

УТВЕРЖДЕНО

Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «__» _____ 20__

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Плегриди, раствор для инъекций, 63 мкг/0.5 мл, 94 мкг/0.5 мл и 125 мкг/0.5 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Пегинтерферон бета-1а представляет собой ковалентный конъюгат интерферона бета-1а, продуцируемый в клетках яичника китайского хомяка.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна предварительно заполненная шприц-ручка 0,5 мл содержит:

активное вещество – пегинтерферон бета-1а 63 мкг, 94 мкг или 125 мкг

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций

Прозрачный, бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат назначается для лечения рецидивирующе-ремитирующего рассеянного склероза (РС) у взрослых в возрасте 18 лет и старше.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемое дозирование Плегриди составляет 125 мкг подкожно каждые 2 недели (14 дней).

Начало терапии

Обычно рекомендуется, чтобы пациенты начинали лечение с 63 мкг при 1-ой дозе (день 0), увеличивая дозу до 94 мкг при 2-ой дозе (день 14), переходя на полную дозу в 125 мкг при 3-ей дозе (день 28) и продолжая принимать полную дозу (125 мкг) раз в две недели.

Режим титрования в начале лечения.

Доза	Время*	Количество (мкг)	Маркировка шприц-ручки
Доза 1	День 0	63	Оранжевая
Доза 2	День 14	94	Синяя
Доза 3	День 28	125 (полная доза)	Серая

* Инъекция каждые 2 недели (14 дней)

Титрование доз на начальной стадии терапии может облегчить гриппоподобные симптомы, которые могут возникнуть в начале терапии интерферонами. Профилактическое и сопутствующее применение противовоспалительной, обезболивающей и/или жаропонижающей терапии может предотвратить или уменьшить

гриппоподобные симптомы, которые иногда появляются во время терапии интерфероном.

Если очередная доза пропущена, необходимо принять ее как можно быстрее.

- Если осталось 7 и более дней до следующей запланированной дозы: пациенты должны немедленно принять пропущенную дозу. Затем лечение можно продолжать со следующей запланированной дозы.

- Если осталось менее 7 дней до следующей запланированной дозы: пациенты должны начать новый 2-недельный режим дозирования препарата, со дня, принятия пропущенной дозы. Не следует вводить две дозы Плегриды с интервалом в 7 дней и менее.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В настоящее время недостаточно данных по безопасности и эффективности Плегриды в лечении пациентов старше 65 лет.

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней, тяжелой степени, а также в терминальной стадии не требуется коррекция дозы.

Печеночная недостаточность

Воздействие Плегриды на пациентов с печеночной недостаточностью до конца не изучено.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность Плегриды, при приеме детьми и подростками в возрасте от 0 до 18 лет при лечении рассеянного склероза не установлена. Нет доступных данных.

Способ применения

Плегриды предназначен для подкожного введения.

После извлечения из холодильника, перед введением Плегриды необходимо дать нагреться до комнатной температуры (до 25 °С) в течение примерно 30 минут. При нагреве препарата следует использовать внешние источники тепла, такие как горячая вода.

Запрещается использовать предварительно заполненную шприц-ручку Плегриды, если жидкость окрашена, мутна или содержит плавающие частицы. Жидкость в шприце должна быть прозрачной и бесцветной.

Запрещается использовать предварительно заполненную шприц-ручку Плегриды, если в окне состояния инъекции шприц-ручки не видимы зеленые полосы. Запрещается использовать предварительно заполненную шприц-ручку Плегриды, если жидкость окрашена, мутна или содержит плавающие частицы. Жидкость в окне состояния лекарственного средства должна быть прозрачной и бесцветной.

Медицинским работникам рекомендуется обучить пациентов надлежащей технике самостоятельного введения подкожных инъекций предварительно заполненной шприц-ручкой. Также необходимо разъяснить необходимость чередования места для введения подкожной инъекции. Обычными местами для подкожной инъекции являются живот, руки и бедра.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к естественному или рекомбинантному интерферону бета, пегинтерферону (в т.ч. в анамнезе) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- текущая тяжелая депрессия и/или суицидальные наклонности.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение препаратом Плегриды следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза. Перед началом лечения следует информировать

больных о возможных побочных эффектах, связанных с применением препарата.

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических средств следует четко указывать название и номер серии вводимого препарата.

Поражения печени

При применении лекарственных препаратов интерферон бета были зарегистрированы: повышенный уровень печеночных трансаминаз в сыворотке крови, гепатит, аутоиммунный гепатит и редкие случаи тяжелой печеночной недостаточности. При терапии Плегриди наблюдалось повышение уровня ферментов печени. Пациенты должны находиться под контролем на случай проявления симптомов поражения печени.

