

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы 26 желтоқсанда
№ N018949 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Пегасис

Саудалық атауы

Пегасис

Халықаралық патенттелмеген атауы

Пэгинтерферон альфа-2а

Дәрілік түрі

Инъекцияға арналған 180 мкг/0,5 мл ерітінді

Құрамы

Бір шприц-түбектің ішінде

белсенді зат - 180 мкг пэгинтерферон альфа-2а (138,7 мг пэгинтерферон ерітіндісінің балк түрінде),

қосымша заттар: натрий хлориді, бензил спирті, натрий ацетаты, мұзды сірке қышқылы, полисорбат 80, рН 6.0 дейін 10 % натрий ацетаты ерітіндісі, рН 6.0 дейін 10 % сірке қышқылы, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы

Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.

Иммуностимуляторлар. Интерферондар. Пэгинтерферон альфа-2а.

АТХ коды L03AB11

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

180 мкг пэгинтерферон альфа-2а дені сау еріктілерге тері астына бір рет енгізгеннен кейін, препарат қан сарысуында 3-6 сағаттан соң анықталады. 24 сағат ішінде қан сарысуындағы концентрациясы ең жоғарғысының 80 %-ына жуығына жетеді. Пэгинтерферон альфа-2а сіңірілуі ұзақ, сарысудағы ең жоғарғы концентрациялары препаратты енгізгеннен кейін 72-96 сағаттан соң

білінеді. Пэгинтерферон альфа-2а абсолюттік биожетімділігі 84 % құрайды және интерферон альфа-2а осындайына ұқсас.

Таралуы

Пэгинтерферон альфа-2а көбінесе қанда және жасушадан тыс сұйықтықта анықталады. Вена ішіне енгізгеннен кейін тепе-теңдік жағдайындағы таралу көлемі (Vss) 6-14 л құрайды. Егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулерден алынған масс-спектрометрия, тіндерге таралуы және ауторадиолюминография мәліметтері бойынша, пэгинтерферон альфа-2а қанда, сондай-ақ, бауырда, бүйректе және сүйек кемігінде жоғары концентрацияларында анықталады.

Метаболизмі

Пэгинтерферон альфа-2а метаболизмінің ерекшеліктері толықтай зерттелмеген; алайда, егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеулер, радиотаңбалы препараттың көбінесе бүйрек арқылы шығарылатындығын көрсетеді.

Шығарылуы

Пэгинтерферон альфа-2а адамдағы жүйелі клиренсі интерферон альфа-2а үшін осыған ұқсас көрсеткішке қарағанда 100 есе төмен. Вена ішіне енгізгеннен кейін дені сау еріктілерде жартылай шығарылуының терминалды кезеңі әдеттегі интерферон үшін 3-4 сағатпен салыстырғанда 60-80 сағатты құрайды. Тері астына енгізгеннен кейін жартылай шығарылуының терминалды кезеңі 160 сағатқа жуықты құрайды (84-тен 353 сағатқа дейін). Тері астына енгізгеннен кейін жартылай шығарылуының терминалды кезеңі пэгинтерферон альфа-2а шығарылуын ғана емес, сіңірілу ұзақтығын да көрсетуі мүмкін.

Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі

Пэгинтерферон альфа-2а аптасына 1 рет енгізгенде дені сау еріктілер мен созылмалы В гепатиті (СВГ) немесе созылмалы С гепатиті (ССГ) бар пациенттерде жүйелі әсерінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалады.

СВГ мен ССГ бар пациенттерде аптасына бір рет пэгинтерферон альфа-2а 6-8 апта емінен кейін тепе-теңдік концентрациясына қол жеткізіледі, ол бір рет енгізгеннен кейінгісіне қарағанда 2-3 есе жоғары. Препаратты аптасына бір рет енгізгенде емдеудің 8-ші аптасынан кейін ары қарай жинақталуы жүрмейді. 48 апта емдеуден кейін ең жоғарғы және ең төменгі концентрациясының арақатынасы 1.5-2.0 құрайды. Пэгинтерферон альфа-2а сарысудағы концентрациялары енгізгеннен кейін бір апта бойы (168 сағат) сақталады.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Пегасис препаратының қолданылуы ССГ және бүйрек жеткіліксіздігінің орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) немесе ауыр (креатинин клиренсі 30 мл/минуттан аз) дәрежесі бар пациенттерде, сондай-ақ, бүйрек жеткіліксіздігінің ұзақ уақыт бойы гемодиализ жүргізуді қажет ететін терминалды сатысы бар пациенттерде зерттелді. Бүйрек жеткіліксіздігінің орташа дәрежесі бар, Пегасис препаратын аптасын бір рет 180 мкг дозада қабылдаған пациенттерде, бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, пэгинтерферон альфа-2а плазмадағы экспозициясының

ұқсастығы байқалды. Бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі бар, Пегасис препаратын аптасына бір рет 180 мкг дозада қабылдаған пациенттерде пэгинтерферон альфа-2а экспозициясының бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегіге қарағанда 60 %-ға жоғарырақ болғандығы білінді. Осылайша, бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі бар пациенттерде Пегасис препаратының дозасын аптасына бір рет 135 мкг дейін төмендету ұсынылады. Бүйрек жеткіліксіздігінің ұзақ уақыт бойы гемодиализ жүргізуді қажет ететін терминалды сатысы бар пациенттерде, Пегасис препаратын 135 мкг дозада аптасына бір рет қолдану пэгинтерферон альфа-2а экспозициясының бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда 34 %-ға төмендеуіне алып келген. Дегенмен, бірнеше тәуелсіз зерттеу, бүйрек жеткіліксіздігінің терминалды сатысы бар пациенттерде 135 мкг дозасының қауіпсіз, тиімді және көтерімділігі жақсы болып табылатындығын көрсетті.

Жыныстық ерекшелік

Пегасис препаратының фармакокинетикалық көрсеткіштері бір реттік теріастылық инъекциясынан кейін әйелдер мен ерлерде салыстырымды.

Балалар мен жасөспірімдер

СВГ бар, 3 жас пен 17 жас аралығындағы, Пегасис препаратын дене беткейінің ауданына (ДБА) сәйкес қабылдаған пациенттерде, препараттың қабылдаулар аралығындағы медианалық экспозициясы белгіленген 180 мкг дозасын қабылдаған ересек пациенттердегі осындаймен салыстырымды болды.

2 жас пен 8 жас аралығындағы пациенттерде препараттың болжамды клиренсінің ДБА тәуелділігі көрсетілді. ДБА төмен болған сайын, препарат клиренсі төмендей береді және ақырғы экспозициясы жоғарылай береді. Препаратты белгіленген 180 мкг дозасында қабылдап жүрген ересек пациенттердегі дәл осындай көрсеткішке қарағанда, балаларда препаратты қабылдаулар аралығындағы экспозициясының орташа деңгейі 25-70 %-ға жоғары болады деп шамаланады.

Егде жастағы пациенттер

62 жастан асқан пациенттерде бір реттік теріастылық 180 мкг инъекциясынан кейін препараттың сіңірілуі дені сау жас еріктілермен салыстырғанда баяу (t_{max} 82 сағатқа қарсы 115 сағат) жүрген (алайда, тұрақты болған). «Концентрация – уақыт» қисығы астындаы ауданы (AUC) 62 жастан асқан пациенттерде сәл ұлғаяды (1295 қарсы 1663 нг × сағ/мл), бірақ жастау және 62 жастан асқа пациенттердегі ең жоғарғы концентрациялары бірдей (сәйкесінше 9.1 және 10.3 нг/мл). Экспозициясы, фармакодинамикалық жауап пен көтерімділігі жөніндегі мәліметтердің негізінде, мұндай пациенттерде препараттың бастапқы дозасын төмендету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылулары

Препарат фармакокинетикасының параметрлері В немесе С гепатиті бар пациенттерде ұқсас болып табылады. Бауыр циррозы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) пациенттерде пэгинтерферон альфа-2а

фармакокинетикалық сипаттамалары циррозсыз пациенттердегі осындайларға ұқсас.

Инъекция орны

Препаратты тері астына енгізу алдыңғы құрсақ қабырғасы және сан аумағымен шектелуі тиіс, өйткені, АУС негізіндегі сіңірілу дәрежесі инъекцияны дәл осы аумақтарға жасаған кезде 20-30 %-ға жоғары болған. Препараттың концентрациясы Пегасис иық аумағына тері астына енгізілген зерттеулерде төмен болды.

Фармакодинамикасы

Пегасис препараты ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоль) молекуласының интерферон альфа-2а молекуласымен конъюгациялануы жолымен түзілетін пегилірленген интерферон альфа-2а болып табылады. Интерферон альфа-2а рекомбинантты ДНҚ технологиясы бойынша биосинтетикалық әдіспен өндіріледі және адамдағы *E. coli* жасушаларында синтезделетін лейкоциттік интерферонның клондалған генінің туынды өнімі болып табылады. Интерферон альфа-2а сияқты, Пегасис те вирусқа қарсы және антипролиферациялық *in vitro* белсенділікке ие.

Интерферон альфа-2а орынбасу дәрежесі полимердің бір молінің орнын протеиннің бір молі басатын бис-монометоксиполиэтиленгликольмен конъюгацияланған.

Орташа молекулалық салмағы шамамен 60 кДа құрайды, оның 20 кДа молекуланың ақуыздық бөлігі құрайды.

ССГ бар пациенттер үшін Пегасис препаратымен 180 мкг дозада емдеуге жауап кезінде С гепатиті вирусының (СТВ) РНҚ деңгейінің төмендеуі 2 фазада орын алады. Бірінші фазасы препараттың алғашқы инъекциясынан кейін 24-36 сағаттан соң байқалады, екінші фазасы тұрақты вирусологиялық жауабы бар пациенттерде келесі 4-16 апта ішінде басталады. Рибавиринмен және пегилірленген интерферон альфа-2а немесе интерферон альфамен біріктіріп ем қабылдап жүрген пациенттерде, рибавирин алғашқы 4-6 апта ішінде вирус кинетикасына елеулі әсер етпейді.

