

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 25 апреля 2014 г.  
№ 311

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Пегасис

#### Торговое название

Пегасис

#### Международное непатентованное название

Пегинтерферон альфа-2а

#### Лекарственная форма

Раствор для инъекций 135 мкг/0,5 мл, 180 мкг/0,5 мл

#### Состав

Один автоинжектор ProClick™ содержит

*активное вещество:* пегинтерферон альфа-2а 135 мкг или 180 мкг (в виде балк раствора пегинтерферона 104,0 мг или 138,7 мг соответственно),

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, спирт бензиловый, натрия ацетат, кислота уксусная ледяная, полисорбат 80, натрия ацетат 10% раствор до рН 6.0, кислота уксусная 10 % раствор до рН 6.0, вода для инъекций

#### Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета

#### Фармакотерапевтическая группа

Иммуностимуляторы. Интерфероны. Пегинтерферон альфа-2а.

Код АТХ L03AB11

#### Фармакологические свойства

##### Фармакокинетика

##### Всасывание

Всасывание пегинтерферона альфа-2а продолжительное, максимальные концентрации в сыворотке отмечаются через 72–96 часов после введения препарата. После однократного подкожного введения 180 мкг пегинтерферона альфа-2а концентрации препарата в сыворотке начинают определяться в пределах 3–6 часов. В течение 24 часов сывороточные концентрации достигают

80% от максимальных. Абсолютная биодоступность пегинтерферона альфа-2а составляет 84% и аналогична таковой у интерферона альфа-2а.

#### *Распределение*

Пегинтерферон альфа-2а обнаруживается преимущественно в кровотоке и внеклеточной жидкости, объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) после внутривенного введения составляет 6–14 л.

#### *Метаболизм*

Биотрансформация представляет собой основной механизм клиренса неизмененного пегинтерферона альфа-2а. Особенности метаболизма пегинтерферона альфа-2а охарактеризованы не полностью. У человека системный клиренс составляет 100 мл/ч, что в 100 раз ниже, чем при введении обычного интерферона альфа-2а. Продукты метаболизма пегинтерферона альфа-2а выводятся, главным образом, с мочой и в меньшей степени с желчью. Через почки выводится менее 10% дозы введенного интактного пегинтерферона альфа-2а. До тех пор, пока сохраняется связь молекулы ПЭГ и молекулы интерферона альфа-2а, метаболизируются оба: и ПЭГ, и интерферон альфа-2а.

#### *Выведение*

После внутривенного введения период полувыведения терминальной фазы для пегинтерферона альфа-2а составляет около 60 часов (у стандартного интерферона – 3-4 часа). После подкожного введения период полувыведения терминальной фазы длиннее – около 80 часов (диапазон от 50 до 140 часов у большинства больных). Период полувыведения терминальной фазы после подкожного введения может отражать не выведение, а продолжительное всасывание пегинтерферона альфа-2а.

При введении пегинтерферона альфа-2а 1 раз в неделю отмечается дозозависимое увеличение экспозиции к препарату. У больных хроническим гепатитом С через 5-8 недель терапии пегинтерфероном альфа-2а один раз в неделю сывороточные концентрации препарата становятся в 2-3 раза выше, чем после однократного введения, достигают стабильного уровня в течение 5-8 недель при введении 1 раз в неделю. При достижении стабильного уровня дальнейшей кумуляции пегинтерферона альфа-2а не происходит. Через 48 недель терапии соотношение максимальной и минимальной концентрации составляет около 1,5 – 2,0. Стабильный уровень концентрации пегинтерферона альфа-2а в сыворотке поддерживается в течение недели (168 часов) после введения.

#### *Больные с нарушением функции почек*

У лиц с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении гемодиализа, отмечалось снижение клиренса на 25%-45%, дозы пегинтерферона альфа-2а 135 мкг соотносимы с дозами 180 мкг при нормальной функции почек. Вне зависимости от стартовой дозы и степени выраженности нарушения функции почек во время лечения необходимо проводить мониторинг и соответствующие изменения дозы пегинтерферона альфа-2а в случае появления побочных эффектов.

### *Больные пожилого и старческого возраста*

Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) умеренно увеличивалась у лиц старше 62 лет по сравнению у лиц более молодого возраста. С учетом данных по экспозиции к препарату, фармакодинамическому ответу и переносимости, модификация дозы у пациентов старческого возраста не требуется.

### *Больные с циррозом печени и без цирроза*

У больных с компенсированным циррозом экспозиция к препарату и фармакокинетические характеристики были такими же, как у больных без цирроза.

### *Место инъекции*

Препарат вводят подкожно в область живота или переднюю поверхность бедра. Введение в области плеча снижает фармакокинетические показатели пегинтерферона альфа-2а.

### **Фармакодинамика**

Пегасис представляет собой пегилированный интерферон альфа-2а, который формируется путем конъюгации молекулы ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоль) с молекулой интерферона альфа-2а. Интерферон альфа-2а производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК и является производным продуктом клонированного гена человеческого лейкоцитарного интерферона, который синтезируется в клетках *E. coli*.

Пегасис оказывает такие же противовирусный и антипролиферативный эффекты, как и интерферон альфа-2а. Интерфероны связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток, запуская сложный внутриклеточный сигнальный механизм и быструю активацию транскрипции генов.

Стимулированные интерфероном гены модулируют многие биологические эффекты, включая подавление вирусной репликации в инфицированных клетках, подавление пролиферации клеток и иммуномодуляцию. У больных с хроническим гепатитом С с вирусологическим ответом на терапию Пегасисом отмечается двухфазное снижение уровня РНК вируса гепатита С (HCV). У больных, которые достигают устойчивого вирусологического ответа, первая фаза снижения происходит в течение 24-36 часов после введения первой дозы Пегасиса, вторая фаза в период от 4 до 16 недель терапии. В сравнении с лечением стандартными интерферонами Пегасис в дозе 180 мкг 1 раз в неделю имеет более выраженный эффект на выведение вириона и имеет лучший вирусологический ответ по окончании лечения.