Печеночная недостаточность

Следует соблюдать осторожность и строго контролировать лечение Плегриди пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Необходимо следить за проявлениями признаков поражения печени и соблюдать осторожность при применении интерферонов одновременно с другими лекарственными средствами, при лечении пациентов с печеночной недостаточностью.

Депрессия

Следует соблюдать осторожность при назначении Плегриди пациентам с предшествующими депрессивными расстройствами. При применении интерферонов возможно возникновение депрессии и суицидальных наклонностей, причем в группе лиц, страдающих рассеянным склерозом, частота таких явлений возрастает. При возникновении любых признаков депрессии или суицидальных мыслей, больному необходимо немедленно обратиться к лечащему врачу.

Пациенты, страдающие от депрессии, во время лечения должны находиться под строгим контролем. Следует рассмотреть возможность прекращения терапии Плегриди.

Реакции гиперчувствительности

Как редкие осложнения при лечении интерфероном бета, включая Плегриди, зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая случаи анафилаксии.

В случаях если пациент испытывает признаки и симптомы анафилаксии гиперчувствительности необходимо прекратить прием Плегриди и обратиться за немедленной медицинской помощью. Возобновлять курс лечения Плегриди не стоит.

Реакции на участке введения

При подкожном введении препарата возможны проявления местной реакции, в том числе некроз участка инъекции. Для минимизации риска развития местной кожной реакции следует выполнять требования по асептической технике введения. Процедура самостоятельного введения препарата пациентом должна периодически пересматриваться, особенно если замечены реакции на участке инъекции.

Если на участке введения наблюдается повреждение кожи, которое может сопровождаться отеком или вытеканием из участка введения жидкости, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. В клинических исследованиях, у одного пациента принимавшего Плегриди, был зарегистрирован некроз кожи на участке введения. Прекращение приема препарата после одного случая некроза зависит от его степени тяжести.

Ухудшение показателей периферической крови

У пациентов, принимающих интерферон бета, было зарегистрировано ухудшение показателей периферической крови во всех клеточных линиях, включая редкую панцитопению и острую тромбоцитопению. У пациентов, получавших Плегриди, наблюдалась цитопения, включая редкие случаи тяжелой нейтропении и тромбоцитопении. Необходимо контролировать проявление признаков или симптомов снижения показателей периферической крови у пациентов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нефротический синдром (классовый эффект)

При терапии лекарственными препаратами, содержащими интерферон бета, на различных временных отрезках в период лечения и с проявлениями через несколько лет после применения были зарегистрированы случаи проявления нефротического синдрома с различными лежащими в основе нефропатиями, включая коллапсирующий фокальный сегментный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, мембранопролиферативный гломерулонефрит и мембранную гломерулопатию. Рекомендуется периодический контроль ранних признаков и симптомов, например, отечности, протеинурии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с повышенным риском развития почечной недостаточности. Необходимо своевременное предупреждение нефротических симптомов, вплоть до прекращения приема Плегриди.

Острая почечная недостаточность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с острой почечной недостаточностью.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) (классовый эффект)

При терапии препаратами, содержащими интерферон бета, были зарегистрированы случаи развития тромботической микроангиопатии, проявляющиеся как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура или гемолитико-уремический синдром, включая случаи с летальным исходом. Случаи были зафиксированы в разные временные промежутки во время лечения и могут возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет после начала лечения интерфероном бета. Ранние клинические признаки включают в себя тромбоцитопению, возникновение гипертонии, лихорадку, симптомы расстройства центральной нервной системы (например, помрачение сознания, парез) и нарушение функции почек. Лабораторные показатели, указывающие на тромботическую микроангиопатию включают в себя снижение количества тромбоцитов, повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, обусловленное гемолизом и шизоцитоз (фрагментация эритроцитов) в мазках крови. Поэтому, если наблюдаются клинические признаки ТМА, рекомендуется дальнейший анализ уровней тромбоцитов крови, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, анализ крови и функции почек. Если диагностируется ТМА, требуется немедленное лечение (рассматривается замещение плазмы) и рекомендуется немедленное прекращение приема Плегриди.

Отклонения лабораторных показателей

Прием препаратов, содержащих интерферон бета, вызывает отклонение лабораторных показателей. Кроме лабораторных анализов, обычно необходимых для наблюдения за пациентами с рассеянным склерозом, до и после начала лечения Плегриди, а затем после завершения при отсутствии клинических симптомов, рекомендуется регулярно проводить общий анализ крови и подсчет отдельных видов лейкоцитов (лейкограмма), анализ количества тромбоцитов, и химический анализ крови, включая биохимические показатели печени (например, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ)).

Пациентам с миелосупрессией может потребоваться более интенсивный анализ крови, с дифференциалом и количеством тромбоцитов.

При приеме препаратов, содержащих интерферон бета, наблюдались случаи гипотиреоза и гипертиреоза. Рекомендуется регулярный контроль функции щитовидной железы у пациентов с предшествующей историей нарушения функции щитовидной железы.

