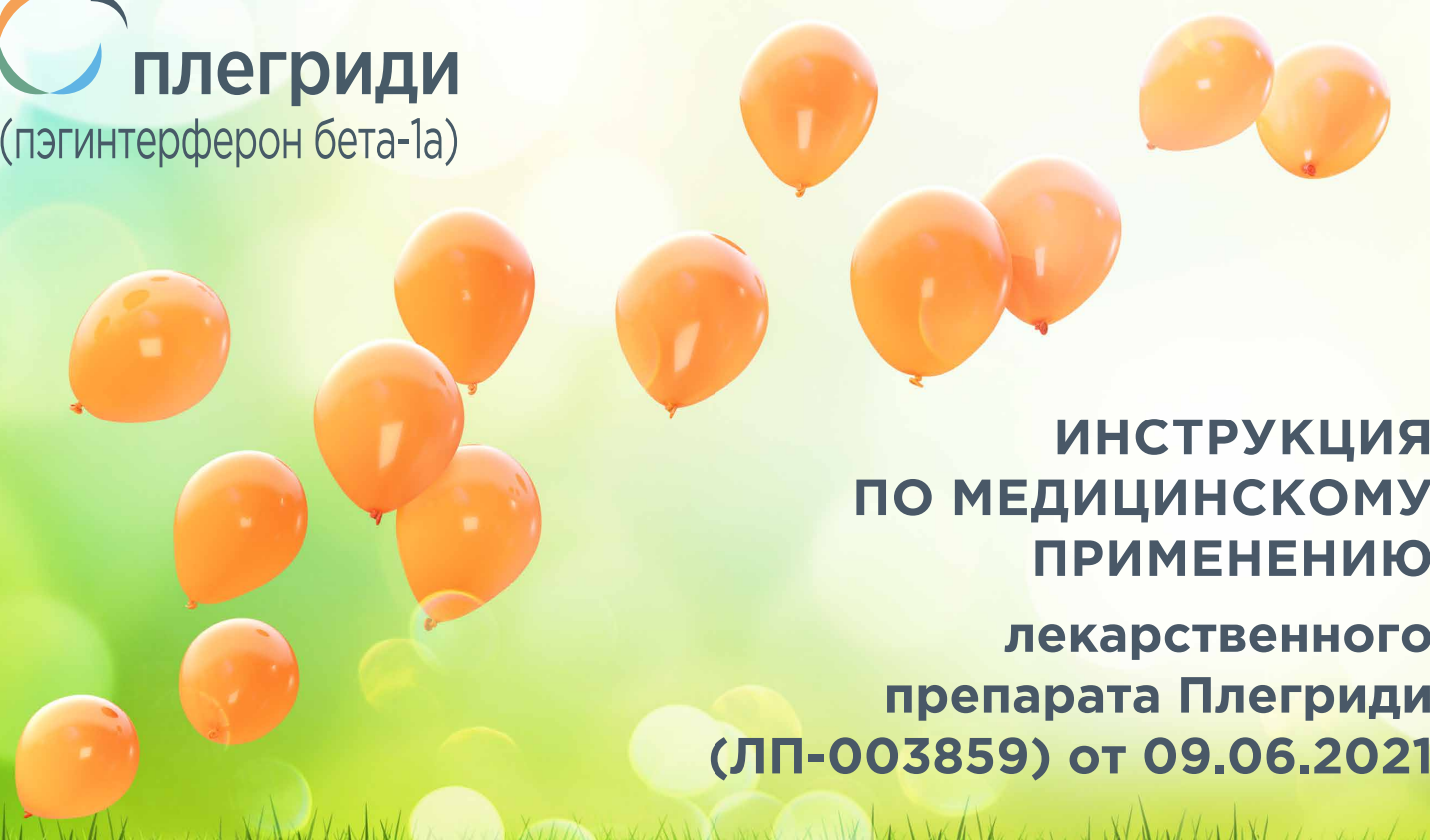




**плегриди**  
(пэгинтерферон бета-1а)



**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ  
ПРИМЕНЕНИЮ  
лекарственного  
препарата Плегриди  
(ЛП-003859) от 09.06.2021**

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПЛЕГРИДИ



**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003859

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Плегриди

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** пэгинтерферон бета-1а

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Раствор для подкожного введения

## СОСТАВ

### 1 ШПРИЦ СОДЕРЖИТ:

**Действующее вещество:**

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

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

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

**Вспомогательные вещества (для всех дозировок):**

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

## ОПИСАНИЕ

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

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

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

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуномодулирующее средство

**Код АТХ:** L03AB13

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### ФАРМАКОДИНАМИКА

**Механизм действия**

Точный механизм действия пэгинтерферона бета-1а при рассеянном склерозе неизвестен.