Қолданылуы

Созылмалы В гепатитінде

- бауырдың компенсацияланған зақымдануы және вирустық репликация белгілері, АЛТ белсенділігі жоғарылауы және гистологиялық тұрғыдан расталған бауырдың қабынуы және/немесе фиброзы бар ересек пациенттердегі HBeAg-позитивті және HBeAg-негативті созылмалы В гепатитінде
- вирустық репликация белгілері және АЛТ белсенділігінің тұрақты жоғарылауы бар 3 жас шамасындағы және одан үлкен балалар мен жасөспірімдерде HBeAg-позитивті созылмалы В гепатитінде

Созылмалы С гепатитінде

- бауырдың компенсацияланған ауруы бар ересек пациенттерде созылмалы С гепатитін емдеуге арналған басқа дәрілік препараттармен біріктіріп

- вирустық С гепатиті РНҚ оң, бұрын ем қабылдамаған 5 жас шамасындағы және одан үлкен балалар мен жасөспірімдерде созылмалы С гепатитін емдеу үшін рибавиринмен біріктіріп. Емдеуді бастар алдында біріктірілген ем өсудің тежелуіне түрткі болатындығын ескеру қажет. Өсудің тежелуінің қайтымдылығы туралы мәселе анықталмаған күйі қалып отыр. Емдеу қажеттілігі туралы шешімді әр жағдайда жекелей қабылдау қажет.

Қолдану тәсілі және дозалары

Пегасис препаратымен емдеу созылмалы В және С гепатиті бар пациенттерге ем жүргізуде тәжірибесі бар білікті дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс. Пегасис препаратын басқа дәрілік препараттармен пайдаланған жағдайда, аталған препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу керек.

Пегасис препаратымен монотерапия тек, созылмалы С гепатитін емдеуге арналған басқа дәрілік препараттарға қарсы көрсетілімдер болған кезде ғана көрсетілімді.

Созылмалы В гепатиті

Ересек пациенттер

Пегасис препаратының НВЕАg-позитивті және НВЕАg-негативті созылмалы В гепатитін емдеуде ұсынылатын дозасы 48 апта бойы аптасына бір рет 180 мкг құрайды.

Созылмалы С гепатиті

Бұрын ем қабылдамаған ересек пациенттер

Пегасис препаратының монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп ұсынылатын дозасы аптасына бір рет 180 мкг құрайды.

Рибавириннің Пегасис препаратымен біріктіріп қолданғандағы дозалары, 1 кестеде келтірілген. Рибавирин таблеткаларын ас ішу кезінде қабылдау керек.

Біріктірілген ем ұзақтығы

Емдеу ұзақтығы пациенттің вирус генотипіне сәйкес әркімге жеке белгіленуі тиіс. Вирустық С гепатитінің 1 генотипін жұқтырған, вирус РНҚ вирустық жүктемесіне байланыссыз 4-ші аптада анықталатын пациенттер 48 апта бойы ем алуы тиіс.

24 апталық емді бастапқы вирус жүктемесі төмен (ВЖТ, 800000 ХБ/мл-ден көп емес) болған жағдайда 1 генотипті пациенттерде немесе вирус РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және емдеудің 24-ші аптасында да айқындалмаған күйде қалатын генотипі 4 пациенттерде жүргізуге болады. Алайда, қорытындысында 24 апталық емдеу ұзақтығы, 48 апталыққа қарағанда, қайталану қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Сондықтан емдеу ұзақтығы туралы мәселені шешкенде біріктірілген емнің көтерімділігі, сондай-ақ бауыр фиброзының дәрежесі сияқты факторларға көңіл бөлу қажет. Вирус РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және 24-ші аптада да айқындалмаған күйде қалатын, бастапқы вирус жүктемесі жоғары (ВЖЖ, 800000 ХБ/мл-ден көп) және генотипі 1 пациенттерде емдеу курсы

қысқартуды аса сақтықпен атқару керек, өйткені зерттеу деректері тұрақты вирусологиялық жауапқа теріс ықпал болуын жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді.

Бастапқы вирустық жүктемесіне байланыссыз, вирус РНҚ 4-ші аптада анықталатын С гепатиті вирусының 2 немесе 3 генотиптері бар пациенттер 24 апталық емдеу курсымен шектелуі мүмкін. Вирус РНҚ емдеудің 4-ші аптасында анықталмайтын, бастапқы ВЖТ 2 немесе 3 генотипті пациенттерде емдеу ұзақтығы 16 апта болуы мүмкін. Сайып келгенде, 16 апталық емдеу курсы, 24 апталық емдеу курсына қарағанда, қайталану қаупінің жоғарылауымен астасуы мүмкін. Осы топ пациенттерінде емдеуді жалғастыру жөнінде шешім қабылдағанда біріктірілген емнің көтерімділігі мен бауыр фиброзының дәрежесін есепке алған жөн. Вирус РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын, бастапқы ВЖЖ 2 немесе 3 генотиптері бар пациенттерде емдеу курсы қысқартуды аса сақтықпен атқару керек, өйткені тұрақты вирусологиялық жауапқа теріс ықпал болуы жоққа шығарылмайды.

5 немесе 6 генотиптері бар пациенттер жөнінде деректер шектеулі; ондай пациенттер үшін 1000-1200 мг дозадағы рибавиринмен біріктірілген Пегасис препаратымен 48 апталық емдеу курсы ұсынылады.

1 кесте. Вирустық С гепатитімен науқастарды біріктіріп емдеу кезінде дозалануы жөніндегі нұсқаулар

<i>Вирус генотипі</i>	<i>Пегасис препаратының дозасы</i>	<i>Рибавириннің дозасы</i>	<i>Емдеу ұзақтығы</i>
1 генотип, ТВЖ, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг дене салмағы = 1000 мг > 75 кг = 1200 мг	24 немесе 48 апта
1 генотип, ВЖЖ, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг дене салмағы = 1000 мг > 75 кг = 1200 мг	48 апта
4 генотип, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг дене салмағы = 1000 мг > 75 кг = 1200 мг	24 немесе 48 апта
1 немесе 4 генотип, ЖВЖ* жоқ	180 мкг	<75 кг дене салмағы = 1000 мг ≥75 кг = 1200 мг	48 апта
2 немесе 3 генотип, ЖВЖ**,-сыз	180 мкг	800 мг	24 апта
2 немесе 3 генотип, ТВЖ, ЖВЖ**	180 мкг	800 мг ^(a)	16 ^(a) немесе 24 апта
2 немесе 3 генотип, ВЖЖ, ЖВЖ**	180 мкг	800 мг	24 апта

*ЖВЖ** – 4-ші аптадағы жылдам вирусологиялық жауап (РНҚ вирусы анықталмайды) және вирус РНҚ 24-ші аптада анықталмайды.

*ЖВЖ*** – 4-ші аптадағы жылдам вирусологиялық жауап (РНҚ вирусы анықталмайды).

ТВЖ – төмен вирустық жүктеме (≤ 800000 ХБ/мл); *ВЖЖ* – вирустық жүктемесі жоғары (800000 ХБ/мл).

^(a) қазіргі кезде рибавириннің жоғарырақ дозаларын (мысалы, дене салмағына шаққанда тәулігіне 1000 немесе 1200 мг) қабылдау, емдеу ұзақтығын 16 аптаға дейін қысқартқанда тұрақты вирусологиялық жауаптың (ТВЖ), тәулігіне 800 мг дозасын қабылдаудағыға қарағанда жоғарырақ көрсеткіштеріне алып келетін-келмейтіндігі белгісіз.

Жүргізілген емге жауап бермеген пациенттерді және қайталанулары туындаған пациенттер үшін қайта емдеу қажеттілігін ескере отырып, емдеу ұзақтығын ұсынылған 24 аптаның орнына 16 аптаға дейін қысқартудың клиникалық маңыздылығы белгісіз күйі қала береді.

Пегасис препаратымен монотерапияның ұсынылатын ұзақтығы 48 аптаны құрайды.

Бұрын ем қабылдаған ересек пациенттер

Пегасис препаратының ұсынылатын дозасы генотипіне байланыссыз, дене салмағы 75 кг аз пациенттер үшін 1000 мг дозадағы және дене салмағы 75 кг және одан артық пациенттер үшін 1200 мг дозадағы рибавиринмен біріктіріп аптасына 180 мкг құрайды.

Вирус 12 аптада анықталатын пациенттерге емдеуді тоқтату керек. ұсынылатын емдеу ұзақтығы 48 аптаны құрайды. 1 генотипі бар, бұрын жүргізілген пегилирленген интерферонмен және рибавиринмен біріктірілген емге жауап бермеген, бірақ, емдеу үшін қолайлы деп бағаланған пациенттер үшін, емдеу мерзімі 72 аптаны құрайды.

АИТВ-ССГ инфекциясы бірлескен ересек пациенттер

180 мкг дозада аптасына бір рет рибавиринмен біріктіріп немесе монотерапияда емдеудің ұсынылатын ұзақтығы – 48 апта. 1 генотипі бар пациенттер үшін рибавириннің дозасы дене салмағы 75 кг аз пациенттер үшін 1000 мг және дене салмағы 75 кг және одан артық пациенттер үшін 1200 мг құрайды. Басқалай генотиптері бар пациенттер үшін рибавириннің дозасы 800 мг құрайды. 48 аптадан аз емдеу ұзақтығы зерттелмеген.

Пегасис препаратын басқа препараттармен біріктіріп қолданғандағы емдеу ұзақтығы

Пегасис препаратымен біріктіріп қолданылатын препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу керек.

Бұрын емделмеген пациенттердегі емдеуге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

Вирус жүктемесінің бастапқысынан 2 log көп төмендеуі түрінде анықталатын немесе вирус РНҚ вирустық жүктемесінің деңгейі анықталмайтын 12 аптадағы ерте вирусологиялық жауап емдеуге тұрақты вирусологиялық жауаптың предикторы болып табылады (2 кестені қараңыз).