Судорожные припадки

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Плегриди пациентам, ранее страдавшим судорожными припадками и принимающим антиэпилептические препараты, особенно если эпилепсия не контролируется подобающим образом антиэпилептиками.

Заболевания сердца

У пациентов, принимавших интерферон бета, было отмечено прогрессирование

заболеваний сердца. Пациентам с выраженными сердечными заболеваниями в анамнезе, такими как хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или аритмия, требуется контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, особенно на начальном этапе приема препарата.

Иммуногенность

У пациентов могут начать вырабатываться антитела к Плегриди. Данные по пациентам, принимавшим Плегриди в течении 2 лет, показывают, что менее чем у 1% (5/715) пациентов выработались стойкие нейтрализующие антитела к фрагменту пэгинтерферона бета-1а – интерферону бета-1а. Нейтрализующие антитела могут снизить клиническую эффективность. Однако развитие антител к фрагменту пэгинтерферона бета-1а интерферону бета-1а не оказывает заметного влияния на безопасность и клиническую эффективность, хотя данные для анализа были ограничены низкой частотой развития иммуногенности.

Три процента пациентов (18/681) выработали персистентные антитела к ПЭГ фрагменту пэгинтерферона бета-1а.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия и потому, фактически может считаться безнатриевым.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеются данные о том, что интерфероны снижают активность системы цитохрома P450-зависимых ферментов у людей и животных. Следует проявлять осторожность при назначении Плегриди совместно с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном и средствами, клиренс которых в значительной степени зависит от системы цитохрома P450, такими как, некоторые классы противоэпилептических препаратов и антидепрессантов.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью.

Беременность

Большой объем данных (более 1000 случаев беременности) из клинических исследований и после выхода препарата на рынок свидетельствует об отсутствии повышенного риска серьезных врожденных аномалий при приеме интерферона бета до зачатия или в течение первого триместра беременности. Однако продолжительность воздействия в течение первого триместра не определена, поскольку данные были собраны, в то время когда прием интерферона бета был противопоказан во время беременности, и при обнаружении или подтверждении беременности, вероятно, прием препарата прекращался. Данные о приеме препарата в течение второго и третьего триместров ограничены

Исходя из данных, полученных из исследований животных, существует вероятность повышенного риска самопроизвольного аборта. Риск самопроизвольных аборт у беременных женщин, подвергшихся воздействию интерферона бета, не может быть адекватно оценен на основе имеющихся в настоящее время данных, но данные, указывающие на повышенный риск, пока отсутствуют. При клинической необходимости, прием Плегриди может рассматриваться во время беременности.

Кормление грудью.

Выделение пэгинтерферона бета-1а в материнском молоке не известно.

Имеющаяся ограниченная информация о выделении интерферона бета 1а в грудное молоко вместе с химическими/физиологическими характеристиками интерферона бета свидетельствует о том, что уровни выделения интерферона бета 1а в материнском молоке незначительны. Никакого вредного воздействия на кормление грудью не предполагается. Препарат Плегриди можно принимать при кормлении грудью.

Фертильность

Данные о влиянии интерферона бета-1а на фертильность человека отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Плегриди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и тяжелым оборудованием.

4.8 Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями на препарат (с более высокой частотой, чем плацебо) при подкожном введении Плегриди 125 мкг каждые 2 недели были эритема на участке инъекции, гриппоподобная болезнь, гипертермия, головная боль, миалгия, озноб, боль на участке инъекции, астения, зуд на участке инъекции и артралгия. Наиболее часто встречающейся побочной реакцией, приводящей к прекращению приема препарата, была гриппоподобная болезнь (<1%).

В таблице приведены побочные реакции (с более высокой частотой, чем плацебо и разумной вероятностью появления) 512 пациентов, принимавших Плегриди, подкожным введением 125 мкг каждые 2 недели и 500 пациентов, получавших плацебо в течение 48 недель, и данные, собранные после выхода препарат на рынок.

Побочные реакции представлены в терминологии MedDRA (Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности) в рамках первичного системно-органный класса MedDRA.