Плегриди связывается с рецепторами интерферона I типа на поверхности клеток и запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к регулированию экспрессии генов, зависимых от интерферона. Биологические эффекты, возможно, опосредованные препаратом Плегриди, включают усиление экспрессии противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-4 (ИЛ 4), ИЛ 10, ИЛ 27), снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона-γ, фактора некроза опухоли α (ФНО-α)) и подавление миграции активированных Т-клеток через гемато-энцефалический барьер; однако могут быть задействованы и дополнительные

механизмы. Поскольку патофизиология рассеянного склероза выяснена лишь частично, точный механизм действия препарата Плегриды неизвестен.

### **Фармакодинамические эффекты**

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

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

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

### **Клиническая эффективность и безопасность**

Эффективность и безопасность препарата Плегриды оценивали в течение 1 года в плацебо-контролируемой фазе двухлетнего рандомизированного двойного слепого исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (ADVANCE). 1512 пациентов получали подкожно препарат Плегриды в дозе 125 мкг один раз в 2 недели

(n=512) ИЛИ один раз в 4 недели (n=500) ИЛИ плацебо (n=500). Первичной конечной точкой была ежегодная частота обострений. План исследования и исходные показатели пациентов в исследовании представлены в *таблице 1*.

Прямых сравнительных исследований клинической эффективности и безопасности pegилированного и неpegилированного интерферона бета-1a, а также перевода пациентов с лечения неpegилированным на лечение pegилированным интерфероном, не проводили.

ТАБЛИЦА 1. План исследования

Анамнез заболевания	Пациенты с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющие не менее 2 обострений за последние 3 года и одно обострение за последний год, сумма баллов по РШОИ $\leq$ 5,0
Продолжительность наблюдения	1 год
Исследуемая популяция	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>83%</b> нелеченные</li> <li>● <b>47%</b> <math>\geq</math> 2 обострений за последний год</li> <li>● <b>38%</b> не менее 1 ГД + очага исходно</li> <li>● <b>92%</b> <math>\geq</math> 9 Т2-очагов исходно</li> <li>● <b>16%</b> РШОИ <math>\geq</math> 4</li> <li>● <b>17%</b> ранее леченные</li> </ul>
<b>ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ</b>	
Средний возраст (лет)	37
Продолжительность заболевания (средняя/медиана, лет)	3,6/2,0
Среднее число обострений за последние 3 года	2,5
Средняя сумма баллов по РШОИ	2,5

РШОИ: Расширенная Шкала Оценки Инвалидизации (РШОИ)

ГД+: очаги, накапливающие гадолиний

Плегриды, вводимый один раз в 2 недели в течение года, достоверно уменьшил ежегодную частоту обострений на 36% в сравнении с плацебо (p=0,0007). Эффект сохранялся при анализе по подгруппам, объединенным на основе демографических показателей и исходных характеристик заболевания. Плегриды также достоверно уменьшил

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

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

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

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

В подгруппе пациентов, имевших >1 осложнения за последний год и >9 Т2-очагов или >1 ГД+-очага ( $n=1401$ ), ежегодная частота обострений составила: 0,39 – у получавших плацебо, 0,29 – у получавших Плегриди каждые 4 недели и 0,25 – у получавших Плегриди каждые 2 недели. В данной подгруппе результаты были сопоставимы с общей популяцией, включенной в исследование.

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

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

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

### **Всасывание**

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

Подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в однократных дозах 63 (6 ММЕ), 125 (12 ММЕ) и 188 (18 ММЕ) мкг, соответственно, обеспечивало примерно в 4, 9, и 13 раз большую экспозицию (площадь под кривой концентрация-время,  $AUC_{0-24}$ ) 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  $481 \pm 105$  л.