2 кесте. ССГ бар пациенттердегі Пегасис/рибавиринмен біріктірілген емді дозалаудың ұсынылған режимінде емнің 12-ші аптасында емге вирусологиялық жауаптың предиктивтілігіне баға беру

Генотип	Теріс нәтиже			Оң нәтиже		
	12-ші аптада жауап жоқ	ТВЖ жоқ	Болжамды мәні	12-ші аптада жауап бар	ТВЖ бар	Болжамды мәні
1 генотип (n=569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
2 және 3 генотиптер	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Монотерапия кезінде ТВЖ теріс нәтижесінің болжамды мәні 98 % құрайды. Ұқсас теріс нәтижелер Пегасисті монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп алған АИТВ-ССГ үйлескен инфекциясы бар пациенттерде алынған (тиісінше, 100 % және 98 %). 1 генотипті пациенттерді және 2 немесе 3 генотиптерімен, АИТВ-ССГ бірлескен инфекциясы бар пациенттерді біріктіріп емдеу кезінде оң нәтиженің 45 % және 70 % болжамды мәндері байқалды.

Бұрын ем қабылдаған пациенттерде біріктірілген емге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған пациенттерде (қайтадан 48 немесе 72 апта бойы ем қабылдаған) ТВЖ жетудің ең жақсы болжамды факторы емнің 12 аптасындағы вирус супрессиясы (С гепатиті вирусының РНҚ анықталмайтын деңгейі, немесе 50 ХБ/мл аз концентрациясы) болып табылады. Емдеу 48 немесе 72 аптаға созылғанда және вирус супрессиясы болмаған жағдайда емдеудің 12 аптасында ТВЖ жетпеу ықтималдығы 35 % (57-ден 20) және 57 % (100-ден 57) құрайды.

Ересек пациенттерде жағымсыз әсерлер дамыған жағдайда Пегасис препаратының дозасын модификациялау

Жалпы көрсеткіштері

Егер дозасын түзету ауырлық дәрежесі орташа және ауыр жағымсыз реакцияларға (клиникалық және/немесе зертханалық) байланысты қажет болса, дозаны 135 мкг дейін азайту жеткілікті. Алайда, кейбір жағдайларда дозасын 90 мкг немесе 45 мкг дейін азайту талап етіледі. Жағымсыз реакциялар басылғаннан кейін дозасын бұрынғысына дейін жеткізе отырып арттыру жөніндегі мәселені қарастыруға болады.

Гематологиялық көрсеткіштер

Ересек пациенттерде нейтрофильдердің абсолютті саны (НАС) 500-ден 750/мм³-дейін төмендегенде дозасын азайту ұсынылады. НАС 500/мм³-ден аз пациенттерде осы көрсеткіш 1000/мм³-ден асқанша емдеуді уақытша тоқтатқан дұрыс. Пегасис препаратын қолдануды нейтрофилдер санын бақылаумен 90/мкг дозада жаңғыртқан жөн.

Тромбоциттер саны 25000-ден 50000/мм³ дейін төмендегенде дозасын 90 мкг дейін азайту ұсынылады. Тромбоциттер 25000/мм³-ден төмен азайғанда препаратты тоқтату керек.

Емдеу аясында пайда болған анемияны жою үшін рибавирин дозасын, егер келесі симптомдар орын алса, күніне 600 мг дейін (таңертең 200 мг және кешкілік 400 мг) азайтқан жөн:

- жүрек-қантамыр ауруы жоқ пациентте гемоглобин деңгейі 100 г/л-ден аз құраса және 85 г/л-ден аспаса, немесе
- жүрек-қантамыр ауруы тұрақты пациентте гемоглобин деңгейі емнің 4 аптасы ішінде 20 г/л-ден көп төмендесе.

Рибавириннің дозасын бастапқысына дейін арттыру ұсынылмайды.

Рибавиринді қабылдау келесі жағдайлардың біреуінде тоқтатылуы тиіс:

- жүрек-қантамыр ауруы жоқ пациентте гемоглобин деңгейі 85 г/л-ден төмен болса, немесе
- жүрек-қантамыр ауруы тұрақты пациентте, дозаны 4 апта бойы азайтуға қарамастан, гемоглобин деңгейі 120 г/л-ден аз болса.

Егер рибавиринді қабылдау зертханалық көрсеткіштердің немесе клиникалық көріністердің ауытқу себебінен тоқтатылса, тиісті көрсеткіштердің қалпына келуіне қарай, емдеуші дәрігер шешімімен қабылдауды жаңғыртуға болады. Рибавиринді қабылдау тоқтатылғаннан және жағымсыз әсері басылғаннан кейін оны тәулігіне 600 мг дозада қабылдауды қайта жаңғыртып, ары қарай дәрігердің шешімімен тәулігіне 800 мг дейін арттыруға болады. Рибавириннің дозасын бастапқысына (1000 мг немесе 1200 мг) дейін арттыру ұсынылмайды.

3 кесте. Ересек пациенттердегі жағымсыз әсерлердің ауырлығына байланысты Пегасис препараты мен рибавириннің дозасын түзету

	Рибавирин дозасын 600 мг дейін азайту	Рибавиринді тоқтату	Пегасис препаратының дозасын 135/90/45 мкг дейін азайту	Пегасисті тоқтату	Препараттың екеуін де тоқтату
Нейтрофилдердің абсолютті саны			500-ден < 750/мм ³ дейін	<500/мм ³	
Тромбоциттер саны			25000-ден <50 000/мм ³ дейін		<25000/мм ³
Гемоглобин деңгейі (жүрек-қантамыр патологиясының болмауы)	85-100 г/л	< 85 г/л			
Гемоглобин деңгейі (тұрақты жүрек-қантамыр ауруында)	4 апта ішінде гемоглобиннің 20 г/л және одан көп көп төмендеуі	4 апта бойы дозаны азайтуға қарамастан, 120 г/л-ден аз			

Рибавирин көтерімсіз болған жағдайда, Пегасиспен емдеуді монотерапия түрінде жалғастыруға болады.

Бауыр функциясының бұзылуымен байланыстылығы

ССГ бар пациенттер үшін бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқуы тән. АЛТ деңгейінің бастапқысымен салыстырғанда жоғарылауы вирусологиялық жауабы бар пациенттерді қоса, Пегасисті қабылдаған пациенттерде байқалды.

ССГ бар, біріктірілген емді қабылдаған пациенттерде АЛТ белсенділігінің оқшау жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) ≥ 10 есе артық; немесе АЛТ белсенділігінің бастапқы деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 10 есе жоғары пациенттер үшін бастапқы деңгейінен ≥ 2 есе артық) байқалды, ол дозасын өзгертусіз-ақ басылған. АЛТ үдемелі немесе тұрақты жоғарылауы жағдайында, Пегасис препаратының дозасын бастапқыда 135 мкг дейін

азайту керек. Егер АЛТ белсенділігі, дозаны азайтуға қарамастан жоғарылай берсе немесе билирубин концентрациясының жоғарылауымен немесе бауыр декомпенсациясы белгілерімен қатар жүрсе, емдеуді тоқтатқан жөн.

Созылмалы В гепатиті бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің өтпелі, кейде қалыптың жоғарғы шегінен 10 есе артық жоғарылауы болуы мүмкін, ол иммундық клиренсті білдіруі мүмкін. Әдетте, егер АЛТ белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен 10 еседен артық жоғарыласса, емдеуді бастамау керек. Емдеуді жалғастыру АЛТ белсенділігін жиірек бақылауды талап етеді. Пегасис препаратының дозасын төмендеткен немесе уақытша тоқтата тұрған кезде, емді АЛТ белсенділігі қалыпқа түскеннен кейін қайта жаңғыртуға болады.

Айрықша популяциялар

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігінің жеңіл немесе орташа дәрежесі бар пациенттерге дозасын түзету қажет емес. Бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі немесе терминалды сатысы бар пациенттерге Пегасис препаратының дозасын аптасына бір рет 135 мкг дейін төмендету ұсынылады. Бастапқы дозасы мен бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлық дәрежесіне байланыссыз, ондай пациенттерді мұқият қадағалау және жағымсыз реакциялар туындаған жағдайда, дозасын төмендету қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауырдың компенсацияланған циррозы бар (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттерде Пегасис тиімді және қауіпсіз. Декомпенсацияланған циррозы бар (Чайлд-Пью бойынша В/С класы немесе өңештің кеңейген-варикозды веналарынан қан кетумен жүретін) пациенттерде Пегасис препаратының қолданылуы зерттелген жоқ.

Чайлд-Пью жіктеуі пациенттерді А, В және С, немесе ауырлық дәрежесін «жеңіл», «орташа» және «ауыр» топтарына бөледі, бұл тиісінше 5-6, 7-9 және 10-15 баллға сәйкес келеді.

Модификацияланған бағалау шкаласы:

Параметрі	Ауытқу дәрежесі	Балл	
Энцефалопатия	Жоқ	1	
	1-2 дәреже	2	
	3-4* дәреже	3	
Асцит	Жоқ	1	
	Жеңіл дәреже	2	
	Орташа дәреже	3	
Плазмадағы жалпы билирубин, (мг/дл)	<2	1	
	2.0-3	2	
	<3	3	
	СИ бірлігі = мкмоль/л	<34	1
		34-51	2
		> 51	3
Қан плазмасындағы альбумин, г/дл	>3.5	1	
	3.5-2.8	2	

	> 2.8	3
ХҚҚ	<1.7	1
	1.7 – 2.3	2
	>2.3	3

* Trey, Bums, Saunders (1966) авторларымен қолданылатын жіктеу.

Балалар мен жасөспірімдер

Пегасисті жаңа туған нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды, өйткені, құрамында қосымша зат ретінде бензил спирті бар.

Балаларда қолдану үшін препаратты алдын-ала толтырылған шприцтер түрінде пайдалану ұсынылады. Алдын-ала толтырылған шприцтер түріндегі Пегасис препараты балалар жасындағы пациенттерге арналған дозасын дәл түзетуге мүмкіндік бермейді. Емделуді 18 жасқа толғанға дейін бастаған пациенттер, Пегасис препаратымен емделуді емдеу курсы аяқталғанға дейін бастапқы режимде жалғастыруы тиіс.

Препараттың балалар жасындағы пациенттерге арналған дозасы ДБА негізінде есептеп шығарылады. Пациенттің ДБА есептеп шығару үшін Мостеллер формуласын пайдалану ұсынылады:

$$\text{ДБА (м}^2\text{)} = \frac{\text{рост (см)} \times \text{бой (см)} \times \text{салмақ (кг)}}{8600}$$

СВГ бар пациенттерде емдеудің ұсынылатын ұзақтығы 48 аптаны құрайды.