Частота возникновения побочных реакций ниже выражена в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно - органный класс MedDRA	Побочная реакция	Частота
Нарушения крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Нечасто
	Тромботическая микроангиопатия, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру/гемолитический уремический синдром*	Редко
Нарушения иммунной системы	Ангioneвротический отек	Нечасто
	Гиперчувствительность	
	Анафилактический шок ¹	Неизвестно
Нарушения нервной системы	Головная боль	Очень часто
	Судороги	Нечасто
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Легочная артериальная гипертензия [†]	Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто
	Рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция [§] (выпадение волос)	Часто
	Зуд	
	Крапивница	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-	Миалгия	Очень часто
	Артралгия	

мышечной и соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нефротический синдром, гломерулосклероз	Редко
Общие расстройства и нарушения на участке введения	Эритема на участке введения	Очень часто
	Гриппоподобное заболевание	
	Лихорадка	
	Озноб	
	Боль на участке введения	
	Общая слабость	
	Зуд на участке введения	
	Гипертермия	Часто
	Боль	
	Отечность на участке введения	
	Приливы жара на участке введения	
	Гематома на участке введения	
	Сыпь на участке введения	
	Припухлость на участке введения	
	Изменение цвета на участке введения	
	Воспаления на участке введения	
	Некроз кожи на участке введения	
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение температуры тела	Часто
	Повышение уровня аланинаминотрансферазы	
	Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	
	Повышение уровня гамма-глутаминтрансферазы	
	Снижение уровня гемоглобина	
	Снижение содержания тромбоцитов	Нечасто
	Снижение количества белых кровяных телец	Часто
Нарушение психики	Депрессия	Часто

- Метка класса для лекарственных препаратов интерферон бета

⁺ Метка класса для лекарственных препаратов интерферон бета, см. ниже Легочная артериальная гипертензия

[§] Метка класса для лекарственных препаратов, содержащих интерферон

¹ Побочные реакции получены только после выхода препарата на рынок

Описание некоторых побочных реакций

Гриппоподобные симптомы

Гриппоподобное заболевание было отмечено у 47% пациентов, принимавших Плегриди, 125 мкг каждые 2 недели, и у 13% пациентов, принимавших плацебо. Частота проявления гриппоподобных симптомов (таких как, гриппоподобное заболевание, озноб, лихорадка, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль, лихорадка) была наиболее высокой в начале лечения и обычно снижалась в течение первых 6 месяцев.

У 90% пациентов, из всех, сообщивших о гриппоподобных симптомах, наблюдались симптомы легкой или умеренной степени тяжести. Ни один из симптомов не считался серьезным по своему характеру. Лечение менее 1% пациентов, принимавших Плегриди в плацебо-контролируемом исследовании ADVANCE, было прекращено из-за гриппоподобных симптомов. Открытое исследование пациентов, переходящих с терапии

интерфероном бета на Плегриди, дало дополнительные сведения о возникновении и продолжительности гриппоподобных симптомов. Среднее время до начала развития гриппоподобных симптомов составляло 10 часов (межквартильный размах от 7 до 16 часов) после введения, а средняя продолжительность составляла 17 часов (межквартильный размах от 12 до 22 часов).

Повышение печеночных трансаминаз

У пациентов, принимавших Плегриди, частота повышения уровня печеночных трансаминаз была выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Большинство возвышений ферментов были в <3 раза выше верхнего предела нормы. Повышение аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы (в >5 раз выше верхнего предела нормы) отмечалось у 1% и <1% пациентов, принимавших плацебо, и у 2% и <1% пациентов, принимавших Плегриди, соответственно. В клинических испытаниях повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке в сочетании с повышенным билирубином было зарегистрировано у двух пациентов, у которых до приема Плегриди наблюдались аномалии в результатах анализа печени. В обоих случаях аномалии были разрешены прекращением приема Плегриди.

Гематологические нарушения.

Снижение количества лейкоцитов $<3.0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 7% пациентов, принимавших Плегриди, и у 1% пациентов, принимавших плацебо. Среднее количество лейкоцитов оставалось в пределах нормы у пациентов, Плегриди. Снижение количества лейкоцитов не было связано с повышенным риском инфекций. Частота потенциально клинически значимого снижения количества лимфоцитов ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) ($< 1\%$) количества нейтрофилов ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) ($< 1\%$) и количества тромбоцитов ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) ($\leq 1\%$) была сходной у пациентов, принимавших Плегриди, и пациентов принимавших плацебо.

Два серьезных случая были зарегистрированы у пациентов принимавших Плегриди: один пациент ($< 1\%$) испытывал тяжелую тромбоцитопению (количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$), другой пациент ($< 1\%$) испытывал тяжелую нейтропению (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). У обоих пациентов принимавших Плегриди, также наблюдались незначительное снижение среднего количества эритроцитов. Частота потенциально клинически значимого снижения количества эритроцитов ($< 3,3 \times 10^{12}/\text{л}$) была сходной у пациентов, принимавших Плегриди, и пациентов, принимавших плацебо.

Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность была зарегистрирована у 16 % пациентов, принимавших 125 мкг Плегриди каждые 2 недели, и у 14 % пациентов, принимавших плацебо. Менее 1% пациентов, получавших лечение Плегриди испытывали серьезную гиперчувствительность (такую как ангионевротический отек, крапивница) при этом быстро восстанавливались после лечения антигистаминами и/или кортикостероидами. После выхода препарата на рынок сообщалось о серьезных случаях гиперчувствительности после введения Плегриди, включая случаи анафилаксии (частота неизвестна)

Легочная артериальная гипертензия

У пациентов, получавших лечение препаратами, содержащими интерферон бета, сообщалось о случаях легочной артериальной гипертензии. Такие случаи наблюдались в различные периоды, включая до нескольких лет после лечения интерфероном бета.