### **Метаболизм и выведение**

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

## Фармакокинетика в особых группах пациентов

### **Почечная недостаточность**

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

### **Печеночная недостаточность**

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

### **Пожилые пациенты**

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

### **Пол**

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

### **Раса**

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

## Результаты доклинического изучения безопасности

Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1а в течение 5 недель макакам резус в дозах, в 55 раз

превышающих терапевтическую дозу, рассчитанную в мг на кг массы тела (принимая среднюю массу тела как 70 кг), не выявило признаков токсичности у животных.

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

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

### У пациентов с:

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

### **Беременность**

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

Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен.

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

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

### **Период грудного вскармливания**

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

Препарат Плегриди может применяться при кормлении грудью.

### **Фертильность**

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

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

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

### **Дозирование**

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

### **Начало терапии**

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

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

ТАБЛИЦА 2. Схема подбора дозы в начале лечения

Доза	Время*	Дозировка (мкг)	Маркировка предварительно заполненного шприца
Доза 1	День 0	63	оранжевый
Доза 2	День 14	94	голубой
Доза 3	День 28	125 (полная доза)	серый

\*Одна инъекция каждые 2 недели (14 дней)

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

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

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

### Способ введения

Препарат Плегриди предназначен **для подкожного введения**.

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

### Применение у особых групп пациентов

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Почечная недостаточность*

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

#### *Печеночная недостаточность*

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

#### *Дети*

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

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



#### *Меры предосторожности перед применением препарата.*

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

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

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

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

### Резюме профиля безопасности

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

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

В ходе клинических исследований 1468 пациентов получали Плегриди в течение 278 недель (общая экспозиция эквивалентна 4217 пациенто-лет). 1285 пациентов получали терапию препаратом Плегриди в течение, как минимум, 1 года, 1124 пациентов, как минимум, в течение 2 лет, 947 пациентов, как минимум, в течение 3 лет и 658 пациентов, как минимум, в течение 4 лет. Сопоставимые данные были получены в ходе плацебо-контролируемой фазы

рандомизированного исследования ADVANCE, длившейся 1 год и неконтролируемой фазы того же исследования, длившейся еще 1 год, а также продленного исследования по безопасности ATTAIN (пациенты получали терапию препаратом до 4 лет).

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

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

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

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* тромбоцитопения

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

#### Нарушения со стороны иммунной системы

*Нечасто:* ангионевротический отек, гиперчувствительность

*Частота неизвестна:* анафилактические реакции<sup>1</sup>.

#### Психические нарушения

*Часто:* депрессия

#### Нарушения со стороны нервной системы

*Очень часто:* головная боль

*Нечасто:* эпилептические приступы

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Неизвестно:* легочная артериальная гипертензия<sup>†</sup>

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Часто:* тошнота, рвота

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Часто:* алопеция<sup>§</sup>, зуд

*Нечасто:* крапивница

#### Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

*Очень часто:* миалгия, артралгия

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Редко:* нефротический синдром, гломерулосклероз

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

*Часто:* гипертермия, воспаление в месте инъекции,

боль, гематома в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, отек в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции

*Редко:* некроз в месте инъекции

#### Лабораторные и инструментальные данные

*Часто:* повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение активности лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела

*Нечасто:* снижение числа тромбоцитов

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

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

§ Класс-эффект для интерферонов

<sup>1</sup> Побочные эффекты, наблюдавшиеся только в пострегистрационном периоде

#### Описание отдельных НЛР

##### Гриппоподобные симптомы

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



Менее 1% пациентов, получавших Плегриди во время плацебо-контролируемой фазы исследования ADVANCE, прекратили терапию вследствие гриппоподобных симптомов. В открытом исследовании у пациентов, переведенных с терапии интерфероном бета на Плегриди, оценивали время начала и продолжительность профилактического лечения гриппоподобных симптомов. Среднее время начала появления гриппоподобных симптомов было 10 часов (диапазон от 7 до 16 часов) после инъекции, средняя продолжительность была 17 часов (диапазон от 12 до 22 часов).