СВГ емін бастар алдында АЛТ деңгейінің бастапқы мәнін құжатқа түсіріп қою керек. Емге жауаптың жиілігі АЛТ белсенділігінің жоғарылауы болмаған немесе аз жоғарылаған пациенттерде төмен болған.

ССГ бар балалар жасындағы пациенттерде Пегасис /рибавирин біріктірілген емінің ұзақтығы вирус генотипіне тәуелді. 2 және 3 генотиптері бар пациенттер 24 апта бойы ем қабылдау тиіс, ал СВГ басқа генотиптері бар пациенттер емді 48 апта бойы қабылдайды.

СВГ РНҚ 24 апта емдеуден кейін анықталатын пациенттер емделуді тоқтатуы тиіс, өйткені, мұндай пациенттерде емдеуді жалғастырғанда ТВЖ жету ықтималдығы өте төмен болып табылады.

Пегасис препаратының СВГ бар, 3 жас пен 17 жас аралығындағы, ДБА >0.54 м³ болатын балалар мен жасөспірімдер және созылмалы С гепатиті бар, 5 жас пен 17 жас аралығындағы ДБА>0.71 м³ болатын балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылатын дозалары 4 кестеде келтірілген.

4 кесте: СВГ және ССГ бар балаларда Пегасис препаратын дозалау жөніндегі ұсынымдар

Дене беткейінің ауданы, ауқымы (м ²)		Апталық дозасы (мкг)
ССГ	СВГ	
0.71-0.74	0.54-0.74	65
	0.75-1.08	90
	1.09-1.51	135
	>1.51	180

Балаларда уытты реакцияның ауырлық дәрежесіне байланысты, Пегасис препаратының дозасын түзетудің үш деңгейі қарастырылған, оларды емдеуді уақытша тоқтатқанға немесе толық тоқтатқанға дейін пайдалануға болады (5 кестені қараңыз).

5 кесте: СВГ мен ССГ бар балаларда Пегасис препаратының дозаларын модификациялау жөніндегі ұсынымдар

Бастапқы дозасы (мкг)	Дозасын төмендету, 1-ші деңгейі (мкг)	Дозасын төмендету, 2-ші деңгейі (мкг)	Дозасын төмендету, 3-ші деңгейі (мкг)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Балалар популяциясында Пегасис препаратының уыттылығын төмендету мақсатында, дозаларын түзету жөніндегі ұсынымдар 6 кестеде келтірілген.

6 кесте: СВГ және ССГ бар балаларда Пегасис препаратының уыттылығы төмендету мақсатында, дозаларын модификациялау жөніндегі ұсынымдар

Уыттылық	Пегасис препараты дозасының түзетілуі
Нейтропения	500 - <750/мм ³ дейін: тез арада 1-ші деңгейге дейін түзету. 250 - <500/мм ³ дейін: емдеуді жасушалар саны 1000/мм ³ деңгейге дейін қалпына келгенше уақытша тоқтата тұру, дозасын 2-ші деңгейге дейін төмендету және мұқият бақылау. <250/мм ³ (немесе фебрильная нейтропения): емдеуді тоқтату.
Тромбоцитопения	25.000 - <50.000/мм ³ дейін: дозасын 2-ші деңгейге дейін төмендету. <25.000/мм ³ : емдеуді тоқтату.
АЛТ деңгейінің жоғарылауы	АЛТ деңгейінің ҚЖШ 5 және одан көп есе, бірақ 10 еседен аз тұрақты немесе ұзақ уақыт бойы жоғарылауы жағдайында, дозасын 1 деңгейге дейін төмендетіп, артынан АЛТ концентрациясының тұрақты деңгейде сақталуын немесе төмендеуін апта сайын бақылайды. АЛТ ҚЖШ 10 немесе одан көп есе жоғарылаған жағдайда, емдеуді тоқтату керек.

Балалар жасындағы пациенттерде дозаларын түзету –Пегасис/рибавирин біріктірілген емі

Рибавириннің ССГ бар, 5 жас пен 17 жас аралығындағы балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағының негізінде, тәулігіне 15 мг/кг есебінен таңдалады; жалпы тәуліктік дозасы екі дозаға бөлінеді. Дене салмағы 23 кг және одан артық пациенттер үшін дозалау режимі 7 кестеде келтірілген. Пациенттер және оларға күтім

жасайтын адамдар рибавириннің 200 мг таблеткаларын екі немесе бірнеше бөлікке бөлуге тырыспауы тиіс.

7 кесте: ССГ бар, 5 жас пен 17 жас аралағындағы балаларда рибавиринді дозалау жөніндегі ұсынымдар

Дене салмағы, кг (фунт)	Рибавириннің тәуліктік дозасы (тәулігіне 15 мг/кг жуық)	Рибавирин таблеткаларының саны
23 – 33 (51-73)	тәулігіне 400 мг	1 x 200 мг, таңертең 1 x 200 мг, кешке
34 – 46 (75-101)	тәулігіне 600 мг	1 x 200 мг, таңертең 2 x 200 мг, кешке
47 – 59 (103-131)	тәулігіне 800 мг	2 x 200 мг, таңертең 2 x 200 мг, кешке
60 – 74 (132-163)	тәулігіне 1000 мг	2 x 200 мг, таңертең 3 x 200 мг, кешке
≥75 (>165)	тәулігіне 1200 мг	3 x 200 мг, таңертең 3 x 200 мг, кешке

Рибавиринді монотерапия ретінде тағайындауға болмайтындығы маңызды. Егер басқаша көрсетілмесе, басқа уытты реакцияларын басу ересек пациенттер үшін қарастырылған нұсқауларға сәйкес жүргізіледі.

Балалар жасындағы пациенттерде рибавиринді қолданумен байланысты уытты реакцияларды (мысалы, емдеу барысында туындайтын анемияны) емдеу, жалпы тәуліктік дозасын азайту арқылы жүргізіледі. 8 кестеде рибавириннің дозасын түзету деңгейлері сипатталған.

8 кесте: ССГ бар балаларда рибавириннің дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар

Толық дозасы (тәулігіне 15 мг/кг жуық)	Дозасының сатылап түзетілуі (тәулігіне 7.5 мг/кг жуық)	Рибавирин таблеткаларының саны
тәулігіне 400 мг	тәулігіне 200 мг	1 x 200 мг, таңертең
тәулігіне 600 мг	тәулігіне 400 мг	1 x 200 мг, таңертең 1 x 200 мг, кешке
тәулігіне 800 мг	тәулігіне 400 мг	1 x 200 мг, таңертең 1 x 200 мг, кешке
тәулігіне 1000 мг	тәулігіне 600 мг	1 x 200 мг, таңертең 2 x 200 мг, кешке
тәулігіне 1200 мг	тәулігіне 600 мг	1 x 200 мг, таңертең 2 x 200 мг, кешке

Пегасис препаратын 3 жас пен 5 жас аралығындағы, ССГ зардап шегіп жүрген, немесе алдыңғы емге жауабы талапқа сай болмаған балаларды емдеу үшін қолданылу тәжірибесі шектеулі. Пегасис препаратының АИТВ-СГВ ко-

инфекциясы немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар балаларды емдеу үшін қолданылуы жөнінде мәліметтер жоқ.

Қолдану тәсілі

Препарат алдыңғы құрсақ қуысы немесе сан аумағына тері астына енгізіледі. Иық аумағына енгізген жағдайда, препараттың экспозициясы төмендейді. Териастылық инъекцияларын пациенттің өзі немесе оған күтім жасайтын адам жүргізе алады. Ішінде препараты бар әрбір шприц тек бір пациентке бір рет қолдануға арналған.

Медицина қызметкерлері болып табылмайтын адамдарға, препаратты қолдану жөніндегі сәйкесінше оқып үйрету сабақтарына келу ұсынылады. Пациент ішінде препараты бар қаптамаға қоса салынған «Препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы» нұсқауларды қатаң сақтауға тиіс.

Препаратты өз бетінше енгізуге арналған қадамдық нұсқаулар

Дайындық

Қолды мұқият жуу және бастар алдында барлық қажетті құрал-жабдықтарды алдын-ала дайындап алу ұсынылады.

Қаптамаға салынғандар:

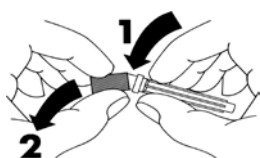
- алдын-ала толтырылған шприц-түбек
- инъекцияға арналған ине

Қаптамаға салынбағандары (алдын-ала дайындап алу қажет):

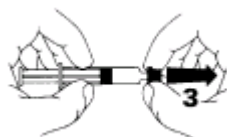
- дезинфекциялайтын ерітіндіге батырылған мақта тампоны
- шағын таңғыш немесе стерильді дәке
- жабысқақ бұласыр

Енгізу үшін шприц пен инені дайындау

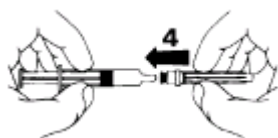
1. Инені жауып тұрған қорғағыш қалпақшасын алып тастаңыз (1-2).



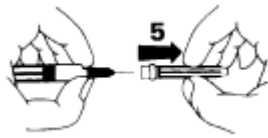
2. Шприцтің ұшына қолыңызды тигізбей, шприцтің резеңке қалпақшасын алып тастаңыз (3).



3. Инені шприцтің ұшына мықтап кигізіңіз (4).



4. Шприц инесінің қалпақшасын алып тастаңыз (5).

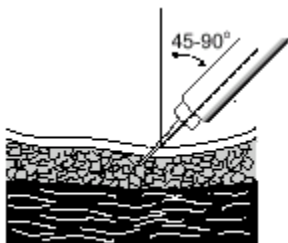


Шприцтегі ауа көпіршіктерін шығарып жіберу үшін, шприцті инесін жоғары қаратып ұстау және, шприцтің бойын жайлап түртіп, ауа көпіршіктерін жоғары қарай айдау қажет. Дозасы түзетілгенге дейін поршенін жайлап басу керек. Шприцтің қалпақшасын қайтадан кигізу және шприцті пайдалануға дайын болғанға дейін көлденең қалыпта қою керек.