Сообщение о предполагаемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных

реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

При соблюдении рекомендаций передозировка маловероятна.

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: госпитализация для врачебного наблюдения, проведение соответствующей симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуностимуляторы. Интерфероны. Пегинтерферон бета-1а.

АТХ-код L03AB13

Механизм действия

Плегриди – это интерферон бета-1а, конъюгированный единичной линейной молекулой 20000 Да метокси поли (этиленгликоль) О-2-метилпропиональдегида (20 кДа мПЭГ О-2-метилпропиональдегид) при степени замещения 1 моль полимера/моль белка. Средняя молекулярная масса составляет примерно 44 кДа, из которой протеиновая часть это примерно 23 кДа.

Точный механизм действия пэгинтерферона бета-1а при рассеянном склерозе (РС) неизвестен. Плегриди связывается с рецептором интерферона типа I на поверхности клетки и вызывает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к регуляции экспрессии интерферон-чувствительных генов. Биологический эффект, который может быть достигнут с помощью Плегриди, включает в себя повышение регуляции противовоспалительных цитокинов (например, IL-4, IL-10, IL-27), понижающую регуляцию провоспалительных цитокинов (например, IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) и ингибирование миграции активированных Т-клеток через гематоэнцефалический барьер, однако могут быть задействованы дополнительные механизмы. Действительно ли механизм действия Плегриди при РС происходит тем же путем, что и биологический эффект, описанный выше, неизвестно, так как патофизиология рассеянного склероза изучена только частично.

Фармакодинамические эффекты

Плегриди является интерфероном бета-1а, конъюгированным единичной линейной молекулой 20 кДа метокси поли (этиленгликоль) в альфа-аминогруппе N-концевого аминокислотного остатка.

Интерфероны относятся к ряду протеинов природного происхождения, которые вырабатываются клетками в ответ на биологические и химические стимулы, и передают многочисленные клеточные реакции, которые по своей природе классифицируются как противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие. Фармакологические свойства Плегриди соответствуют свойствам интерферона бета-1а и, считается, что передаются протеиновой частью молекулы.

Фармакодинамический ответ был оценен измерением индукции генов, несущих интерферон-чувствительный регуляторный элемент, включая те, которые кодируются как 2',5'-олигоденилатсинтетазы (2',5'-OAS), миксовирус-резистентный белок А (MxA), и некоторые хемокины и цитокины, а также неоптерин (Д-эритро-1,2,3,-тригидроксипропилпретин), продукт интерферон-индуцируемого фермента, ГТФ циклогидролазы 1. Индукция гена у здоровых людей была выше по уровню пика и воздействию (площадь под кривой эффективности) для Плегриди по сравнению с

непегилированным интерфероном бета-1а (внутримышечно), при условии, что оба препарата вводились в одинаковой по воздействию дозировке (6 ММЕ). У Плегриди длительность этого ответа была устойчивой и продленной, при этом подъемы были зафиксированы вплоть до 15 дней по сравнению с 4 днями у непегилированного интерферона бета-1а. Повышение концентрации неоптерина было замечено как у здоровых людей, так и у пациентов с РС, принимавших Плегриди, с устойчивым и продолжительным подъемом более 10 дней, в то время как у пациентов, принимавших непегилированный интерферон бета-1а подъем продлился 5 дней. Концентрации неоптерина возвращаются к базовым через две недели.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность Плегриди были оценены в первый год 2-летнего плацебо-контролируемого рандомизированного двойного слепого клинического исследования у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (исследование ADVANCE). 1512 пациентам рандомизированно вводили подкожно 125 мкг Плегриди каждые 2 (n = 512) или 4 (n = 500) недели и плацебо (n = 500).

Основным определяемым параметром была частота обострений в течение 1 года. План исследования и исследуемая категория пациентов представлены в таблице 2.

Нет данных клинических исследований эффективности/безопасности, напрямую сравнивающих пегилированный и непегилированный интерферон бета-1а или пациентов, переключающихся с приема непегилированного интерферона на пегилированный.