Пегасис стимулирует выработку эффекторных протеинов, таких как неопротейн плазмы и 2',5'-олигоденилат синтетаза в дозозависимой манере. Максимальная стимуляция 2',5'-олигоденилат синтетазы достигается при введении дозы Пегасиса 180 мкг и 135 мкг и сохраняется таковой в течение одной недели. Выраженность и продолжительность активации 2',5'-олигоденилат синтетазы, вызванной введением Пегасиса, снижена у людей старше 62 лет и у людей с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина 20-40 мл/мин). Клиническое значение этих фармакодинамических параметров неизвестно.

## **Показания к применению**

- хронический гепатит В (Пегасис показан для лечения HBeAg-положительного и HBeAg-негативного хронического гепатита В у взрослых пациентов с компенсированным поражением печени и признаками вирусной репликации, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным воспалением печени и/или фиброзом)
- хронический гепатит С у взрослых пациентов с положительной РНК ВГС, в том числе у пациентов с компенсированным циррозом/или с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ. Пациентам с хроническим гепатитом С оптимальным является назначение Пегасиса в комбинации с рибавирином. Комбинация с рибавирином показана пациентам, ранее не получавшим терапию или при неэффективности предшествующей монотерапии интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) или комбинированной с рибавирином терапии. Монотерапия показана в случае непереносимости или наличия противопоказаний к рибавирину.

## **Способ применения и дозы**

### *Хронический гепатит В*

Рекомендованная доза Пегасиса как HBeAg-положительного, так и HBeAg-негативного хронического гепатита В составляет 180 мкг один раз в неделю подкожно в область живота или бедра. Рекомендованная продолжительность лечения Пегасисом - 48 недель.

### *Хронический гепатит С*

Рекомендованная доза Пегасиса в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином составляет 180 мкг один раз в неделю подкожно в области живота или бедра.

Продолжительность комбинированной терапии и суточная доза рибавирина в сочетании с Пегасисом должна быть индивидуализирована в соответствии с генотипом вируса пациента.

Пациенты, инфицированные генотипом 1 вирусного гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от вирусной нагрузки должны получать лечение в течение 48 недель. 24-недельное лечение возможно у пациентов с генотипом 1 в случае исходной низкой вирусной нагрузки (ВВН, не более 800000 МЕ/мл) или у пациентов с генотипом 4, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, и остается на неопределяемом уровне на 24-й неделе лечения. Однако, в итоге 24-недельная продолжительность лечения может быть связана с повышенным риском рецидива, чем 48-недельная. Поэтому необходимо принимать во внимание такие факторы, как переносимость комбинированной терапии, а также степень фиброза печени, когда решается вопрос о продолжительности лечения. Укорочение курса терапии у пациентов с генотипом 1 и исходной высокой вирусной нагрузкой (ВВН, более 800000 МЕ/мл), у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, и остается на неопределяемом уровне на 24 неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как данные исследований не позволяют исключить негативного влияния на устойчивый вирусологический ответ (таблица 1).

Пациенты с генотипами 2 или 3 вируса гепатита С, у которых РНК вируса определяется на 4-й неделе, независимо от исходной вирусной нагрузки, могут ограничиться 24-недельным курсом лечения. Лечение продолжительностью 16 недель возможно у пациентов с генотипом 2 или 3 с исходной низкой вирусной нагрузкой, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе лечения. В принципе, 16-недельный курс лечения может ассоциироваться с повышенным риском рецидива, чем 24-недельный курс лечения. У пациентов данной группы при принятии решения о продолжительности терапии следует принимать в расчет переносимость комбинированного лечения и степень фиброза печени. Укорочение продолжительности лечения у пациентов с генотипами 2 или 3 с исходной высокой вирусной нагрузкой, у которых РНК вируса не определяется на 4-й неделе, следует допускать с большей осторожностью, так как не исключается негативное влияние на устойчивый вирусологический ответ. Данные о пациентах с генотипами 5 или 6 ограничены; поэтому для них рекомендуется 48-недельный курс лечения Пегасисом в комбинации с рибавирином в дозе 1000-1200 мг.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию при комбинированном лечении больных вирусным гепатитом С.

Генотип вируса	Пегасис, 1 раз в неделю	Доза рибавирина в сутки	Продолжительность лечения
Генотип 1, НВН, БВО*	180 мкг	< 75 кг веса тела = 1000мг >75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1, ВВН, БВО*	180 мкг	< 75 кг веса тела = 1000мг >75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 4, БВО*	180 мкг	< 75 кг веса тела = 1000мг >75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 или 4, нет БВО*	180 мкг	< 75 кг веса тела = 1000мг >75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 2 или 3, НВН, БВО**	180 мкг	800 мг	16 или 24 недели
Генотип 2 или 3, ВВН, БВО**	180 мкг	800 мг	24 недели
Генотип 2 или 3, без БВО**	180 мкг	800 мг	24 недели

*БВО\** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе и РНК вируса не определяется на 24-й неделе.

*БВО\*\** - быстрый вирусологический ответ (РНК вируса не определяется) на 4-й неделе.

*НВН* – низкая вирусная нагрузка (не более 800000МЕ/мл); *ВВН* – высокая вирусная нагрузка (более 800000 МЕ/мл).

#### *Хронический гепатит С при неэффективности предыдущего лечения*

Рекомендуемая доза Пегасиса составляет 180 мкг в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 1000 мг для больных с массой тела менее 75 кг и 1200 мг для больных с массой тела 75 кг и выше, независимо от генотипа. Рибавирин принимают во время приема пищи. Пациентам, у которых вирус определяется на 12 неделе, следует прекратить лечение. Рекомендуемая длительность лечения составляет 48 недель. Для пациентов с генотипом 1, не ответивших на ранее проведенную комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, но расцененных как подходящих для лечения, срок лечения составляет 72 недели.