- енгізер алдында ерітіндіні бөлме температурасына дейін жылытып қою немесе шприцті қолға ұстап жылыту қажет
- енгізер алдында ерітіндіні көзбен қарап тексеріп шығу керек: егер ерітіндінің түсі өзгерсе немесе ішінде бөгде бөлшектер болса, пайдалануға болмайды

Ерітіндіні енгізу

- алдыңғы құрсақ қуысын немесе сан аумағынан (кіндік аумағы немесе бел сызығынан басқа) ине шаншылатын орынды таңдау керек
- инъекция орнындағы теріні дезинфекциялаңыз
- терінің тазартып сүртілген бөлігі кепкенше күте тұрыңыз
- инені қалпақшасын алып тастаңыз
- бір қолыңызбен теріні жиырып ұстап, екінші қолыңызға шприцті қарындаш сияқты ұстаңыз
- инені тері қыртысына 45° және 90° бұрыш аралығында енгізіңіз (6)



6

- шприцтің поршенін жайлап баса отырып, ерітіндіні енгізіңіз
- енгізу аяқталған кезде инені шығарып алыңыз
- қажет болса, инъекция орнына стерильді бинтті бірнеше секундқа басып тұрыңыз.

Инъекция орнын уқаламау керек. Аздап қан білінген жағдайда, стерильді бинт пен жабысқақ бұласырдың көмегімен таңып байлаңыз.

Жағымсыз әсерлері

Препараттың қауіпсіздік бейіні жөніндегі қысқаша ақпарат

Ересек пациенттердегі созылмалы В гепатиті

Пегасис препаратының СВГ және ССГ кезіндегі қауіпсіздік бейіні (курс ұзақтығы 48 апта, артынан 24 апта бойы қадағаланады) ұқсас болып табылады. СВГ кезінде жағымсыз әсерлердің даму жиілігі, Пегасис

препаратымен монотерапия кезіндегі қызбаны қоспағанда, ССГ кезіндегіге қарағанда едәуір төмен болған (9 кестені қараңыз). Ламивудинді қабылдаған 53 % пациентпен салыстырғанда, Пегасисті қабылдаған 88 % пациентте жағымсыз құбылыстар білінген. Күрделі жағымсыз құбылыстар сәйкесінше 4 % және 6 % пациентте тіркелген. Пегасисті қабылдаған 5 % пациентте, және ламивудинді қабылдаған пациенттердің 1 %-дан азында емдей жағымсыз құбылыстарға байланысты тоқтатылған. Препараттың тоқтатылу жиілігі бауыр циррозымен және циррозы жоқ пациенттерде өзгешеленбейді.

Ересек пациенттердегі созылмалы С гепатиті

Пегасис препараты және интерферон альфа-2а емі кезіндегі анағұрлым көп таралған жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлық дәрежелері бірдей (9 кесте). Пегасис препаратымен 180 мкг дозада емдеген кезде ең көп таралған жағымсыз реакциялар, әдетте, жеңіл және орташа және препараттың дозасын түзетуді немесе тоқтатуды қажет етпейді.

Бұрын емге жауап бермеген пациенттердегі созылмалы С гепатиті

Рибавиринмен біріктірілген Пегасис препаратының бұрын емге жауап бермеген пациенттердегі қауіпсіздік бейіні бұрын ем қабылдамаған пациенттердегі осындаймен ұқсас болды. Бұрын пегилирленген интерферон альфа-2b/рибавиринмен жүргізілген емге жауап бермеген пациенттерді 72 және 48 апталық емдеу курстарынан кейін, зертханалық ауытқулар немесе жағымсыз құбылыстар 12 % пациентте Пегасис препаратының тоқтатылуына, 72 апта бойы ем қабылдаған 13 % пациентте рибавириннің тоқтатылуына алып келген. 48 апта бойы ем қабылдаған пациенттерде, зертханалық ауытқулар немесе жағымсыз құбылыстар 6 %-ында Пегасис препаратының тоқтатылуына, 7 %-ында – рибавириннің тоқтатылуына алып келген. Осы сияқты, циррозы бар пациенттерде (соның ішінде, бастапқы сатыларында) Пегасис препаратымен және рибавиринмен емдеудің тоқтатылу жиілігі 48 апта бойы ем қабылдаған пациенттердегіге (6 % және 6 %) қарағанда, 72 апта бойы ем қабылдаған пациенттерде (13 % және 15 %) жоғары болды.

Айқын фиброзы немесе циррозы бар (Исхак шкаласын бойынша 3-тен 6 баллға дейін), бұрын емге жауап бермеген, тромбоциттердің бастапқы деңгейі $50000/\text{мм}^3$, 48 апта бойы ем қабылдаған пациенттерде алғашқы 20 аптасы ішінде гематологиялық көрсеткіштер тарапынан келесі зертханалық ауытқулар байқалды: анемия (гемоглобин 26 % пациентте 100 г/л аз); нейтропения (НАС 30 % пациентте $750/\text{мм}^3$ аз); тромбоцитопения (13 % пациентте $50000/\text{мм}^3$ аз).

АИТВ-ССГ коинфекциясы

Пегасис препаратының (монотерапия немесе рибавиринмен біріктірілімі) АИТВ-ССГ ко-инфекциясы бар пациенттердегі қауіпсіздік бейіні ССГ бар пациенттердегі осындаймен ұқсас. Пегасис/рибавирин препараттарымен емдеу кезінде АИТВ-ССГ ко-инфекциясы бар $\geq 1\%$ - $\leq 2\%$ пациентте кездескен жағымсыз құбылыстарға мыналар жатады: гиперлактацидемия/лактоатацидоз, тұмау, пневмония, эмоциялық құбылу, апатия, құлақтағы шыңыл, тамақ пен көмейдің ауыруы, хейлит, жүре пайда

болған липодистрофия және хроматурия. Пегасис препаратымен емдеу емдеудің алғашқы 4 аптасында CD4+ лимфоциттердің пайыздық мөлшерінің өзгеруінсіз, олардың абсолюттік санының төмендеуімен астасқан. CD4+ лимфоциттер саны дозасын төмендеткен кезде немесе емдеуді тоқтатқаннан кейін бастапқы деңгейіне қайтып келген. Пегасис препаратын тағайындау емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін қадағалау кезінде АИТВ вирустық жүктеуі көрсеткішіне теріс ықпалын тигізген жоқ. CD4+ лимфоциттер деңгейі 200/мкл аз пациенттерде қолданылуы туралы мәліметтер шектеулі.

9 кестеде СВГ және ССГ бар пациенттерде Пегасис препаратымен монотерапия кезінде, сондай-ақ, ССГ бар пациенттерде Пегасис/рибавирин біріктірілген емі кезінде тіркелген жағымсыз құбылыстары туралы ақпарат келтірілген. Жағымсыз құбылыстар туындау жиіліктеріне сәйкес келтірілген. Жиілік санаттары келесідегідей белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), кейде ($\geq 1/1000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$), өте сирек ($< 1/10,000$). Тіркеуден кейінгі кезеңде өздігінен келіп түскен есептердегі жағымсыз құбылыстардың даму жиілігі белгісіз (қолда бар мәліметтердің негізінде анықтау мүмкін емес). Әр жиілік санаты үшін жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежелерінің азаю тәртібімен атап келтірілген.

9 кесте: СВГ және ССГ бар пациенттерде Пегасис препаратымен монотерапия түрінде емдеу кезіндегі, сондай-ақ, ССГ бар пациенттерде Пегасис/рибавирин біріктірілген емі кезіндегі жағымсыз реакциялар (клиникалық зерттеулердің және тіркеуден кейінгі қадағалаудың қорытындылары бойынша алынған мәліметер)

Ағзалар жүйелерінің класы	Өте жиі	Жиі	Кейде	Сирек	Өте сирек	Жиілігі белгісіз
Инфекциялық және паразиттік аурулар		Бронхит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, ауыз қуысының кандидозы, қарапайым герпес, зеңдік, вирустық және бактериялық инфекциялар	Пневмония, тері инфекциялары	Эндокардит, сыртқы отит		Сепсис
Қатерсіз және қатерлі жаңа түзілімдер			Бауырдағы жаңа түзілімдер			
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		Тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатия		Панцитопения	Аплазиялық анемия	Шынайы эритроциттік аплазия

Иммундық жүйе тамақтану тарапынан бұзылулар			Саркоидоз, тиреоидит	анафилаксия, жүйелі қызыл жегі, ревматоидтық артрит	Идиопатиялық немесе тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура	Бүйрек және бауыр транспланттарының қабылданбай аяғырауы, Фогт-Коянаги-Харад синдромы
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар		Гипотиреоз, гипертиреоз	Диабет	Диабеттік кетоацидоз		
Зат алмасу мен тамақтану тарапынан бұзылулар	Анорексия		Дегидратация			
Психика бұзылулары	Депрессия*, мазасыздық, ұйқысыздық*	Озбырлық, Көңіл-күйдің өзгеруі, эмоциялық бұзылыстар, күйгелектік, либидо төмендеуі	Суицидтік ойлар, елестеулер	Суицид, Психикалық бұзылыстар		Мания, биполюстік бұзылыстар, Гомицидальді ойлар
Жүйке жүйесі тамақтану тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы, бас айналуы*, еңжалдық	Синкопе жағдайлары, бас сақинасы, жады бұзылулары, әлсіздік, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, дәм сезудің бұзылуы, түнгі қорқыныштар, ұйқышылдық	Шеткері невропатия	Кома, құрысулар, бет жүйкесінің невриті		Церебральді ишемия
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Көру бұзылуы, бір жақ көз алмасының ауыруы, көздің қабыну аурулары, ксерофтальмия	Торқабықтың қанталаулары	Көру жүйкесінің невриті, көру жүйкесі ұшының ісінуі, торқабық тамырларының зақымдануы, ретинопатия, мөлдір қабықтың ойық жарасы	Көрмей қалу	Торқабықтың серозды аяғырауы