Таблица 2: План исследования

План исследования	
История болезни	Пациенты с RRMS, по крайней мере, с 2 обострениями в течение предыдущих 3 лет и 1 обострением в предыдущем году с показателем EDSS $\leq 5,0$
Наблюдения после лечения	1 год
Исследуемая категория пациентов	83% ранее не получавшие препарат пациенты 47% ≥ 2 обострения в предыдущем году 38% как минимум 1 Gd+ на начало исследования 92% ≥ 9 поражений T2 на начало исследования 16% EDSS ≥ 4 17% ранее получавшие препарат пациенты
Базовые характеристики	
Средний возраст (лет)	37
Средняя/срединная длительность заболевания (лет)	3.6/2.0
Среднее количество обострений в течение предыдущих 3 лет	2.5
Средний бал по шкале EDSS на начало исследования	2.5

EDSS: Расширенная шкала оценки степени инвалидизации

Gd+: Гадолиниевые поражения

Частота обострений в течение одного года (таблица 3) была ниже у пациентов, принимавших Плегриди каждые 2 недели, чем у пациентов, принимавших плацебо (p=0,0007), отмечая постоянное снижение частоты обострений в годовом исчислении, в подгруппах, определяемых демографическими и исходными характеристиками заболевания. Прием Плегриди также снизил риск обострений на 39% (p=0,0003), риск

устойчивого прогрессирования инвалидности на 12 неделе на 38% ($p=0,0383$), и на 24 неделе (послеродовый анализ) на 54% ($p=0,0069$), количество новых или недавно увеличенных поражений T2 на 67% ($p<0,0001$), число гадолиниевых поражений на 86% ($p <0,0001$) и количество новых гипоинтенсивных поражений T1 на 53% ($p <0,0001$). Эффективность лечения наблюдалось уже через 6 месяцев: прием 125 мкг Плегриди каждые 2 недели продемонстрировал снижение появления новых или прекращение увеличения уже имеющихся поражений T2 по сравнению с приемом плацебо. Согласно результатам анализа обострений и исследований МРТ за первого год прием Плегриди 125 мкг каждые две недели продемонстрировал большую эффективность лечения по сравнению с приемом Плегриди каждые четыре недели.

Результаты, полученные в течение 2 лет, подтвердили, что эффективность, продемонстрированная за первый год плацебо контролируемого исследования, сохранялась. Прием Плегриди каждые 2 недели, показал статистически значимое снижение по сравнению с приемом Плегриди каждые 4 недели в течение 2 лет в ретроспективном анализе по результатам, таким как, частота обострений в годовом исчислении (24%, $p=0,0209$), риск обострений (24%, $p = 0,0212$), риск прогрессирования инвалидности, с подтвержденным результатом на 24 неделе (36%, $p = 0,0459$), результатам исследований МРТ (новые/увеличивающие T2 60%, Gd+ 71%, и новые гипоинтенсивные поражения T1 53%; $p<0,0001$ для каждого). В расширенном исследовании ATAIN долгосрочная эффективность приема Плегриди поддерживалась непрерывным лечением до 4 лет, согласно клиническим результатам и МРТ показателям активности заболевания. Лечение 658 пациентов из 1468 продолжалось не менее 4 лет. Результаты исследования приведены в Таблице 3.

Таблица 3: Результаты клинического исследования и показатели МРТ

	Плацебо	Плегриди 125 мкг каждые 2 недели	Плегриди 125 мкг каждые 4 недели
Результаты исследований			
Кол-во пациентов	500	512	500
частота обострений в годовом исчислении	0.397	0.256	0.288
Соотношение 95% CI p-значение		0.64 0.50 – 0.83 $p=0.0007$	0.72 0.56 – 0.93 $p=0.0114$
Доля пациентов с обострением	0.291	0.187	0.222
Отношение рисков 95% CI p-значение		0.61 0.47 – 0.80 $p=0.0003$	0.74 0.57 – 0.95 $p=0.020$
Доля с 12- недельным подтвержденным прогрессированием инвалидизации*	0.105	0.068	0.068
Отношение рисков 95% CI p-значение		0.62 0.40 – 0.97 $p=0.0383$	0.62 0.40 – 0.97 $p=0.0380$
Доля с 24- недельным подтвержденным прогрессированием	0.084	0.040	0.058

инвалидизации*			
Отношение рисков 95% CI p-значение		0.46 (0.26 – 0.81) p=0.0069	0.67 (0.41 – 1.10) p=0.1116
Показатели МРТ			
Кол-во пациентов	476	457	462
Среднее (срединное) количество новых или недавно увеличенных поражений T2 за 2 года (диапазон)	13.3 [6.0] (0 – 148)	4.1 [1.0] (0 – 69)	9.2 [3.0] (0 – 113)
Средний коэффициент поражений (95% CI) p-значение		0.33 (0.27, 0.40) p≤0.0001	0.72 (0.60, 0.87) p=0.0008
Среднее (срединное) количество поражений Gd за 2 года (диапазон)	1.4 [^] [0.0] (0 – 39)	0.2 [0.0] (0 – 13)	0.9 [0.0] (0 – 41)
% снижения по отношению к плацебо p-значение		86 p<0.0001	36 p=0.0738
Среднее (срединное) количество новых гипоинтенсивных поражений T1 за 2 года	3.8 [1.0] (0 – 56)	1.8 [0.0] (0 – 39)	3.1 [1.0] (0 – 61)
% снижения по отношению к плацебо p-значение		53 p<0.0001	18 0.0815

HR: коэффициент опасности

CI: Доверительный интервал

* Устойчивое развитие инвалидности было определено как увеличение как минимум на 1 балл от исходного уровня по шкале EDSS ≥ 1 или 1.5 балла для пациентов с исходным уровнем в 0 баллов по шкале EDSS, для 12/24 недель.