#### **Реакции в месте инъекции**

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

#### **Изменения активности печеночных трансаминаз**

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

#### **Гематологические нарушения**

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

эритроцитов отмечено у пациентов, получавших лечение препаратом Плегриди. Частота потенциально клинически значимых случаев снижения числа эритроцитов ( $<3,3 \times 10^{12}/\text{л}$ ) была схожей у пациентов, получавших Плегриди, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

#### **Реакции гиперчувствительности**

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

#### **Легочная артериальная гипертензия**

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

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

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

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### Отслеживание

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

### Поражение печени

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

### Депрессия

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

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

### Реакции гиперчувствительности

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

### Реакции в месте инъекции

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

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

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

### Снижение числа форменных элементов периферической крови

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

## Нарушение со стороны почек и мочевыводящей системы

### *Нефротический синдром (класс-эффект)*

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

### *Тяжелая почечная недостаточность*

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

### **Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (класс-эффект)**

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

### **Изменения лабораторных показателей**

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

### **Эпилептические приступы**

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

### **Заболевания сердца**

На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Частота сердечно-сосудистых явлений была схожей при применении Плегриды (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 Плегриды. Тем не менее, необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе, такими как застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий или аритмия, для своевременного выявления возможного нарастания тяжести симптомов, особенно в начале терапии.

### **Иммуногенность**

При лечении препаратом Плегриды у пациентов могут появиться антитела к препарату. При длительности терапии 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. Формирование антител к интерферону, входящему в состав пэгинтерферона бета-1а, не оказало очевидного влияния на безопасность и эффективность препарата Плегриды, 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 очевидного влияния на безопасность или эффективность (в том числе ежегодную частоту обострений, появление новых и впервые увеличившихся патологических очагов по данным МРТ, прогрессирование стойкой инвалидизации).

### **Печеночная недостаточность**

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плегриды следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Необходимо периодически обследовать пациентов на наличие симптомов поражения печени. Кроме того, следует с осторожностью применять интерфероны на фоне сопутствующего лечения другими препаратами, способными вызывать поражение печени (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

### **Содержание натрия**

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

## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

## ФОРМА ВЫПУСКА

### Шприцы

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

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

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

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

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

Инструкция по применению может быть представлена в двух видах: в сложенном и в виде цветного буклета. Картонные пачки и/или коробки дополнительно могут иметь контроль первого вскрытия в виде стикера.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

## СРОК ГОДНОСТИ

### 3 года.

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

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

## ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ:

Биоген Айдек Лимитед, Великобритания  
Biogen Idec Limited, UK  
Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

### **Производитель готовой лекарственной формы и первичный упаковщик:**

Веттер Фарма-Фертигунг ГмБХ и Ко. КГ. Шютценштрассе 87 и 99-101, 88212 Равенсбург, Германия

### **Вторичная/потребительская упаковка и выпускающий контроль качества:**

ФУДЖИФИЛМ Диосинт Байотекнолоджиз Денмарк АпС. Биотек Аллея 1, ДК-3400 Хиллерод, Дания

### **Организация, принимающая претензии:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

# ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОГО ШПРИЦА ПЛЕГРИДИ



## ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

### Как вводить Плегриди

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

#### Примечание:

- Перед первым применением предварительно заполненного шприца Плегриди, врач или медсестра должны показать вам или человеку, который ухаживает за вами, как подготовить и ввести препарат Плегриди.
- Предварительно заполненный шприц препарата Плегриди предназначен только для подкожного введения.
- Каждый предварительно заполненный шприц Плегриди может использоваться только 1 раз.

⚠ **Никому не** передавайте ваш предварительно заполненный шприц Плегриди, чтобы предотвратить возможность инфицирования.

⚠ **Не** используйте более одного предварительно заполненного шприца каждые 14 дней (каждые 2 недели).

⚠ **Не** используйте шприц, если он упал, или имеются визуальные признаки повреждения.

## Схема дозирования

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

ТАБЛИЦА 3. Выбор необходимой упаковки препарата Плегриди

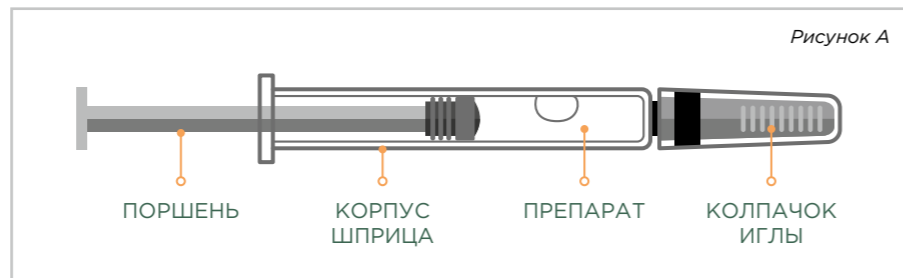
КОГДА	ВЫБОР ДОЗЫ	ВЫБОР УПАКОВКИ
День 0 (63 мкг)	<b>ПЕРВАЯ ИНЪЕКЦИЯ:</b> 63 мкг, выберите <b>оранжевый</b> шприц	 УПАКОВКА ДЛЯ НАЧАЛА КУРСА ЛЕЧЕНИЯ
День 14 (94 мкг)	<b>ВТОРАЯ ИНЪЕКЦИЯ:</b> 94 мкг, выберите <b>голубой</b> шприц	
День 28 и далее каждые 2 недели (125 мкг)	<b>ИНЪЕКЦИЯ ПОЛНОЙ ДОЗЫ:</b> 125 мкг, выберите <b>серый</b> шприц	 УПАКОВКА 125 МКГ