Есту мүшесі мен тепе-теңдік тарапынан бұзылулар		Вертиго, құлақтың ауыруы	Естімей қалу			
Жүрек тарапынан бұзылулар		Тахикардия, шеткері ісінулер, жүрек соғуының жиілеуі		Миокард инфарктісі, жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, кардиомиопатия, аритмия, стенокардия, жүрекшелердің фибрилляциясы, перикардит, суправентрикулярлық тахикардия		
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		Қан тебулер	Артериялық гипертензия	Миға қан құйылуы, васкулит		Шеткері ишемия
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	Ентігу, жөтел	Дене жүктемесі кезінде ентігу, мұрыннан қан кету, назофарингит, мұрын қойнауларының ісінуі, мұрынның бітелуі, ринит, тамақтың ауыруы	Ысқырып дем алу	Интерстициалды пневмонит (өлмеге соқтырған жағдайларын қоса), өкпе артериясының эмболиясы		Өкпенің артериялық гипертензиясы [§]
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Диарея*, Жүрек айнуы*, іш ауыруы*	Құсу, диспепсия, дисфагия, ауыз қуысының шырыты қабығының ойық жаралануы, қызыл иектердің қанағыштығы, глоссит, стоматит, метеоризм, ауыздың құрғауы	Асқазан-ішектен қан кету	Пептидтік ойық жара, панкреатит		Ишемиялық колит, тіл пигментациясы

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Бауыр функциясының бұзылуы	Бауыр жеткіліксіздігі, холангит, бауырдың майлы дистрофиясы		
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция, дерматит, қышыну, терінің құрғауы	Псориаз, есекжем, экзема, бөртпе, тершендік, тері реакциялары, фото-сенсбилизация реакциялары, түнде терлеу			Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз, ангионевроздық тісіну, мультиформалы эритема	
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Миалгия, артралгия	Арқаның, мойынның, сүйектердің ауыруы, артрит, бұлшықет әлсіздігі, сүйек-бұлшықет ауыруы, бұлшықет құрысулары		Миозит		Рабдомиолиз
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар				Бүйрек жеткіліксіздігі		
Жыныс мүшелері мен сүт бездері тарапынан бұзылулар		Импотенция				
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Қызба, қалтырау*, ауыру*, астения, әлсіздік, инъекция енгізілген жердегі реакциялар*, сезімталдық*	Кеуде қуысының ауыруы, тұмаутәрізді синдром, дімкәстану, мәңгіру, қан тебулер, шөлдеу				
Зертханалық және аспаптық зерттеулердің мәліметтері		Салмақ азаюы				
Жарақаттар, уланулар және емшаралардың асқынулары				Артық дозалануы		

*Жағымсыз реакциялар Пегасис препаратымен монотерапияны қабылдаған СВГ бар пациенттерде сирек ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) кездескен.

§ Интерферондарды қабылдау кезіндегіге тән жағымсыз реакцияларды төменнен, *Өкпенің артериялық гипертензиясы* бөлімінен қараңыз.

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Өкпенің артериялық гипертензиясы

Интерферон альфа препараттарын қабылдау аясында, әсіресе, ӨАГ дамуының қаупі (порталдық гипертензия, АИТВ-инфекциясы, цирроз сияқты) бар пациенттердегі өкпенің артериялық гипертензиясы (ӨАГ) жағдайлары туралы хабарламалар келіп түсті. Хабарламалар әр түрлі уақыттарда, әсіресе, интерферон альфалармен емдеу басталғаннан кейін бірнеше ай өткен соң келіп түскен.

Зертханалық көрсеткіштер

Пегасис препаратымен емдеу зертханалық көрсеткіштердің келесі өзгерістерімен: АЛТ белсенділігінің жоғарылауымен, гипербилирубинемиямен, электролиттік бұзылулармен (гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), гипо- және гипергликемиямен, гипертриглицеридемиямен қатар жүрген. Пегасис препаратымен монотерапия және рибавиринмен біріктіріп емдеу кезінде 2 % пациентте АЛТ белсенділігінің жоғарылауы байқалды, бұл дозасын төмендету немесе емдеуді тоқтату қажеттілігіне алып келді.

Пегасис препаратымен емдеу гематологиялық көрсеткіштердің төмендеуімен (лейкопениямен, нейтропениямен, лимфопениямен, тромбоцитопениямен және гемоглобиннің төмендеуімен) қатар жүрді, олар дозасын өзгерткен кезде нормаға және емдеуді тоқтатқаннан кейін 4-8 аптадан соң бастапқы деңгейіне қайта келген.

180 мкг Пегасис препараты мен 1000-1200 мг рибавиринді 48 апта бойы қабылдаған 24 % (216/887) пациентте, ауырлық дәрежесі орташа нейтропения (НАС: $0.749-0.5 \times 10^9/\text{л}$), ал 5 % (41/887) пациентте - ауыр нейтропения (НАС: $<0.5 \times 10^9/\text{л}$) байқалды.

Интерферонға антиденелер

Пегасисті қабылдаған 1-5 % пациентте, интерферонды бейтараптандыратын антиденелердің түзілгені байқалды. Басқа интерферондармен емдеу кезіндегі сияқты, интерферонды бейтараптандыратын антиденелер СВГ кезінде жиірек байқалды. Алайда, антиденелердің түзілуі мен емнің тиімділігі арасында байланыс бары анықталған жоқ.

Қалқанша без функциясы

Пегасис препаратымен емдеу қалқанша без функциясының зертханалық көрсеткіштерінің клиникалық тұрғыдан елеулі өзгерістерімен астасқан, олар медициналық арасымды қажет еткен. Аталған өзгерістердің туындау жиілігі (4.9 %), Пегасис/рибавирин біріктірілімін және басқа интерферондарды қабылдаған пациенттерде бірдей болды.

АИТВ-ССГ ко-инфекциясы кезіндегі зертханалық көрсеткіштер

Гематологиялық уыттылық құбылыстары (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) АИТВ-ССГ ко-инфекциясы бар пациенттерде жиірек кездесетіндігіне қарамастан, олардың көпшілігі дозасын өзгерту және өсу

факторларын пайдалану арқылы түзетіледі, және емдеуді мерзімінен бұрын тоқтату қажеттілігі сирек болады. Нейтрофилдердің абсолюттік санының 500/мм³ төмендеуі Пегасис препаратымен монотерапияны қабылдаған және Пегасис/рибавирин емін қабылдаған сәйкесінше 13 % және 11 % пациентте байқалды. Тромбоциттер деңгейінің 50000/мкл төмендеуі Пегасис препаратымен монотерапия кезінде 10 % пациентте, ал біріктірілген ем жағдайында - 8 % пациентте байқалды. Пегасис препаратымен монотерапияны қабылдаған 7 % пациентте, және Пегасис/рибавирин қабылдаған 14 % пациентте анемия (гемоглобин <100 г/л) тіркелді.

Препараттың балалар жасындағы пациенттерде қолданылуы

Созылмалы В гепатиті

3 жас пен 17 жас аралығындағы, Пегасис препаратын 48 апта бойы қабылдаған пациенттерде препараттың қауіпсіздік бейіні СВГ бар ересек пациенттер мен ССГ бар балалар жасындағы пациенттердегі осындаймен салыстырымды.

Созылмалы С гепатиті

5 жас пен 17 жас аралығындағы, Пегасис препаратын монотерапия ретінде немесе рибавиринмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде нейтропения мен анемияның дамуы мүмкіндігіне байланысты, дозасын түзету қажет болуы мүмкін. Тұтас алғанда, балаларда байқалған қауіпсіздік бейіні, ересек пациенттердегі осындайға ұқсас. Пегасис/рибавирин препараттарымен біріктірілген емді 48 аптаға дейін қабылдаған пациенттерде анағұрлым кең таралған жағымсыз реакцияларға мыналар жатқызылды: тұмаутәрізді синдром (91 %), бас ауыруы (64 %), АІЖ тарапынан бұзылулар (56 %), инъекция енгізілген жердегі реакциялар (45 %). Пациенттердің аталған жас тобында (n=55) тіркелген жағымсыз реакциялардың толық тізімі 10 кестеде келтірілген. Пегасис препараты және рибавиринмен біріктірілген емді 48 апта бойы қабылдаған 7 пациент, жағымсыз құбылыстарға (депрессия, психика тарапынан ауытқулар, өтпелі соқырлық, торқабық бөліністері, гипергликемия, 1-ші типті қант диабеті, анемия) байланысты емделуді тоқтатқан. Жағымсыз реакциялардың көпшілігінің ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа болды. Біріктірілген емді қабылдаған 2 пациентте ауыр жағымсыз реакциялар (гипергликемия және холецистэктомия) байқалды.

Пегасис препаратын рибавиринмен біріктіріп қабылдаған балалар мен жасөспірімдерде, емдеудің 48 аптасынан кейін өсудің тежелуі және дене салмағын қосудың баяулағаны байқалған (бастапқы мәндерімен салыстырғанда).

Емдеу аяқталғаннан кейін 2 жылдан соң байқалған өсу көрсеткіштерінің қалпына келуі емдеу аяқталғаннан кейін 6 жылдан соң да сақталған. Пегасис препаратымен емдеуден болған өсудің тежелуі үнемі қайтымды болып табылатындығын растау үшін қолда бар мәліметтер жеткіліксіз.