[^]n=477

Пациенты, не проходившие предыдущего лечения рассеянного склероза, не были включены в исследование.

Подгруппы пациентов с более высокой активностью заболевания были определены по критериям обострений и МРТ, как указано ниже, со следующими результатами эффективности:

- Для пациентов с ≥ 1 обострением за предыдущий год и ≥ 9 поражений T2 или ≥ 1 гадолиниевое поражения (n=1401), частота обострений за 1 год составила 0.39 в группе плацебо, 0.29 в группе Плегриды каждые 4 недели и 0.25 в группе Плегриды каждые 2 недели.

Результаты в этой подгруппе соответствовали результатам общей популяции.

- Для пациентов с ≥ 2 обострением за предыдущий год и как минимум 1 гадолиниевым поражением ($n=273$), частота обострений за 1 год составила 0.47 в группе плацебо, 0.35 в группе Плегриды каждые 4 недели, и 0.33 в группе Плегриды каждые 2 недели. Результаты в этой подгруппе численно соответствовали результатам общей популяции, но не были статистически значимыми.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность Плегриды у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет при лечении рассеянного склероза не были установлены. Данные отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойства

Пегинтерферон бета-1а имеет более высокий период полураспада в сыворотке, чем непегилированный интерферон бета-1а. При использовании постепенно нарастающих доз установлено, что концентрация пегинтерферона бета-1а в сыворотке крови пропорциональна дозе в диапазоне от 63 до 188 мкг.

Всасывание.

После подкожного введения пегинтерферона бета-1а пациентам с рассеянным склерозом (РС) максимальная концентрация в крови достигается в период между 1 и 1.5 днями. После повторных инъекций по 125 мкг каждые 2 недели зафиксированная максимальная концентрация (среднее значение \pm стандартная погрешность (SE)) составила 280 ± 79 пг/мл.

Подкожное введение пегинтерферона бета-1а продемонстрировало в 4, 9, и 13 раз более высокое воздействие ($AUC_{168ч}$ - площадь под кривой 168 ч) и примерно в 2, 3.5 и 5 раз более высокую максимальную концентрацию (C_{max}) после однократной дозы в 63 мкг (6 ММЕ), 125 мкг (12 ММЕ) и 188 мкг (18 ММЕ) по сравнению с внутримышечным введением 30 мкг (6 ММЕ) непегилированного интерферона бета-1а.

Распределение.

После многократного подкожного введения по 125 мкг каждые две недели, объем распределения, без учета поправки на биодоступность (среднее значение \pm стандартная погрешность (SE)), составил 481 ± 105 л.

Биотрансформация/ Выведение.

Клиренс мочой (почечный клиренс) считается основным путем выведения Плегриды. Процесс ковалентного конъюгирования части ПЭГ с протеином может изменить свойства немодифицированного протеина, включая сниженный почечный клиренс и замедленный протеолиз, что может увеличить период полураспада. Соответственно, период полураспада ($T_{1/2}$) пегинтерферона бета-1а у здоровых добровольцев примерно в два раза больше, чем период полураспада непегилированного интерферона бета-1а. У пациентов, страдающих рассеянным склерозом период полураспада (среднее значение \pm стандартная погрешность (SE)) пегинтерферона бета-1а составил 78 ± 15 ч в равновесном состоянии. Средний клиренс пегинтерферона бета-1а в равновесном состоянии составил 4.1 ± 0.4 л/ч.

Особые популяционные группы.

Почечная недостаточность

Исследование однократного введения здоровым пациентам и субъектам с различной степенью почечной недостаточности (легкая, тяжелая и терминальная стадия почечной недостаточности) показало частичное увеличение AUC (13-62%) C_{max} (42-71%) у пациентов с легкой (предполагаемая скорость клубочковой фильтрации от 50 до ≤ 80 мл/мин /1,73 м²), средней (предполагаемая скорость клубочковой фильтрации от 30 до 50 мл/мин /1,73 м²) и тяжелой (предполагаемая скорость клубочковой фильтрации от <30 мл/мин /1,73 м²) степенью недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации > 80 мл/мин /1,73 м²). Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в

гемодиализе 2-3 раза в неделю, показали сходные значения AUC и C_{\max} по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Каждый гемодиализ снижал концентрацию пегинтерферона бета-1а примерно на 24 %, что позволяет предположить, что гемодиализ частично удаляет пегинтерферон бета-1а примерно на 24%, что позволяет предположить, что гемодиализ, частично пегинтерферон бета -1а из системного кровообращения.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика пегинтерферона бета-1а у пациентов с печеночной недостаточностью не достаточно изучена.