⚠ **Нельзя** применять более одного предварительно заполненного шприца в течение 14 дней (2 недели).

## Подготовка материалов для проведения инъекции препарата Плегриди



**Перед использованием** – устройство предварительно заполненного шприца Плегриди (Рисунок А).



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



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



## ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ

### Этап 1: Извлеките предварительно заполненный шприц из холодильника

**1** Извлеките одну упаковку Плегриди из холодильника и выберите предварительно заполненный шприц с подходящей дозой.



**2** Закройте упаковку и положите ее обратно в холодильник после извлечения одного предварительно заполненного шприца.



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



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

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

## Этап 2: Приготовьте необходимые принадлежности и вымойте руки

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



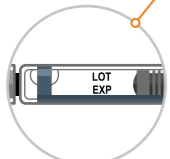
**2** **Вымойте** руки водой с мылом.

## Этап 3: Проверка предварительно заполненного шприца

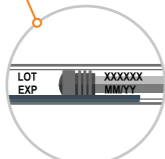


Рисунок Г

Рисунок В



ПРЕПАРАТ



СРОК ГОДНОСТИ

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

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



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

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



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

## ПРОВЕДЕНИЕ ИНЪЕКЦИИ

## Этап 4: Выберите и очистите место инъекции

**!** Предварительно заполненный шприц Плегриди **предназначен для подкожной инъекции** (инъекция в кожу).



**1** Предварительно заполненный **шприц Плегриди следует вводить** в живот, бедро или заднюю поверхность плеча (см. Рисунок Д).

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

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

2

Выберите место инъекции и **протрите кожу спиртовой салфеткой**.



3

Дайте месту инъекции **высохнуть** перед введением дозы.

**⚠ Не прикасайтесь к этой области повторно, прежде чем выполнить инъекцию.**



### Этап 5: Одним движением снимите колпачок иглы

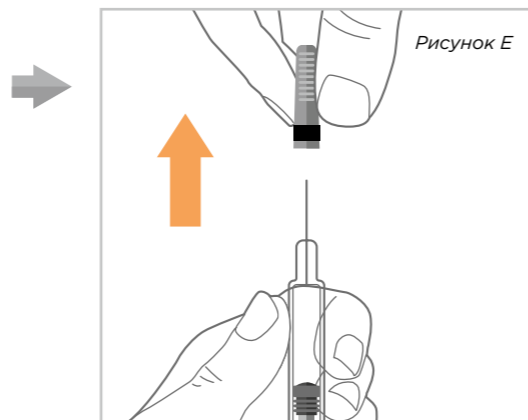
1

Используя одну руку, **держите шприц за стеклянный корпус**. Другой рукой, **крепко сожмите колпачок иглы и потяните его прямо от иглы** (см. Рисунок Е).

**⚠ Соблюдайте осторожность** при снятии колпачка иглы, чтобы избежать повреждения иглы.

**⚠ Не прикасайтесь к игле.**

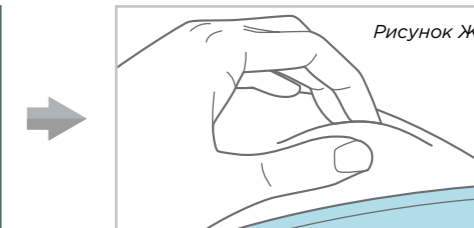
**⚠ Осторожно - не надевайте снова колпачок на предварительно заполненный шприц Плегриди. Вы можете получить травму от иглы.**



### Этап 6: Аккуратно зажмите место инъекции

1

Аккуратно зажмите кожу вокруг очищенного места инъекции большим и указательным пальцами, чтобы создать небольшую выпуклость (см. Рисунок Ж).