10 кесте: СГВ инфекциясы бар, Пегасис/рибавирин біріктірілген емін қабылдаған балалар жасындағы пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйелерінің класы	Өте жиі	Жиі
---------------------------	---------	-----

Инфекциялық және паразиттік аурулар		Инфекциялық мононуклеоз, стрептококтық фарингит, тұмау, вирустық гастроэнтерит, кандидоз, гастроэнтерит, тіс абсцесі, теріскен, несеп жолдарының инфекциялары, назофарингит
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		Анемия
Зат алмасу мен тамақтану тарапынан бұзылулар	Тәбеттің кемуі	Гипергликемия, 1-ші типті қант диабеті
Психика бұзылулары	Ұйқысыздық	Депрессия, мазасыздық, елестеулер, мінез-құлық бұзылуы, озбырлық, ашу, зейін қою тапшылығы және аса жоғары белсенділік синдромы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы	Бас айналуы, зейін қоюдың бұзылуы, бас сақинасы
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Өтпелі соқырлық, торқабық экссудаттары, көру бұзылуы, көздің шырышты қабығының тітіркенуі, көздің ауыруы, қышынуы
Есту мүшесі мен тепе-теңдік тарапынан бұзылулар		Құлақ ауыруы
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар		Ентігу, мұрыннан қан кету
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Ас қорыту бұзылулары	Іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, стоматит, жүрек айнуы, ойық жаралы стоматит, ауыз қуысының шырышты қабығының бұзылулары
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Бөртпе, қышыну, алопеция	Беттің ісінуі, дәрі-дәрмектік бөртпе
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Сүйек-бұлшықет ауыруы	Арқаның ауыруы, аяқ-қолдардың ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		Дизурия, несепті ұстай алму, несеп шығару жолдары функциясының бұзылуы
Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан бұзылулар		Қынаптық бөліністер
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Тұмаутәрізді синдром, инъекция енгізілген жердегі реакция, ашушандық, әлсіздік	Қызба, гематома, тамыр тесілген жерінің ауыруы
Зертханалық және аспаптық зерттеулер мәліметтері		Психикалық ауытқулар
Хирургиялық және емдеу шаралары		Тіс жұлу, холецистэктомия
Әлеуметтік ахуалдар		Оқудағы қиындықтар

Зертханалық көрсеткіштер

Гемоглобин, нейтрофилдер мен тромбоциттер деңгейінің төмендеуі препараттың дозасын азайтуды немесе емдеуден толық бас тартуды талап етуі мүмкін. Көпшілік жағдайларда, зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары қайтымды болып табылған және емдеуді тоқтатқаннан кейін бастапқы мәндеріне қайта келген.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- альфа-интерферондарға, полиэтиленгликольге, *E.coli* тіршілік қызметі өнімдеріне немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- аутоиммундық гепатит
- декомпенсацияланған бауыр циррозы, бауырдың ауыр жеткіліксіздігі
- декомпенсация фазасындағы ауыр жүрек-қантамырлық аурулар, оның ішінде алдыңғы 6 ай ішінде тұрақсыз нашар бақыланатын ағымымен
- АИТВ-ССГ үйлескен инфекциясымен науқастардағы Чайлд-Пью бойынша 6 балл және одан да жоғары бауыр циррозы (атазанавир және индинавир сияқты дәрілік заттар қабылдаудан болған гипербилирубинемия жағдайларын қоспағанда)
- телбивудинмен біріктіріп қолдану
- препараттың құрамында бензил спирті болғандықтан, жаңа туған нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларға,
- балалар жасындағы пациенттерде ауыр депрессияны, суицидке бейілділікті және суицид әрекеттерін қоса, ауыр психикалық бұзылулардың болуы (соның ішінде анамнезінде)
- жүктілікте
- рибавиринмен біріктірілімі жұптастары жүктіліктен сақтандыратын сенімді дәрілерді қолданбайтын ерлерге қарсы көрсетілімді

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Өзара әрекеттесулерін зерделеуге қатысты зерттеулер тек ересек пациенттерде жүргізілді.

Пегасис препаратын 4 апта бойы аптасына 1 рет 180 мкг дозада енгізу мефенитоин, дапсон, дебризохин және толбутамид фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Пегасис P450 3A4, 2C9, 2C19 және 2 D6 цитохромдарының *in vivo* метаболизмдік белсенділігіне әсер етпейді деп шамаланады.

Пегасис P450 цитохромының 1A2 изоферменті белсенділігінің орташа тежегіші болып табылады: теofilлиннің «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) 25 % ұлғаятыны көрсетілген. Сондықтан теofilлинді Пегасис препаратымен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде теofilлин концентрациясын бақылау және оның дозасын түзету қажет. Теofilлин мен Пегасис препараты арасындағы өзара әрекеттестік, шамасы, Пегасис препаратымен емдеудің 4 аптасынан асқан соң ең жоғарғы деңгейіне жетеді.

СГВ /ВГВ моноинфекциясы

Метадонмен демеуші емді 4 апта бойы аптасына 1 рет 180 мкг дозадағы Пегасис препаратымен бір мезгілде қабылдаған пациенттерде метадон концентрациясының 10-15 % жоғарылауы білінді. Сондықтан, ондай пациенттер метадон уыттылығы симптомдарының дамуына қатысты

қадағалауды қажет етеді. Метадонның өте жоғары дозаларын алатын пациенттерде QTc аралығының ұзару қаупі бар.

Рибавирин азатиоприн метаболизміне қатысатын фермент-инозинмонофосфат дегидрогеназаны тежейді. Өз кезегінде аталған фермент белсенділігінің басылуы б-метилтиоинозинмонофосфат деңгейінің жоғарылауына әкеледі, ол азатиоприн қабылдайтын пациенттерде миелоуыттылық қаупімен астасады. Азатиоприн мен Пегасис/рибавирин біріктірілімінің бірге пайдаланылуын болдырмау керек. Кейбір жағдайларда, егер емнің күтілген пайдасы әлеуетті қаупінен жоғары болса, рибавиринді азатиопринмен біріктіріп тағайындауға болады. Осындай жағдайларда миелоуыттылықтың дамуына қатысты мұқият мониторингтеу жүргізу керек. Миелоуыттылық дамыған жағдайда біріктірілген емді тоқтату керек.

ВГВ бар пациенттерде ламивудин және Пегасис препаратының арасында, сондай-ақ, СГВ бар пациенттерде ламивудин мен Пегасис/рибавиринді біріктірілімі арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесу жоқ.

ВГВ емдеу үшін телбивудин (тәулігіне 600 мг) мен аптасына 180 мкг дозадағы Пегасис препаратын біріктіріп тері астына қолдану шеткері нейропатияның даму қаупінің жоғарылауына алып келеді. Мұндай әсерінің механизмі белгісіз, сондықтан басқа интерферондар үшін (стандартты, сондай-ақ пегилирленген) шеткері нейропатияның дамуының жоғары қаупін жоққа шығаруға болмайды. Бұдан өзге, қазіргі кезде телбивудин мен интерферон альфаны (пегилирленген немесе стандартты) біріктіріп қолданудың тиімділігі анықталмаған. Сондықтан, Пегасис препаратын телбивудинмен бір мезгілде қолдануға болмайды.

АИТВ-СГВ коинфекциясы

Рибавириннің кейбір кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштерінің (КТНТ) (ламивудин және зидовудин немесе ставудин) жасушаішілік фосфорлануына әсерінің дәрілер арасындағы өзара әрекеттесудің нақты дәлелдері анықталған жоқ. КТНТ бір мезгілде қабылдау рибавириннің плазмадағы экспозициясына әсер етпейді.

Диданозин мен рибавиринді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. Рибавирин диданозиннің және оның белсенді метаболитінің (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) экспозициясын *in vitro* жоғарылатады, ол фатальді бауыр жеткіліксіздігінің дамуына, шеткері невропатияға, панкреатитке, симптоматикалық гиперлактатемия/лактатацидозға әкелуі мүмкін.

Зидовудинді АИТВ кешенді емінде қолданғанда рибавиринді қабылдаудан туындаған анемияның ушыққаны туралы хабарланды. Әйтсе де, осы құбылыстың дәл механизмін анықтау керек. Анемия дамуы қаупінің жоғарылығына байланысты, рибавирин мен зидовудинді бір мезгілде қолдануға болмайды. Егер біріктірілген антиретровирустық ем жүргізіліп жатса, әсіресе, анамнезінде зидовудинді қабылдаудан туындаған анемиясы бар пациенттерде, зидовудинді басқа препаратпен алмастыру мүмкіндігін қарастыру керек.

Айрықша нұсқаулар

Психика және орталық жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Кейбір пациенттерде Пегасис препаратымен емдеу кезінде де, емдеу тоқтатылғаннан кейінгі 6 ай ішінде де, орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) тарапынан ауыр жағымсыз реакциялар, атап айтқанда: депрессия, суицидке бейілділік және суицидтік әрекеттер байқалған. Интерферон альфалармен емдеу кезінде ОЖЖ тарапынан басқа жағымсыз реакциялар да, соның ішінде, кейде басқа адамдарға бағытталған озбыр мінез-құлық (мысалы, гомицидальді идеялар), сананың шатасуы, психикалық статус бұзылулары байқалды. Психикалық бұзылыстардың белгілерін немесе симптомдарын анықтау үшін, пациенттердің жағдайын (жас шамасына қарамастан) мұқият қадағалап отыру керек. Егер ондай симптомдар туындаса, онда дәрігер аталған жағымсыз құбылыстардың күрделі болуы ықтималдығын және сәйкесінше емдеу қажеттілігін есте ұстауы тиіс. Егер, психикалық бұзылыстардың симптомдары сақталып қалса немесе ушықса, немесе суицидке бейілділік анықталса, Пегасис препаратымен емдеуді тоқтату және тиісінше қажетті емін жүргізу ұсынылады.

Ауыр психикалық аурулары (соның ішінде, анамнезінде) бар пациенттер:

Егер ауыр психикалық аурулары (соның ішінде, анамнезінде) пациенттерді Пегасис препаратымен емдеу қажеттілігі туралы шешім қабылданса, онда емдеуді тек, сәйкесінше тексеру жүргізгеннен және психикалық бұзылысты емдегеннен кейін бастау керек.

Препаратты қазіргі уақытта немесе анамнезінде ауыр психикалық бұзылысы бар балалар мен жасөспірімдерде қолдану қарсы көрсетілімді.

Психобелсенді заттарды пайдаланатын/шамадан тыс пайдаланатын пациенттер:

СГВ инфекциясы бар және психобелсенді заттарды (алкоголь, каннабиоидтар және т.б.) пайдалануымен байланысты бұзылулары бар пациенттер, психикалық бұзылыстар дамуының немесе интерферон альфалармен емдеу кезінде бұрыннан барларының өршуінің қаупі жоғары топқа жатқызылады. Егер мұндай пациенттерде интерферон альфалармен емдеу қажет болып табылса, қатарлас психикалық аурулардың бар-жоқтығын және басқа заттардың пайдаланылуы ықтималдығын мұқият бағалау, сондай-ақ, оларды емдеу басталғанға дейін талапқа сай бақылап отыру керек. Пациенттерді емдеу кезінде де, емдеу тоқтатылғаннан кейін де мұқият қадағалау керек. Қауіптерді бағалау үшін емдеуді бастар алдында, емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін қадағалау кезінде қажеттілігіне қарай психиатр мен наркологты қатыстыра отырып, тәртіпаралық кезенді пайдалану керек. Психикалық бұзылулар мен психобелсенді заттарды пайдалану қайта туындаған немесе дамыған жағдайда, ертерек араласу ұсынылады.