Пациенты пожилого возраста

Данные клинических исследований пациентов в возрасте 65 лет ограничены. Однако результаты популяционного фармакокинетического анализа (у пациентов до 65 лет) свидетельствуют о том, что возраст не влияет на клиренс пегинтерферона бета-1а.

Пол

В ходе популяционного фармакокинетического анализа влияние пола на фармакокинетические свойства пегинтерферона бета-1а выявлено не было.

В ходе популяционного фармакокинетического анализа влияние расы пациента на фармакокинетические свойства пегинтерферона бета-1а выявлено не было.

5.3 Доклинические исследования безопасности

Токсичность

После повторного подкожного введения пегинтерферона бета-1а макакам-резусам в дозах, превышавших рекомендуемую терапевтическую дозу до 400 раз (в зависимости от воздействия, AUC); никаких эффектов, кроме известных умеренных фармакологических реакций у макак-резусов на интерферон бета-1а, после первой и второй еженедельной дозы не наблюдалось. Токсикологические исследования с повторными дозами были ограничены 5 неделями, так как воздействие было в значительной мере уменьшено с 3-й недели, из-за образования антител у макак-резусов к человеческому интерферону бета-1а. Таким образом, на основе этих исследований, долгосрочная безопасность хронического введения Плегриды не может быть оценена.

Мутагенез

Пегинтерферон бета-1а не показал мутагенности при исследовании обратных мутаций на бактериях (Ames) *in vitro* и кластогенности при анализе *in vitro* лимфоцитов человека.

Канцерогенез

Пегинтерферон бета-1а не исследовался на канцерогенность у животных. Исходя из известной фармакологии интерферона бета-1а и имеющихся результатов клинических исследований интерферона бета, ожидается, что потенциал канцерогенности будет низким.

Репродуктивная токсичность

Пегинтерферон бета-1а не исследовался на репродуктивную токсичность у беременных животных. Исследования на фертильность и развитие у макак-резусов проводились с непегилированным интерфероном бета-1а. При очень высоких дозах у животных наблюдались ановуляторные и абортивные эффекты. Информация о потенциальном влиянии пегинтерферона бета-1а на мужскую фертильность отсутствует. При повторном введении пегинтерферона бета-1а половозрелым самкам обезьян наблюдалось влияние на продолжительность менструального цикла и уровень прогестерона. Была продемонстрирована обратимость воздействия на продолжительность менструального цикла. Достоверность экстраполяции этих неклинических данных людям неизвестна.

Данные исследований с другими бета-соединениями интерферона не показали тератогенного потенциала. Информация о влиянии интерферона бета-1а в пери- и постнатальном периодах ограничена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ.

L-аргинина гидрохлорид,
тригидрат ацетата натрия,
ледяная уксусная кислота,
полисорбат 20,
вода для инъекций

6.2 Несовместимость.

Не установлено.

6.3 Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2⁰ С до 8⁰ С. Не замораживать! Допускается хранение в защищенном от света месте при температуре от 2⁰С до 25⁰С в течение 30 дней. При неиспользовании в течение 30 дней раствор подлежит уничтожению.

Хранить в защищенном от детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.5 мл препарата в шприц-ручке.

2 шприц-ручки, первая доза 63 мкг/0.5 мл (1 шприц-ручка с оранжевой маркировкой) и вторая доза 94 мкг/0.5 мл (1 шприц-ручка с голубой маркировкой), помещают в пластиковый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

По 0.5 мл препарата в шприц-ручке. 2 шприц-ручки дозировки 125 мкг/0.5 мл (шприц-ручка с серой маркировкой) помещают в пластиковый поддон.

По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата и отходов, оставшихся после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Любые неиспользованные лекарственные препараты или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санаи ве Тиджарет», Турция

Наименование держателя регистрационного удостоверения и юридический адрес
мкр. Мустафа Кемаль, 2119-ая улица, № 3, кв. 2-3, 06250, Чанкая, Анкара, Турция

Тел: + 90 312 219 6219

Факс: + 90 312 219 6219

E-mail: c.ulku@genilac.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Представительство компании АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санаи ве Тиджарет»,
в Республике Казахстан

г. Алматы, 050042, ул. Жандосова 98, БЦ «Навои Тауэрс»), офис 401

Тел: 8 (727) 3911097, 8 (727) 2434777

Тел/факс: 8 (727) 3911097 (доб. 101)

E-mail: infokz@genilac.com

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-БП-5 №022429

РК-БП-5№ 022430

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 Октября, 2016 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (обновления регистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>