

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Плегриди, 63 мкг, раствор для подкожного введения

Плегриди, 94 мкг, раствор для подкожного введения

Плегриди, 125 мкг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

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 (мППЭГ) 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 5.1).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: пэгинтерферон бета-1а

Плегриди, 63 мкг, раствор для подкожного введения

Каждый предзаполненный шприц содержит 63 мкг пэгинтерферона бета-1а (в пересчете на белок) в 0,5 мл раствора для подкожного введения.

Плегриди, 94 мкг, раствор для подкожного введения

Каждый предзаполненный шприц содержит 94 мкг пэгинтерферона бета-1а (в пересчете на белок) в 0,5 мл раствора для подкожного введения.

Плегриди, 125 мкг, раствор для подкожного введения

Каждый предзаполненный шприц содержит 125 мкг пэгинтерферона бета-1а (в пересчете на белок) в 0,5 мл раствора для подкожного введения.

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 подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный или слабо-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 5.1).

Режим дозирования

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 1.

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

Таблица 1: 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 4.8).

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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.

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 Плегриди не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Плегриди не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Препарат Плегриди предназначен *для подкожного введения*.

Рекомендуется обучить пациента правильной технике подкожных инъекций с применением предварительно заполненного шприца. Пациентам следует рекомендовать менять место подкожных инъекций каждые 2 недели. Препарат обычно вводят под кожу живота, плеча или бедра.

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 6.3).

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета или 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).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с:

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

Особые указания

Отслеживание

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

Поражение печени

На фоне применения препаратов интерферона бета были зарегистрированы случаи повышения печеночных трансаминаз в сыворотке, 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 4.8).

Депрессия

Плегриди следует вводить с осторожностью пациентам, у которых отмечены депрессивные расстройства в анамнезе (см. раздел 4.3).

Депрессия встречается чаще у пациентов с рассеянным склерозом на фоне применения 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. В подобных случаях следует рассмотреть целесообразность отмены препарата Плегриди (см. раздел 4.8).

Реакции гиперчувствительности

Тяжелые 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 тяжелой реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата Плегриди и немедленно обратиться за медицинской помощью. Продолжать терапию препаратом Плегриди не следует (см. раздел 4.8).

Реакции в месте инъекции

При подкожном введении 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 с соблюдением требований асептики. Следует периодически контролировать самостоятельное введение препарата пациентом, особенно если отмечались реакции в месте инъекций. Если у пациента появилось повреждение кожи, которое может сопровождаться припухлостью или оттоком жидкости из области инъекции, то пациенту следует обратиться к врачу.

При подкожном введении 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 4.8).

Снижение числа форменных элементов периферической крови

У пациентов, получавших интерферон бета, отмечалось снижение числа всех форменных элементов периферической крови, включая редкие случаи панцитопении и тяжелой тромбоцитопении. При применении препарата Плегриди также отмечались случаи цитопении, включая редкие случаи тяжелой нейтропении и тромбоцитопении. Необходимо контролировать появление у пациента симптомов или признаков 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 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 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 препаратом Плегриди 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 препаратом Плегриди, 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 показаниям, а пациентам с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе – регулярно.

Эпилептические приступы

Плегриди необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе, у пациентов, получающих противосудорожные препараты, особенно если эпилепсия недостаточно контролируется (см. раздел 4.8).

Заболевания сердца

На фоне применения интерферона бета наблюдались случаи ухудшения заболевания сердца. Частота сердечно-сосудистых явлений была схожей при применении Плегриди (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 Плегриди. 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 препаратом Плегриди 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 Плегриди, 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 среднегодовую частоту обострений (СЧО), появление новых и впервые увеличившихся патологических очагов по данным МРТ, прогрессирование стойкой инвалидизации).

Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Плегриди 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 4.8 и 5.2).

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 снижали активность ферментов системы цитохрома Р450 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 Р450 печени, например, с некоторыми классами противоэпилептических средств и антидепрессантами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 интерферонов 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.

Лактация

Предположительно, согласно ограниченным доступным данным о проникновении интерферона бета-1а/пэгинтерферона бета-1а в грудное молоко, а также химическим/физиологическим характеристикам интерферона бета, концентрация интерферона бета/пэгинтерферона бета-1а, 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.

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

Препарат Плегриди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) (НЛР, которые отмечались чаще, чем при применении плацебо) 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%).

Табличное резюме нежелательных реакций

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 АТТАИН (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 ($\geq 1/100$, 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: Табличное резюме нежелательных лекарственных реакций

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения	<i>нечасто</i>
	тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру / гемолитический уремический синдром*	<i>редко</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, гиперчувствительность	<i>нечасто</i>
	анафилактические реакции ¹	<i>частота неизвестна</i>
Психические нарушения	депрессия	<i>часто</i>
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	<i>очень часто</i>
	эпилептические приступы	<i>нечасто</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	легочная артериальная гипертензия [†]	<i>неизвестно</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, рвота	<i>часто</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция [§] , зуд	<i>часто</i>
	крапивница	<i>нечасто</i>
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей	миалгия, артралгия	<i>очень часто</i>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нефротический синдром, гломерулосклероз	<i>редко</i>
	гриппоподобный синдром, лихорадка, озноб, эритема в месте инъекции, боль в	<i>очень часто</i>

Общие нарушения и расстройства в месте введения	месте инъекции, зуд в месте инъекции, астенция	
	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	<i>часто</i>
	некроз в месте инъекции	<i>редко</i>
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение температуры тела	<i>часто</i>
	снижение числа тромбоцитов	<i>нечасто</i>

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

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

§ Класс-эффект для интерферонов

¹ Побочные эффекты, наблюдавшиеся только в пострегистрационном периоде

Описание отдельных нежелательных реакций

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 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.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

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, зависящих 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 Плегриди неизвестен.