### *Сочетанная инфекция ВИЧ-ХГС*

Рекомендуемая продолжительность лечения Пегасисом в дозе 180 мкг один раз в неделю в комбинации с рибавирином или в монотерапии – 48 недель. Для пациентов с генотипом 1 доза рибавирина составляет 1000 мг для больных с массой тела менее 75 кг и 1200 мг для больных с массой тела 75 кг и выше. Для пациентов с иными генотипами доза рибавирина составляет 800 мг. Длительность лечения менее 48 недель не изучалась.

### *Предиктивность ответа и отсутствия ответа на терапию у ранее нелеченных пациентов*

Ранний вирусологический ответ на 12 неделе, определяемый как снижение вирусной нагрузки более, чем на 2 log от исходного или неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК вируса является предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Оценка предиктивности вирусологического ответа на терапию на 12 неделе лечения при рекомендованном режиме дозирования комбинированной терапии Пегасисом и рибавирином

	Негативный результат			Позитивный результат		
	Нет ответа на 12 неделе	Нет УВО	Предиктивность	Есть ответ на 12 неделе	Есть УВО	Предиктивность
Генотип 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Генотип 2 и 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

УВО\* - устойчивый вирусологический ответ

При монотерапии Пегасисом негативный результат предиктивности составляет 98%. Сходные негативные результаты были получены у больных сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС, которые получали Пегасис в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином (100% и 98%, соответственно). Позитивные предиктивные значения 45% и 70% получены при комбинированном лечении пациентов с генотипом 1 и пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС, генотип 2 или 3.

### *Предиктивность ответа и отсутствия эффекта терапии у пациентов с неэффективностью предыдущего лечения*

У больных при неэффективности предыдущего лечения (пролеченных вновь 48 или 72 недели), наилучшим предиктором эффективности лечения является супрессия вируса на 12 неделе лечения (неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С, или концентрация менее 50 МЕ/мл). Негативный предиктивный результат вирусной супрессии на 12 неделе лечения составляет 96% (363 из 380) и 96% (324 из 339) соответственно и позитивный предиктивный результат – 35% (20 из 57) и 57% (57 из 100) соответственно.

### Модификация дозы Пегасиса

**Общие:** если модификация дозы требуется из-за побочных реакций средней и тяжелой степени (клинических и/или лабораторных), обычно бывает достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако, в некоторых случаях требуется уменьшать дозу до 90 мкг или 45 мкг. После разрешения побочных реакций можно рассмотреть вопрос о повторном увеличении дозы, вплоть до прежней.

**Гематологические:** уменьшение дозы рекомендуется при снижении абсолютного числа нейтрофилов до менее 750/мм<sup>3</sup>. У больных с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 /мм<sup>3</sup> лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000/мм<sup>3</sup>. Применение Пегасиса следует возобновить в дозе 90 мкг под контролем числа нейтрофилов.

Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при снижении числа тромбоцитов менее 50000/мм<sup>3</sup>. При уменьшении тромбоцитов менее 25000/мм<sup>3</sup> препарат нужно отменить совсем.

Для устранения анемии, возникшей на фоне лечения, дозу рибавирина следует снизить до 600 мг в день (200 мг утром и 400 мг вечером), если имеют место следующие симптомы:

- у пациента без сердечно-сосудистого заболевания уровень гемоглобина составляет менее 100 г/л и не более 85 г/л, или
- у пациента со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием уровень гемоглобина снизился более чем на 20 г/л в течение 4 недель лечения.

Рибавирин следует отменить при следующих обстоятельствах:

- у пациента без сердечно-сосудистого заболевания уровень гемоглобина ниже 85 г/л, или
- у пациента со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием уровень гемоглобина меньше 120 г/л, несмотря на уменьшение дозы в течение 4 недель.

Если прием рибавирина приостановлен по причине отклонения лабораторных показателей или клинических проявлений, возобновление приема возможно по решению лечащего врача по восстановлению соответствующих показателей. Доза может составлять сначала 600 мг в день, затем увеличена до 800 мг, но дальнейшее повышение дозы не рекомендуется. При непереносимости рибавирина, лечение Пегасисом можно продолжать в виде монотерапии.

	Снизить дозу рибавирина до 600 мг	Отменить рибавирин	Снизить дозу Пегасиса до 135/90/45 мкг	Отменить Пегасис	Отменить оба препарата
Абсолютное число нейтрофилов			< 750/мм <sup>3</sup>	<500/мм <sup>3</sup>	
Количество тромбоцитов			<50 000/мм <sup>3</sup> >25 000/мм <sup>3</sup>		<25 000/мм <sup>3</sup>
Уровень гемоглобина (отсутствие сердечно-сосудистой патологии)	85 – 100 г/л	< 85 г/л			
Уровень	Снижение	Менее 120			

гемоглобина (при стабильном сердечно- сосудистом заболевании)	гемоглобина более, чем на 20 г/л в течение 4 недель	г/л, несмотря на уменьшение дозы в течение 4 недель			
---	--	--	--	--	--

*Функция печени:* Для больных хроническим гепатитом характерны колебания показателей функции печени. Однако, как и при лечении другими интерферонами альфа, повышение уровня АЛТ, по сравнению с исходным, наблюдалось у больных, принимающих Пегасис, включая пациентов с вирусологическим ответом.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при прогрессирующем повышении АЛТ, по сравнению с показателями до лечения, дозу Пегасиса нужно вначале уменьшить до 135 мкг. Если активность АЛТ продолжает увеличиваться, несмотря на снижение дозы, или сопровождается повышением концентрации билирубина или признаками печеночной декомпенсации, лечение следует отменить.

Для больных ХГВ (хронический гепатит В) транзиторные подъемы уровня АЛТ, иногда превышающие нормальный уровень АЛТ в 10 раз, обычны, и могут отображать иммунный ответ. В периоды такого повышения уровня АЛТ можно продолжать терапию при более частом мониторинговании функции печени.