### Этап 7: Введение препарата

1

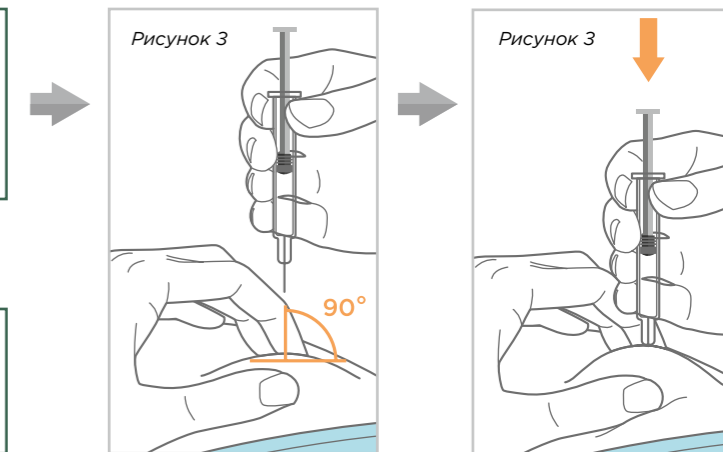
Держите предварительно заполненный шприц Плегриди **под углом 90°** к месту инъекции. **Быстро введите иглу прямо в складку кожи**, пока игла не окажется полностью под кожей. (см. Рисунок З).



2

После введения иглы **отпустите кожу**.

**⚠ Не тяните за поршень.**





**3** Медленно нажмите на поршень до упора, пока шприц не станет пустым (см. Рисунок И).

**⚠** Не вынимайте предварительно заполненный шприц Плегриди из места инъекции, пока не нажмете на поршень до упора.

Введенная игла должна находиться под кожей **в течение 5 секунд** после завершения введения препарата (см. Рисунок К).

**5 сек**

Рисунок И

Рисунок К

## Этап 8: Извлечение шприца из места инъекции

**1** Вытяните иглу прямо (см. Рисунок Л).

**⚠** Осторожно - не надевайте снова колпачок на предварительно заполненный шприц Плегриди. Вы можете получить травму от иглы.

**⚠** Не используйте повторно предварительно заполненный шприц Плегриди.

Рисунок Л

## ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ

## Этап 9: Выбросьте использованный предварительно заполненный шприц Плегриди

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

## Этап 10: Обработка места инъекции

**1** При необходимости **прикрепите марлевую салфетку или лейкопластырь** на место инъекции.

## Этап 11: Проверьте место инъекции

**1** Через **2 часа проверьте место инъекции** на наличие покраснения, отека или болезненности.

**2** Если у вас появится **кожная реакция, которая не пройдет в течение нескольких дней**, обратитесь к врачу или медсестре.

**3** Запишите дату и место инъекции.

**!** Записывайте даты и места **каждой инъекции**.

## ОБЩИЕ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

**!** **Не** используйте повторно предварительно заполненный шприц Плегриди.

**!** **Не** передавайте предварительно заполненный шприц Плегриди другим лицам.

**!** Храните предварительно заполненный шприц Плегриди и все препараты в недоступном для детей месте.

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПЛЕГРИДИ ОТ 09.06.2021

### Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!