Фармакодинамические эффекты.

Плегриди 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. Интерфероны опосредуют многочисленные клеточные реакции, классифицируемые как противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие. Фармакологические свойства препарата Плегриди согласуются со свойствами интерферона бета-1а и, как считается, опосредуются белковой частью этой молекулы.

Фармакодинамические ответы на введение препарата Плегриди оценивали путем измерения индукции интерферон-зависимых генов, включая гены, кодирующие 2',5'-олигоаденилатсинтазу (2',5'-OAS), белок А 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 при оценке как по максимальной концентрации, так и по экспозиции (площадь под кривой зависимости эффекта от времени) на фоне применения Плегриди по сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а (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 Плегриди: 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 Плегриди, при этом непрерывное и длительное повышение в течение 10 дней наблюдалось при применении Плегриды по сравнению с 5 днями при применении непегилированного интерферона бета-1а. 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 СЧО. План 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. 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 EDSS $\leq 5,0$
Продолжительность наблюдения	1 год
Исследуемая популяция	83% нелеченные 47% ≥ 2 обострений за последний год 38% не менее 1 ГД ⁺ очага исходно 92% ≥ 9 T2-очагов исходно 16% EDSS ≥ 4 17% ранее леченные
Исходные показатели	
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

EDSS: Расширенная Шкала Оценки Инвалидизации (EDSS)

ГД⁺: очаги, накапливающие гадолиний

Плегриды, вводимый один раз в 2 недели в течение года, достоверно уменьшил СЧО 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 в сравнении с плацебо также достоверно уменьшил риск обострений на 39% (p=0,0003), риск стойкого прогрессирования инвалидизации, подтвержденного 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 T2-очагов – на 67% (p<0,0001), число ГД⁺-очагов – на 86% (p<0,0001), число новых T1-гипоинтенсивных очагов в сравнении с плацебо – на 53% (p<0,0001). Клиническая эффективность была отмечена уже через 6 месяцев от начала введения препарата Плегриды в дозе 125 мкг один раз в 2 недели, при этом число новых и впервые увеличившихся T2-очагов снизилось на 61% в сравнении с плацебо. Анализ числа обострений и конечных точек по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение 1 года терапии,

показал количественно более выраженный лечебный эффект в группе, получавшей пэгинтерферон бета-1а в дозе 125 мкг каждые 2 недели, в сравнении с группой, получавшей пэгинтерферон бета-1а 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 СЧО (на 24%, $p=0,0209$), риск обострения (на 24%, $p=0,0212$), риск прогрессирования стойкой инвалидизации, подтвержденной через 24 недели (на 36%, $p=0,0459$), 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 ($n=1401$), СЧО 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 с ≥ 2 обострениями за последний год и, по крайней мере, одним ГД⁺-очагом ($n=273$), СЧО 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

По сравнению с непегилированным интерфероном бета-1а период полувыведения пэгинтерферона бета-1а из сыворотки крови более длительный. Концентрация пегилированного интерферона бета-1а в сыворотке 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.

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, $AUC_{168\text{ ч}}$) 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.

Элиминация

Почечный клиренс определен как основной путь выведения препарата Плегриди. Ковалентно связанный с белком (интерфероном бета-1a) 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-1a примерно в 2 раза больше, чем для непегилированного интерферона бета-1a. У пациентов с рассеянным склерозом $t_{1/2}$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка) пэгинтерферона бета-1a в равновесном состоянии составил 78 ± 15 часов. Среднее значение клиренса в равновесном состоянии пэгинтерферона бета-1a 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, а также 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 ≤ 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, AUC и C_{max} были схожими со значениями этих показателей у добровольцев с нормальной функцией почек. Концентрация пэгинтерферона бета-1a снижалась примерно на 24% после каждого сеанса гемодиализа, из чего можно сделать вывод, что гемодиализ способствует частичному выведению пэгинтерферона бета-1a из системного кровотока.

Печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики пэгинтерферона бета-1a 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-1a.

Пол

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

Раса

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Еженедельное подкожное введение пэгинтерферона бета-1a 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-1a 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-1a на

животных не проводились. Ежедневное подкожное введение пэгинтерферона бета-1a 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинина гидрохлорид
натрия ацетат тригидрат
уксусная кислота ледяная
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 до 25 °C в защищенном от света месте не более 30 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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 предназначен только для однократного применения.

Предварительно заполненный шприц не должен применяться, если он имеет трещины или повреждения, раствор в шприце помутнел, окрасился или содержит видимые 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 °C) около 30 мин. Не используйте внешние источники тепла, например, горячую воду, для нагрева препарата Плегриди .

Пациентам, начинающим лечение препаратом Плегриди раствор для подкожного введения, следует использовать упаковку для начала курса лечения.

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 на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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