*Пациенты пожилого возраста.* Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

*Дети и подростки.* Данные о безопасности и эффективности препарата у детей и подростков (6-18 лет) ограничены. Пегасис противопоказан детям в возрасте до 3 лет из-за наличия в составе бензилового спирта.

*Почечная недостаточность.* У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует начинать лечение с дозы 135 мкг. Несмотря на начальную дозу Пегасиса и стадию почечной недостаточности, следует тщательно наблюдать пациентов с почечной недостаточностью на предмет коррекции дозы в случае развития побочных эффектов.

*Нарушение функции печени.* Применение Пегасиса безопасно и эффективно при у пациентов с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью). Данных по применению Пегасиса при декомпенсированном циррозе печени (В и С по Чайлд-Пью) не имеется.

*Пошаговая инструкция для самостоятельного введения препарата.*

С целью правильного использования автоинжектора перед введением настоятельно рекомендуется внимательно ознакомиться, понять и тщательно следовать указаниям настоящей инструкции. Все возможные вопросы следует задавать медицинским работникам. Не следует приступать к введению до полной уверенности в понимании правильного использования автоинжектора ProClick™.

Предварительно заполненный автоинжектор ProClick™ рассчитан на домашнее применение у пациентов, которые были надлежащим образом

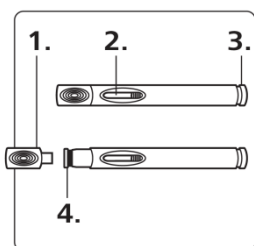


проинструктированы и не предназначается к использованию у детей и подростков младше 18 лет. Данное приспособление рассчитано на одноразовое применение и после использования подлежит уничтожению.

#### **Запрещается:**

- открывать или разбирать автоинжектор
- применять чрезмерную силу
- использовать автоинжектор для введения препарата через одежду
- использовать автоинжектор, если он поврежден
- применять, если препарат мутный, изменил цвет или содержит инородные частицы в своем составе
- трясти автоинжектор
- снимать колпачок до полной готовности к введению
- использовать предварительно автоинжектор повторно
- манипулировать защитным чехлом до, во время и после использования, т.к. это защитное устройство.

Компоненты предварительно заполненного автоинжектора ProClick™.



1. Колпачок
2. Смотровое окно
3. Пусковая кнопка
4. Защитный чехол иглы (виден только при снятом колпачке, см. Шаг 5)

Необходимо заранее подготовить ватный тампон, смоченный дезинфицирующим раствором.

Процедура введения состоит из следующих последовательных шагов:

- 1) визуальная проверка автоинжектора
- 2) адаптация препарата к комнатной температуре
- 3) очищение рук
- 4) выбор и подготовка места введения
- 5) снятие колпачка
- 6) расположение автоинжектора у места введения
- 7) выполнение инъекции
- 8) утилизация автоинжектора.

#### *Шаг 1. Визуальная проверка автоинжектора*

Достать автоинжектор из холодильника, не трясти. Осмотреть автоинжектор и препарат сквозь смотровое окно.

Уничтожить автоинжектор и использовать другой, если:

- раствор помутнел
- раствор содержит инородные частицы
- изменил цвет раствора (в нормальном состоянии от прозрачного до светло-желтого)
- какие-либо части автоинжектора повреждены

- срок хранения препарата просрочен. Дату срока хранения можно найти на картонной упаковке или на самом автоинжекторе.

Необходимо сохранять колпачок на автоинжекторе до Шага 5.

### *Шаг 2. Адаптация препарата к комнатной температуре*

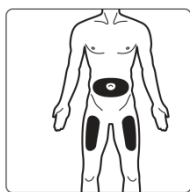
Дать нагреться изъятому из холодильника автоинжектору до комнатной температуры около 20 минут. Не нагревать автоинжектор другими способами.

### *Шаг 3. Очищение рук*

Тщательно вымыть руки с мылом

### *Шаг 4. Выбор и подготовка места введения*

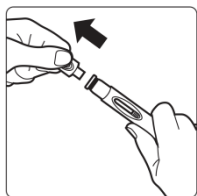
Выбрать место для введения на передней брюшной стенке или бедре (см. рисунок), избегая области пупка и места, которые могут раздражаться при ношении пояса или ремня. Для каждой инъекции выбирать разные места укола. Место введения очистить ватным тампоном, смоченным дезинфицирующим раствором. При необходимости, после инъекции обработать данный участок повторно. Дать коже в течении 10 секунд высохнуть. Не прикасаться к очищенному месту до введения.



### *Шаг 5. Снятие колпачка*

Крепко держа автоинжектор одной рукой, другой рукой снять колпачок.

Примечание: На колпачке находится неплотно сидящий металлический цилиндр. В случае если колпачок снят, автоинжектор должен использоваться немедленно. Если открытый автоинжектор не был использован в течении 5 минут, то он должен быть уничтожен и для введения необходимо использовать новый автоинжектор. Никогда не одевайте колпачок повторно.

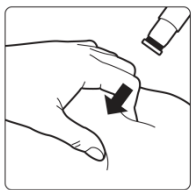


### *Шаг 6. Расположение автоинжектора у места инъекции*

Держите автоинжектор удобно в руке. Свободной рукой захватите и удерживайте складку кожи на месте введения таким образом, чтобы защитный чехол иглы прочно и безопасно располагался на складке кожи.

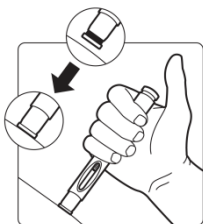
Разместить автоинжектор под прямым углом (90°) к складке кожи на месте введения.

*Примечание:* Пока не нажимать пусковую кнопку.



Плотно прижать автоинжектор к коже, пока защитный чехол иглы полностью не войдет в шприц.

→ теперь автоинжектор открыт и готов к инъекции.



### *Шаг 7. Выполнение инъекции*

Плотно удерживая автоинжектор на месте, нажать большим пальцем пусковую кнопку и сразу же отпустить ее.

