижение по сравнению с плацебо P		53 p<0,0001	18 0,0815

ДИ: доверительный интервал

* Стойкое прогрессирование инвалидизации определялось как увеличение по крайней мере на 1 балл от исходного значения EDSS ≥ 1 или увеличение на 1,5 балла у пациентов с исходной оценкой EDSS = 0, сохраняющейся в течение 12/24 недель.

** n=477

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

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

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

Исследование биоэквивалентности внутримышечного и подкожного введения

В открытое перекрестное исследование было включено 136 участников для оценки биоэквивалентности однократного внутримышечного и подкожного введения пэгинтерферона бета-1а в дозе 125 у здоровых добровольцев.

Для фармакодинамического (ФД) анализа определяли концентрацию неоптерина, маркера активности интерферона-бета, в сыворотке после введения 125 мкг пэгинтерферона бета-1а внутримышечно и подкожно.

Кривые зависимости концентраций неоптерина в сыворотке от времени после однократного подкожного или внутримышечного введения 125 мкг пэгинтерферона бета-1а были схожи, максимальные концентрации (E_{peak}) достигались с медианой E_{Tmax} , равной 40,1 и 44,0 часа, соответственно. Увеличение средних геометрических уровней неоптерина от исходного значения до максимальной концентрации при 2 путях введения было схожим: после подкожной инъекции отмечалось увеличение с 8,0 до 22,6 нмоль/л, а после внутримышечной инъекции – с 8,1 до 23,2 нмоль/л. Общая системная экспозиция неоптерина ($EAUC_{0-336ч}$ и $EAUC_{0-504ч}$) при 2 способах введения также была схожа.

Поскольку была подтверждена биоэквивалентность внутримышечного и подкожного введения, предполагается, что лекарственные формы пэгинтерферона бета-1а для внутримышечного и подкожного введения будут схожи по профилю эффективности.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

После подкожного введения пэгинтерферона бета-1а пациентам с рассеянным склерозом, максимальная концентрация препарата (C_{max}) достигалась через 1 – 1,5 дня. После многократного введения (каждые 2 недели) дозы 125 мкг, C_{max} (средняя \pm стандартная ошибка) составила 280 ± 79 пг/мл.

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

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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

пэгинтерферона бета-1а в равновесном состоянии составил 78 ± 15 часов. Среднее значение клиренса в равновесном состоянии пэгинтерферона бета-1а составило 4.1 ± 0.4 л/час.

Применение в особых популяциях

Нарушение функции почек

Исследование с однократным введением здоровым добровольцам и пациентам с почечной недостаточностью разной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой, а также с терминальной стадией почечной недостаточности), показало избирательное увеличение АUC (13-62%) и C_{max} (42-71%) у пациентов с легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 50 до ≤ 80 мл/мин/1,73 м²), средней (расчетная скорость клубочковой фильтрации от 30 до < 50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации >80 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым гемодиализ требовался 2-3 раза в неделю, АUC и C_{max} были схожими со значениями этих показателей у добровольцев с нормальной функцией почек. Концентрация пэгинтерферона бета-1а снижалась примерно на 24% после каждого сеанса гемодиализа, из чего можно сделать вывод, что гемодиализ способствует частичному выведению пэгинтерферона бета-1а из системного кровотока.

Нарушение функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Раса

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

Исследование биоэквивалентности при внутримышечном и подкожном введении

Профили фармакокинетики (ФК) после однократного внутримышечного и подкожного введения 125 мкг пэгинтерферона бета-1а у здоровых добровольцев были схожи, максимальные концентрации достигались через 40,0 часов после инъекции (как подкожной, так и внутримышечной), значения $t_{1/2}$ составляли 97,1 и 79,1 часа, соответственно. В ходе статистического анализа C_{max} и AUC_{∞} была дополнительно подтверждена биоэквивалентность пэгинтерферона бета-1а при его внутримышечном и подкожном введении в дозе 125 мкг. Отношение средних геометрических значений (90% доверительный интервал) C_{max} при внутримышечном и подкожном введении было равно 1,08 (0,98 – 1,20), а AUC_{∞} – 1,09 (1,02 – 1,16). Эти значения входят в заданный диапазон эквивалентности 0,80 – 1,25.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность

После многократного подкожного введения пэгинтерферона бета-1а у макак-резус в дозах, превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу максимум в 400 раз (в пересчете на АУС), не было отмечено никаких эффектов помимо легких фармакологических ответов на интерферон бета-1а после первой и второй еженедельной инъекции. Исследования токсичности при многократном введении были ограничены 5 неделями, поскольку, начиная с третьей недели и далее, отмечалось значимое снижение экспозиции из-за образования у макак-резус антител к человеческому интерферону бета-1а. Таким образом, на основании этих исследований невозможно оценить безопасность долгосрочного применения пэгинтерферона бета-1а у пациентов.

Мутагенность

Пэгинтерферон бета-1а не проявлял мутагенной активности в испытаниях на обратные мутации у бактерий *in vitro* (тест Эймса), а также кластогенной активности в исследовании лимфоцитов человека *in vitro*.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности пэгинтерферона бета-1а на животных не проводились. На основании известного фармакологического действия интерферона бета-1а и опыта клинического применения интерферона бета, канцерогенный потенциал считается низким.

Репродуктивная токсичность

Репродуктивную токсичность пэгинтерферона бета-1а у беременных животных не изучали. Были проведены исследования фертильности и развития плода у макак-резус с использованием непегилированного интерферона бета-1а. При очень высоких дозах отмечались прекращение овуляции и увеличение частоты аборт. Какая-либо информация о возможном действии пэгинтерферона бета-1а на фертильность самцов отсутствует. При многократном введении пэгинтерферона бета-1а половозрелым самкам обезьян отмечалось влияние на длительность менструального цикла и уровни прогестерона. Была подтверждена обратимость изменений менструального цикла. Значимость этих доклинических данных для человека неизвестна.

Результаты исследований других соединений интерферона бета свидетельствуют об отсутствии тератогенного потенциала у этого препарата. Доступен лишь небольшой объем данных о влиянии интерферона бета-1а на пери- и постнатальный период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат
Уксусная кислота ледяная
Аргинина гидрохлорид
Полисорбат 20
Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

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

Если Плегриди хранился при комнатной температуре в течение 30 дней, его следует использовать или уничтожить. Если неясно, хранился ли Плегриди при комнатной температуре 30 дней или больше, его следует уничтожить.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (при температуре от 2 °С до 8 °С).

Не замораживать.

Хранить в оригинальной картонной пачке, для защиты от света.

Условия хранения лекарственного препарата при комнатной температуре см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл препарата в шприце из стекла типа I вместимостью 1 мл с шток-поршнем с бромбутиловым уплотнителем и иглой из нержавеющей стали.

По 2 шприца в запечатанном пластиковом поддоне. Пластиковый поддон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Картонная пачка дополнительно может иметь контроль первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Предварительно заполненный шприц препарата Плегриди для внутримышечного введения предназначен только для однократного применения.

Перед применением необходимо проверить шприц с препаратом. Предварительно заполненный шприц не должен применяться, если он имеет трещины или повреждения, раствор в шприце помутнел, окрасился или содержит инородные частицы. Раствор в шприце должен соответствовать описанию: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

Перед инъекцией извлеченный из холодильника препарат Плегриди должен быть согрет в естественных условиях до комнатной температуры (до 25 °С) около 30 мин.

Не используйте внешние источники тепла, например, горячую воду, для нагрева препарата Плегриди.

Для внутримышечного введения инъекции препарата Плегриди в дозе 63 мкг и 94 мкг, пациенты должны использовать специальные зажимы для титрования дозы препарата Плегриди, которые прикрепляются к шприцу для ограничения дозы.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Биоген Нидерландз Б.В.

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP, Нидерланды

Тел.: 31 20 542 2000

Эл.почта: regulatory.netherlands@biogen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Плегриди доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>