**Регистрационный номер:** ЛП-003859. **Торговое наименование:** Пегриди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** пегинтерферон бета-1а. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** иммуномодулирующее средство. **Показания к применению:** лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к естественному или rekombинантному интерферону бета или пегинтерферону или любому вспомогательному веществу данного препарата, выраженная депрессия и/или суицидальные мысли, детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов с депрессивными расстройствами в анамнезе; тяжелой степенью почечной недостаточности; эпилептическими приступами в анамнезе; тяжелой степенью печеночной недостаточности. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Большое количество данных (более 1000 исходов беременности) из регистров и пост-регистрационного опыта применения показывает отсутствие признаков повышения риска серьезных врожденных аномалий после воздействия интерферона бета в период до зачатия или в первом триместре беременности. Опыт применения во втором и третьем триместрах очень ограничен. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, показано повышение риска спонтанного аборта. Риск спонтанного аборта у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, которые не указывают на повышенный риск. Применение препарата Пегриди во время беременности может быть рассмотрено при клинической необходимости. Период грудного вскармливания. Не установлено, выделяется ли пегинтерферон бета-1а с грудным молоком человека. Предположительно, согласно ограниченному доступным данным о проникновении интерферона бета-1а в грудное молоко, а также химическим/физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета, выделяемого с грудным молоком, незначительна. При кормлении грудью не ожидается опасных эффектов для младенцев и детей. Препарат Пегриди может применяться при кормлении грудью. Фертильность. Данные о влиянии пегинтерферона бета-1а на фертильность человека отсутствуют. **Способ применения и дозы.** Применение необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза. Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 125 мкг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентам следует рекомендовать менять место инъекций. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра. Перед инъекцией из холодильника препарат должен быть согрет в естественных условиях до комнатной температуры (около 30 мн). Лечение рекомендуется начинать с дозы 63 мкг (доза 1 день 0), затем повышать ее до 94 мкг (доза 2 день 14) и достигая полной дозы 125 мкг (доза 3 день 28). Затем каждые 2 недели (14 дней) рекомендуется вводить полную дозу (125 мкг). Применение у особых групп пациентов *Пожилые пациенты, пациенты с печеночной недостаточностью, дети:* безопасность и эффективность изучена недостаточно. *Пациенты с почечной недостаточностью:* коррекция дозы препарата не требуется. *Побочное действие.* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, тромбоцитическая микроангиопатия, включая тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром. *Нарушения со стороны иммунной системы.* Ангионевротический отек, гиперчувствительность, анафилактические реакции. *Психические нарушения:* депрессия. *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, эпилептические приступы. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* легочная артериальная гипертензия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, alopecia, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:* миалгия, артралгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нефротический синдром, гломерулосклероз. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд в месте инъекции, астения, гипертермия, боль, отек в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, гематома в месте инъекции, высыпания в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, некроз в месте инъекции. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела, снижение числа тромбоцитов. **Передозировка.** При передозировке пациенты могут быть госпитализированы для наблюдения и проведения соответствующей поддерживающей терапии. **Особые указания.** При применении препарата наблюдались случаи повышения активности ферментов печени. Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов поражения печени. Пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе препарат вводить с осторожностью. Применение пегинтерферона бета-1а необходимо прекратить, если развилась серьезная реакция гиперчувствительности. При подкожном применении интерферона бета были отмечены случаи развития реакций в месте инъекции, включая некроз в месте инъекции. Если у пациента появилось поражение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или оттоком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу. Цитопения (в том числе тяжелая нейтропения, тромбоцитопения) наблюдались у пациентов, получавших лечение препаратом Пегриди. На фоне лечения необходимо контролировать симптомы или признаки снижения числа форменных элементов периферической крови. При лечении препаратами интерферона бета отмечены случаи развития нефротического синдрома на фоне различных нефропатий. 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 лечение нефротического синдрома и оценка целесообразности прекращения терапии Пегриди. Препарат Пегриди применяют с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. При применении препаратов интерферона бета зарегистрированы случаи тромбоцитической микроангиопатии (ТМА), проявлявшиеся в виде тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) или гемолитического уремического синдрома (ГУС). При выявлении клинических признаков ТМА, рекомендуется провести дополнительные исследования числа тромбоцитов, концентрации ЛДГ, мазков крови и функции почек. Если диагноз ТМА подтвержден, терапию Пегриди прекратить и провести безотлагательное лечение, включающее обменное переливание плазмы. Терапия интерферонами сопровождается изменениями лабораторных показателей. Пациентам перед началом и регулярно во время терапии Пегриди рекомендуется выполнять полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, включая число тромбоцитов, биохимический анализ крови, в том числе функциональные печеночные пробы (например, определение активности АЛС, АСТ). Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный мониторинг показателей клинического анализа крови с подсчетом числа форменных элементов крови и числа тромбоцитов. Гипотиреоз и гипертиреоз наблюдались при применении препаратов интерферона бета. Оценку функции щитовидной железы рекомендуется проводить по клиническим показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе – регулярно. Применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противозепилептические препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется. На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Необходим постоянный контроль за пациентами с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе (застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий или аритмия). При лечении препаратом Пегриди у пациентов могут появиться антитела к препарату, способные снизить эффективность терапии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Пегриди следует назначать с осторожностью и тщательно контролировать его применение. Каждый предварительно заполненный шприц с препаратом Пегриди содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия. **Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Препарат Пегриди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2 тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58