→ Звук щелчка будет означать начало введения.

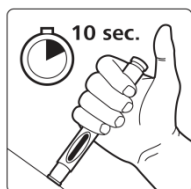
→ Красный индикатор в смотровом окне будет двигаться вниз по мере продолжения введения.



Необходимо удерживать автоинжектор, прижатым к коже, в течении 10 секунд до окончания инъекции.

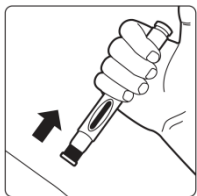
→ Второй щелчок слышен, когда пусковая кнопка поднимется назад.

→ Смотровое окно станет полностью красным.



Далее необходимо убедиться в том, что большой палец убран с пусковой кнопки. Извлечь автоинжектор под прямым углом (90°) из кожи.

→ Защитный чехол иглы выйдет автоматически и предотвратит случайный укол иглой.



### *Меры предосторожности:*

Если смотровое окно не полностью заполнено красным индикатором,

- защитный чехол иглы может не закрыться.
  - нельзя прикасаться к кончику автоинжектора, так как можно пораниться иглой
- может быть введена неполная доза.
  - нельзя использовать автоинжектор повторно
  - не следует пытаться повторить введение
  - необходимо связаться с лечащим врачом.

После введения, если это необходимо, протереть место инъекции ватным тампоном, смоченным дезинфицирующим раствором.

### *Шаг 8. Утилизация автоинжектора*

Нижеследующие инструкции следует применять как общее руководство по надлежащей утилизации.

Повторное надевание колпачка не требуется. Поместить использованные автоинжектор и колпачок в непрокальваемый утилизационный контейнер, который можно приобрести в аптеке или у медработников. Контейнер постоянно хранить в недоступном для детей месте. Уничтожать заполненный контейнер следует в соответствии с инструкциями фармацевта или медработника.



### **Побочные действия**

*Очень часто (>10%)*

- анорексия
- повышение температуры, озноб, боль и покраснение в месте инъекции
- слабость, астения
- алоpecia, сухость кожи, зуд, дерматит
- боли в мышцах и суставах
- депрессия, тревожность, бессонница
- головная боль, головокружение, нарушение концентрации внимания
- одышка, кашель
- тошнота, диарея, боль в животе

*Часто (>1%, <10%)*

- боли в груди, гриппоподобный синдром, недомогание, летаргия, приливы, жажда
- сыпь, повышенная потливость, псориаз, крапивница, экзема, реакции фоточувствительности, ночные поты
- боли в спине, артрит, боли в мышцах, боли в костях, боли в шее, слабость в мышцах, судороги
- эмоциональные расстройства, изменения настроения, агрессивность, раздражительность, снижение либидо
- ухудшение памяти, синкопы, вялость, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, нарушение вкуса, ночные кошмары, сонливость
- одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, ринофарингит, отечность пазух, заложенность носа, ринит, боль в горле
- рвота, диспепсия, дисфагия, афтозный стоматит, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, вздутие живота, сухость во рту
- тахикардия, сердцебиение, периферические отеки
- гипотиреоз, гипертиреоз
- снижение эректильной функции
- затуманенность в глазах, боль в глазах, конъюнктивит, ксерофтальмия
- головокружение, боль в ушах
- инфекции верхних дыхательных путей, бронхиты, кандидоз ротовой полости, инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, грибковые, вирусные, бактериальные инфекции
- тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия
- снижение массы тела

*Нечасто (>1%, <2%) у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ*

- апатия, лабильность
- боли в глотке и гортани, грипп, пневмония
- хейлит
- приобретенная липодистрофия
- звон в ушах
- хромотурия
- гиперлактацидемия/лактоацидоз

*Нечасто (>0,1%, <1%)*

- сахарный диабет
- дегидратация
- кровоизлияние в сетчатку
- артериальная гипертензия
- свистящее дыхание
- потеря слуха
- нарушение функции печени, опухоли печени, желудочно-кишечные кровотечения
- периферическая нейропатия, суицидальное настроение, галлюцинации
- пневмония, инфекции кожи
- саркоидоз, тиреоидит

*Редко (>0,1%, <0,001%)*

- кровоизлияние в головной мозг, васкулит
- миозит
- инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, наджелудочковая тахикардия, аритмия, мерцательная аритмия, перикардит, кардиомиопатия
- пептическая язва, панкреатит, печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени
- почечная недостаточность
- эндокардит, наружный отит
- интерстициальный пневмонит с летальным исходом, эмболия легочной артерии
- панцитопения
- диабетический кетоацидоз
- случаи суицида, психотические расстройства
- кома, конвульсии, паралич лицевого нерва
- зрительная нейропатия, отек диска зрительного нерва, сосудистые нарушения сетчатки, ретинопатия, изъязвление роговицы
- реакции анафилаксии, системная красная волчанка, ревматоидный артрит
- случаи передозировки

*Очень редко (<0,001%)*

- апластическая анемия
- идиопатическая или тромбоцитопеническая пурпура
- потеря зрения
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, сосудистый отек, мультиформная эритема

*Частота неизвестна*

- сепсис
- истинная красноклеточная аплазия
- отторжения печеночного и почечного трансплантата, болезнь Фогта-Коянаги-Харада
- мании, биполярные расстройства, мысли об убийстве
- ишемия сосудов головного мозга, периферическая ишемия
- серозная отслойка сетчатки
- ишемический колит
- рабдомиолиз

*Лабораторные показатели*

Лечение Пегасисом ассоциировалось с повышением уровня АЛТ и билирубина, нарушением баланса электролитов (гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), гипергликемией, гипогликемией и повышением уровня триглицеридов в сыворотке крови. У 2% от общего числа пациентов, получавших Пегасис в монотерапии или в комбинации с рибавирином, наблюдалось повышение уровня АЛТ, требующее изменения дозы или прекращения лечения.

Терапия Пегасисом сопровождалась снижением гематологических показателей (лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения и снижение уровня гемоглобина), которые, как правило, улучшались после коррекции дозы и возвращались к исходному уровню в пределах 4–8 недель после прекращения терапии.

Умеренная (абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $0,749 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и тяжелая (АЧН  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтропения наблюдалась у 24% (216/887) и 5% (41/887) пациентов, получавших Пегасис в дозе 180 мкг и рибавирин в дозе 1000/1200 мг на протяжении 48 недель.

#### *Антитела к интерферону*

У 1-5% пациентов, получавших Пегасис, отмечалось образование нейтрализующих антител к интерферону. Как и при терапии другими интерферонами, нейтрализующие антитела к интерферону чаще наблюдались при хроническом гепатите В. Однако корреляция между появлением антител и эффективностью лечения не выявлена.

#### *Функция щитовидной железы*

Терапия Пегасисом сопровождалась клинически значимыми изменениями лабораторных показателей функции щитовидной железы, требующими медицинского вмешательства. Частота возникновения (4.9%) этих изменений при терапии комбинацией Пегасис/рибавирин (NV15801) и другими интерферонами одинакова.

#### *Лабораторные показатели при ко-инфекции ВИЧ- ХГС*

Несмотря на то, что явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС встречаются чаще, большинство из них корректируются изменением дозы и использованием факторов роста и преждевременная отмена терапии требуется редко. Снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже  $500 \text{ клеток}/\text{мм}^3$  наблюдалось у 13% и 11% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис и терапию Пегасис/рибавирин соответственно. Снижение уровня тромбоцитов ниже  $50\,000 /\text{мм}^3$  наблюдалось при монотерапии Пегасисом у 10% пациентов, а при комбинированной терапии - у 8%. У 7% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис, и у 14% пациентов, получавших Пегасис/рибавирин, была зарегистрирована анемия (уровень гемоглобина  $<100 \text{ г/л}$ ).

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к альфа-интерферонам, к полиэтиленгликолю, к продуктам жизнедеятельности *E.coli* или любому другому компоненту препарата
- аутоиммунный гепатит
- тяжелые нарушения функции печени или декомпенсированный цирроз печени
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- тяжелые сердечные заболевания, включая нестабильные или неконтролируемые заболевания сердца, в анамнезе за предыдущие 6 месяцев
- печеночная недостаточность (6 и более баллов по Чайлд-Пью) у больных сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС (за исключением случаев, когда

гипербилирубинемия вызвана приемом таких лекарственных средств, как атазанавир и индинавир)

- комбинация с телбивудином
- беременность
- в комбинации с рибавирином (см. инструкцию по применению рибавирина) противопоказан мужчинам, чьи партнерши не применяют надежные средства предупреждения беременности

### **Лекарственные взаимодействия**

Не существует фармакокинетического взаимодействия с ламивудином и рибавирином при комбинированной терапии гепатита В и гепатита С.

Введение Пегасиса в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 4 недель не оказывает влияния на фармакокинетику толбутамида (CYP 2C19), мефенитоина (CYP 2C19), дебризохина (CYP 2D6) и дапсона (CYP 3A4). Пегасис является умеренным ингибитором активности изофермента 1A2 цитохрома P450: показано, что площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) теофиллина увеличивается на 25%. Поэтому необходим контроль концентрации теофиллина и коррекция дозы у больных, получающих теофиллин одновременно с Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин.

У пациентов, получавших поддерживающую терапию метадонном одновременно с Пегасисом в дозе 180 мкг 1 раз в неделю на протяжении 4 недель, отмечалось повышение концентрации метадона на 10-15%. Поэтому они нуждаются в наблюдении на предмет симптомов токсичности, связанной с метадонном.

При назначении пегинтерферона альфа-2а (180 мкг подкожно 1 раз в неделю) в комбинации с телбивудином (600 мг/сут) отмечен повышенный риск развития периферической нейропатии.

Одновременный прием рибавирина и зидовудина не рекомендуется в связи повышением риска развития анемии.

Фармакокинетического взаимодействия рибавирина с ингибиторами обратной транскриптазы (ламивудин и зидовудин или ставудин) не выявлено. Одновременный прием ингибиторов обратной транскриптазы с рибавирином не влияет на экспозицию рибавирина в плазме.

Не рекомендуется комбинация диданозина и рибавирина. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) *in vitro*, что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической невропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактатемии или лактоацидозу.

### **Особые указания**

Лечение Пегасисом в виде монотерапии или в комбинации Пегасис/рибавирин должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, так как может потребовать снижения дозы или временной отмены препарата или прекращения лечения вследствие возникновения умеренных или серьезных побочных реакций.



Терапии Пегасисом в виде монотерапии или в комбинации Пегасис/ рибавирин сопутствует снижение как общего числа лейкоцитов, так и абсолютного числа нейтрофилов, что обычно происходит в первые 2 недели терапии. В клинических исследованиях дальнейшее снижение форменных элементов отмечалось редко. При снижении абсолютного числа нейтрофилов до уровня менее 750 клеток/мм<sup>3</sup> рекомендуется уменьшить дозу препарата. У больных с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> препарат следует отменить до тех пор, пока АЧН не повысится до уровня более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. В клинических исследованиях Пегасиса в виде монотерапии или в комбинации Пегасис/рибавирин уменьшение АЧН было обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата.

Лечению Пегасисом в виде монотерапии или в комбинации Пегасис/ рибавирин сопутствовало снижение числа тромбоцитов, которое после лечения возвращалось к исходному уровню. При снижении числа тромбоцитов до уровня менее 50 000/мм<sup>3</sup> рекомендуется уменьшить дозу препарата, а при снижении до уровня 25 000/мм<sup>3</sup> – отменить препарат.

Анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л) наблюдалась в клинических исследованиях у 13% пациентов, получавших Пегасис и рибавирин в дозе 1000-1200 мг в течение 48 недель. Максимальное снижение уровня гемоглобина наблюдается на 4 неделе от начала приема рибавирина. Поэтому необходимо контролировать состав крови до начала лечения, на 2-й, 4-й неделях лечения и по его окончании.

Лабораторные критерии для возможности начала терапии:

- число тромбоцитов > 90 000/мм<sup>3</sup> (у больных с циррозом или переходом в цирроз – 75 000/мм<sup>3</sup>)
- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) > 1 500/мм<sup>3</sup>
- уровень гемоглобина > 120 г/л.

Применение комбинации Пегасис/рибавирин при лечении хронического гепатита С у пациентов с неэффективностью предыдущей терапии, прервавших прежний курс по причине развития гематологической токсичности, изучено не достаточно. При назначении лечения таким больным необходимо тщательно оценить соотношение риска и преимуществ лечения.

Сообщалось о развитии панцитопении и угнетении костного мозга в течение 3-7 недель после начала одновременного лечения рибавирином и азатиоприном. Данная миелотоксичность была обратимой в течение 4-6 недель после отмены противовирусного лечения и азатиоприна.

Безопасность и эффективность терапии Пегасисом и рибавирином у пациентов с пересаженными печенью и почкой не установлены. Сообщалось об отторжении трансплантата почки и печени на фоне назначения Пегасиса в монотерапии или в комбинации с рибавирином.

### *Инфекции*

Хотя повышение температуры может быть обусловлено гриппоподобным синдромом, часто отмечающимся на фоне интерферонотерапии, необходимо исключать и другие причины лихорадки, особенно у больных с нейтропенией.

В случаях серьезных инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых) следует рассмотреть отмену интерферонотерапии, особенно у больных с нейтропенией, и начать немедленно соответствующее лечение.

#### *Аутоиммунные нарушения*

У больных аутоиммунными заболеваниями применение альфа-интерферонов может вызвать их обострение, поэтому Пегасис в данной группе следует применять с осторожностью. Возможно возникновение или обострение псориаза. В случае появления или увеличения псориатических элементов следует рассмотреть отмену лечения.

Имеются сообщения о случаях развития синдрома Фогта-Коянаги-Харады (ФКХ) у пациентов с хроническим гепатитом С, принимавших терапию интерфероном. Данный синдром является гранулематозным воспалительным нарушением, с вовлечением в процесс глаз, слухового аппарата, менингеальных оболочек и кожи. При подозрении на синдром ФКХ следует прекратить противовирусную терапию и рассмотреть возможность лечения кортикостероидами.

#### *Эндокринные нарушения*

Как и при применении других интерферонов, Пегасис или комбинация Пегасис/рибавирин может вызывать или усиливать проявления гипотиреоза и гипертиреоза. В случае неконтролируемых нарушений функции щитовидной железы следует рассмотреть отмену лечения. Начало комбинированной терапии возможно, если концентрации ТТГ и Т4 в пределах нормы или функция щитовидной железы адекватно контролируется.

При лечении альфа-интерферонами отмечались случаи гипо- и гипергликемии. Пациентам с этими состояниями, которые плохо контролируются лекарственными препаратами, не следует начинать ни монотерапию Пегасисом, ни комбинированной лечение Пегасис/рибавирин. Пациентам, у которых данные состояния появились во время проводимой терапии и не поддаются контролю лекарственными препаратами, лечение Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин следует отменить.

#### *Нейропсихиатрические нарушения*

У больных, получающих интерфероны, в том числе Пегасис или комбинацию Пегасис/рибавирин, могут развиваться тяжелые психические побочные реакции. У пациентов, как ранее страдавших, так и не страдавших психическими заболеваниями, могут возникнуть депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. У больных с депрессией в анамнезе Пегасис или комбинацию Пегасис/рибавирин следует использовать с осторожностью, при этом врач должен наблюдать пациента на предмет появления признаков депрессии. Еще до начала лечения Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин, врачу следует информировать пациентов о возможности развития депрессии, а пациенты должны немедленно сообщать врачу о любом признаке депрессии. В тяжелых случаях необходимо отменить лечение и обратиться за помощью к психиатру.

*Пациенты с наличием существующих, или с наличием в анамнезе тяжелых психических состояний:* при необходимости назначения Пегасиса пациентам с наличием или в анамнезе тяжелых психических состояний, лечение следует

начинать только после обеспечения соответствующих индивидуализированных диагностических и лечебных мероприятий.

#### *Офтальмологические нарушения*

На фоне лечения Пегасисом описана офтальмологическая патология, включая кровоизлияния в сетчатку, ватные экссудаты, нейропатию глазного нерва, отек зрительного соска, закупорку артерий или вен сетчатки. Все пациенты до начала лечения должны пройти обследование у офтальмолога. Пациенты, у которых имеют место офтальмологические нарушения (например, диабетическая или гипертензионная ретинопатия), должны регулярно во время лечения проходить контроль зрения. Любой пациент, предъявляющий жалобы на ухудшение остроты зрения или сужение полей зрения, должен пройти полное офтальмологическое обследование. Терапию Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин следует отменить в случае появления новых или усиления выраженности уже имеющихся офтальмологических нарушений.

#### *Сердечно-сосудистые нарушения*

Лечению препаратами интерферона, в том числе, Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин, могут сопутствовать сердечно-сосудистые реакции, такие как артериальная гипертензия, суправентрикулярные аритмии, боли в грудной клетке и инфаркт миокарда. Рекомендуются всем пациентам, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, проводить до начала лечения электрокардиографическое обследование. При изменении сердечно-сосудистого статуса лечение следует изменить или отменить.

#### *Гиперчувствительность*

При проведении терапии интерферонами редко отмечались выраженные, острые реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия). В случае развития подобных реакций во время лечения Пегасисом или Пегасис/рибавирин следует отменить лечение и немедленно назначить соответствующую медикаментозную терапию. Транзиторная кожная сыпь не требует прерывания лечения.

#### *Легочные нарушения*

Описана легочная симптоматика, в том числе, одышка, легочные инфильтраты, пневмония и пневмонит, в том числе, с летальным исходом. При наличии персистирующих или нарастающих легочных инфильтратов или нарушения функции легких препарат следует отменить.

#### *Кожные нарушения*

Применение альфа-интерферонов может вызвать обострение или спровоцировать развитие псориаза и саркоидоза. Пегасис в данной группе следует применять с осторожностью и в случае появления или увеличения псориатических элементов следует рассмотреть необходимость отмены лечения.

#### *Трансплантация*

Безопасность и эффективность терапии Пегасисом и рибавирином у пациентов с трансплантатами печени и других органов не установлена. Имеются сообщения о реакциях отторжения трансплантатов печени и почек при приеме Пегасиса в монотерапии или в комбинации с рибавирином.

### *Функция печени*

Если в ходе применения Пегасиса или комбинации Пегасис/рибавирин развиваются признаки печеночной декомпенсации, лечение следует отменить.

### *Хронический гепатит С*

Как и при применении других альфа-интерферонов, у больных, получающих лечение Пегасисом или комбинацией Пегасис/рибавирин, в том числе, у пациентов с вирусологическим ответом, наблюдалось повышение активности АЛТ по сравнению с исходным уровнем. Если активность АЛТ продолжает увеличиваться, несмотря на снижение дозы, или сопровождается повышением концентрации билирубина или признаками декомпенсации процесса в печени, препарат следует отменить.

### *Биопсия печени*

Всем пациентам с хроническим гепатитом С до начала лечения рекомендуется биопсия печени, но в отдельных случаях (пациенты с генотипом 2 или 3), лечение может быть назначено без гистологического подтверждения. Согласно современным рекомендациям следует рассмотреть необходимость биопсии печени до начала лечения.

### *Хронический гепатит В*

В отличие от хронического гепатита С, обострения заболевания наблюдаются нечасто и характеризуются транзиторными и выраженными подъемами уровня АЛТ. В случае повышения уровня АЛТ более, чем в 10 раз верхнего предела нормы, дозу Пегасиса надо снизить, или отменить до снижения уровня АЛТ, при продолжении остальной терапии без изменения. В любом случае требуется более тщательный мониторинг функции печени.

### *Сочетанная инфекция ВИЧ-ХГС*

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС, получающие одновременно с Пегасисом и рибавирином специфическое лечение по поводу ВИЧ-инфекции, имеют повышенный риск декомпенсации функции печени, возможно, со смертельным исходом. Поэтому больные данной группы нуждаются в более тщательном наблюдении и периодической оценкой клинического статуса и функции печени на предмет выявления признаков декомпенсации (асцит, энцефалопатия, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода). При появлении признаков декомпенсации печени (7 и более баллов по Чайлд-Пью) лечение должно быть немедленно прекращено. Для больных с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС приемлемым критерием для начала терапии является уровень рецепторов CD4+ не менее 200/мкл, или CD4+ менее 200/мкл, но не менее 100/мкл и HIV-1 RNA менее 5000 копий в 1 мл при определении на аппарате Amplicor HIV-1 Monitor test.

### *Нарушения со стороны зубов и периодонта*

Сообщалось о случаях развития поражений зубов и периодонта, приводящих к потере зубов, у пациентов, принимавших Пегасис в комбинированной терапии с рибавирином. Кроме того, развивающаяся при длительном лечении Пегасисом и рибавирином сухость в полости рта способствует поражению зубов и слизистых оболочек. Пациентам следует тщательно чистить зубы дважды в день и регулярно проходить осмотр полости рта. После рвоты необходимо тщательно прополоскать полость рта.

### *Почечная недостаточность*

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, должна применяться стартовая доза Пегасиса 135 мкг один раз в неделю. Независимо от стартовой дозы или степени выраженности почечной недостаточности необходимо наблюдение за пациентами и в случае появления побочных эффектов следует изменить дозу Пегасиса.

### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью) Пегасис эффективен и безопасен. У больных с декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по Чайлд-Пью или при кровотечении из вен пищевода) применение Пегасиса не изучалось.

### *Беременность и период лактации*

При лечении Пегасисом женщинам детородного возраста следует применять эффективные методы контрацепции. Любой метод контрацепции может оказаться неэффективным. Поэтому очень важно применять одновременно два вида эффективной контрацепции у женщин детородного периода и их партнеров в течение всего периода лечения и в течение 6 месяцев после отмены терапии рибавирином. Лечение рибавирином противопоказано беременным женщинам и мужчинам, чьи партнерши не применяют надежные средства предупреждения беременности.

### *Грудное вскармливание*

Во избежание любого потенциально серьезного побочного эффекта у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, необходимо принять решение об отказе от грудного вскармливания или отмене лечения, принимая во внимание важность лечения для кормящей матери.

### *Дети и подростки до 18 лет*

Безопасность и эффективность применения Пегасиса у лиц младше 18 лет не установлена. В состав Пегасиса входит бензиловый спирт, поэтому применение препарата противопоказано у новорожденных и детей до 3 лет в связи с повышенным риском токсичности и развития реакций гиперчувствительности.

### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Больных, у которых развивается головокружение, сонливость, спутанность сознания и слабость, следует предостеречь от вождения автомобиля или работы с машинами и механизмами.

## **Передозировка**

*Симптомы:* слабость, повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения и нейтропения.

*Лечение:* специфический антидот отсутствует. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 135 мкг/0.5 мл или 180 мкг/0.5 мл в одноразовые шприц-тюбики из бесцветного стекла со встроенной защищенной иглой. Шприц-тюбик встроен в автоинжектор ProClick™. По одному автоинжектору помещают в картонную

коробку вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптеки**

По рецепту

**Производитель**

Catalent Belgium, Бельгия

**Владелец регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

**Упаковщик**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:

ТОО «Рош-Казахстан»

050008, г.Алматы, пр. Абая 52

Тел.: +7 (727) 334 19 19

Факс: + 7 (727) 334 19 20

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com)

[kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)