Өсу мен даму (балалар мен жасөспірімдер):

3 жас пен 17 жас аралығындағы, Пегасис препаратын рибавиринмен біріктіріп қабылдаған балалар мен жасөспірімдерде емдеудің 48 аптасынан кейін өсудің іркілуі және дене салмағын қосудың баяулағаны жиі байқалған.

Препаратты балаларға тағайындағанда, әр нақты жағдайда, клиникалық зерттеулерде сипатталған емдеудің күтілетін артықшылықтарын пациенттің денсаулығына тигізетін қауіпмен мұқият салыстыру қажет. Пегасис +/- рибавирин біріктірілген емі өсудің тежелуіне алып келгендігін, оның қайтымдылығы анықталмағандығы фактісін ескеру маңызды.

Бұл қауіпті аурудың (әсіресе, фиброздың) үдеуі белгілерін, аурудың үдеуіне теріс ықпалын тигізуі мүмкін қатарлас ауруларды (мысалы, АИТВ ко-инфекциясы), сондай-ақ, клиникалық жауаптың болжамды факторларын (VSG генотипі және вирустық жүктеме деңгейі) қоса, бала ауруының сипаттамаларымен салыстыру керек.

Мүмкін болса, өсудің тежелуі қауіпін азайту үшін, баланы емдеуді өсудің жыныстық жетілумен байланысты жоғарылауынан кейін бастау керек. Жыныстық жетілуге кейіннен әсер етуі туралы мәліметтер жоқ.

Пегасис препаратымен монотерапия түрінде немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімінде емдеу кәсіби білікті дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс, өйткені орташа немесе күрделі жағымсыз реакциялардың пайда болуы себепті дозасын азайту немесе препаратты уақытша тоқтату немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін. Пациенттің ауру тарихында препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі көрсетілуі керек. Препаратты басқа биологиялық дәрілік препаратпен алмастыру үшін емдеуші дәрігермен келісу қажет. Осы нұсқаулықта берілген ақпарат, тек Пегасис препаратына қатысты. *Емдеу басталғанға дейін және емдеу кезінде зертханалық тестілерді жүргізу*

Пегасис препаратымен емдеуді бастағанға дейін барлық пациенттерге стандартты жалпы клиникалық және биохимиялық қан талдауларын тапсыру ұсынылады.

Емдеуді бастапқы көрсеткіштердің келесі жағдайында бастауға болады:

- тромбоциттер саны $\geq 90,000$ жасуша/мм³
- HАС ≥ 1500 жасуша/мм³
- қалқанша безі функциясының компенсациялануы (ТТГ және Т4 калыпты мәндері шегінде)

Емдеу басталғаннан кейін жалпы қан талдауын 2 және 4 аптада, ал биохимиялық талдауды – 4 апта сайын қайталау қажет; зертханалық талдауларды емдеу кезінде ұдайы жүргізіп отыру керек (глюкоза деңгейін бақылауды қоса).

Пегасис препаратымен емдеудегі клиникалық зерттеулерде лейкоциттердің жалпы санының да, HАС да, әдетте, емнің 2 аптасынан бастап төмендеуі байқалуы мүмкін. Емнің 8 аптасынан кейін HАС үдемелі төмендеуі сирек кездеседі. HАС төмендеуі дозаны төмендеткеннен кейін немесе препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайтымды болды, пациенттердің көбінде HАС көрсеткіштері 8 аптадан кейін қалыптағы мәніне жетті және барлық пациенттерде шамамен 16 аптадан кейін бастапқы мәніне оралды.

Пегасис препаратымен емдеу тромбоциттер санының төмендеуімен байланысты, ол емдеу аяқталғаннан кейін бастапқы деңгейіне қайтып

оралды. Кейбір жағдайларда дозасын түзету қажет болуы мүмкін («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қараңыз).

Пегасис және рибавирин препараттары мен біріктіріп емдеу кезінде анемия (гемоглобин <100 г/л) ССГ бар 15 % пациентте дамыған. Анемияның даму жиілігі емдеу курсының ұзақтығына және дозасына тәуелді. Әйелдерде анемияның даму қаупі жоғары.

Пегасис препаратын басқа да миелоцитты препараттармен біріктірілімде қолданғанда сақтық шараларын сақтау керек.

Рибавиринді азатиопринмен біріктіріп қолдануды бастағаннан кейін 3-7 аптаның ішінде әдебиетте панцитопения және сүйек кемігінің супрессиясы дамыған жағдайлар сипатталған. Миелоциттылық қайтымды сипат иеленген және вирусқа қарсы ем ССГ мен азатиопринді тоқтатқаннан кейін және 4-6 апта ішінде жоғалды. Емнің түрлерінің біреуін жаңғыртқаннан кейін (вирусқа қарсы ем немесе азатиоприн) ары қарай осындай әсер дамыған жоқ. ССГ бар, бұрын жүргізілген емнің әсері болмаған және гематологиялық жағымсыз құбылыстарға байланысты емді тоқтатқан пациенттерде Пегасис препаратының рибавиринмен біріктіріп пайдаланылуы жеткілікті зерттелген жоқ. Емдеуді бастар алдында ықтимал қаупі мен пайдасын салыстырып қарау қажет.

Эндокриндік жүйе

Интерферон альфа, оның ішінде Пегасис препаратын қолданғанда, қалқанша без функциясының бұзылуы немесе қалқанша бездің бұрын болған ауруларының ушығуы байқалды. Пегасис препаратымен емді бастар алдында ТТГ және Т4 деңгейлерін зерттеу керек. Егер ТТГ деңгейі дәрілермен қалыпты мәндер шегінде демеліп тұрса Пегасис препаратымен емдеу басталуы немесе жалғастырылуы керек. Қалқанша бездің болуы мүмкін дисфункциясының клиникалық симптомдары пайда болған жағдайда емдеу кезінде ТТГ зерттеу керек. Пегасис препаратын қабылдағанда гипергликемия, гипогликемия және қант диабеті секілді бұзылыстар байқалды. Талапқа сай түзетуге жарамайтын жоғарыда аталған жағдайлармен пациенттер Пегасис препаратымен монотерапияны немесе Пегасис/рибавирин препаратының біріктірілген емін бастамаған дұрыс, ал ем жүргізу кезінде осындай ахуалдар дамыған жағдайда емді тоқтату керек.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Артериялық гипертензия, суправентрикулярлық аритмиялар, жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, кеуде қуысының ауыруы мен миокард инфарктісі Пегасисті қоса, интерферон альфа емімен астасқан. Жүрек-қантамыр патологиясы бар пациенттерге емдеуді бастар алдында электрокардиограмма жасау ұсынылады. Жүрек-қантамыр статусы нашарлаған жағдайда, емдеуді уақытша тоқтату тұру немесе тоқтату керек. Жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде анемия рибавириннің дозасын төмендету немесе қабылдауды тоқтату қажеттілігіне алып келуі мүмкін.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр жеткіліксіздігі дамыған жағдайда, Пегасисті тоқтату керек. АЛТ белсенділігінің бастапқы мәнімен салыстырғанда жоғарылауы,

вирусологиялық жауабы бар пациенттерді қоса Пегасис препаратымен емдеу кезінде байқалды. Дозаны төмендеткенге қарамастан, АЛТ белсенділігінің үдемелі немесе клиникалық тұрғыдан маңызды жоғарылауы кезінде, немесе, егер бұл жоғарылауы тікелей билирубин деңгейінің жоғарылауымен қатар жүрсе, емдеуді тоқтату керек.

ССГ қарағанда, СВГ кезінде бауыр ауруының өршуі жиі кездеседі және АЛТ белсенділігінің өтпелі және маңыздылығы зор жоғарылауымен қатар жүреді. Клиникалық зерттеулерде СВГ бар пациенттерде Пегасис препаратымен емдеу кезінде АЛТ белсенділігінің кенеттен айқын жоғарылауы басқа зертханалық көрсеткіштердің бауыр функциясының декомпенсациясы белгілерінсіз жеңіл өзгерістерімен қатар жүрген. АЛТ белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен 10 есе артық күрт жоғарылауы жағдайларының жартысында, Пегасис препаратының дозасы төмендетілген немесе көрсеткіш қалпына түскенше емдеу уақытша тоқтатылған, ал пациенттердің екінші жартысы емді өзгерістерсіз жалғастырған. Барлық жағдайларда бауыр функциясын жиірек бақылау ұсынылады.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Интерферон альфамен емдеу кезінде дереу типті аса жоғары сезімталдықтың күрделі реакциялары (мысалы, есекжем, ангионевроздық ісіну, бронх түйілуі, анафилаксия) сирек байқалады. Ондай реакциялар дамыған жағдайда емдеу тоқтатылады және дереу сәйкесінше дәрі-дәрмектік ем тағайындалады. Өтпелі бөртпе емді тоқтатуды қажет етпейді.

Аутоиммундық аурулар

Интерферон альфалармен емдеу кезінде аутоантиденелер мен аутоиммундық аурулардың туындағаны сипатталды. Жоғарғы қауіп тобына аутоиммундық аурулардың дамуына бейім пациенттер жатқызылады. Аутоиммундық аурулардың белгілеріне ұқсас белгілер немесе симптомдары бар пациенттер мұқият тексеруден өтуі және интерферонмен емдеуді жалғастырудың пайдасы мен қаупінің арақатынасына қайтадан баға берілуі тиіс.

ССГ бар, интерферондармен ем қабылдаған пациенттерде Фогт-Коянаги-Харада (ФГХ) синдромы дамыған жағдайлар туралы хабарланған. Бұл синдром көзді, есту аппаратын, ми қабығы мен теріні зақымдайтын гранулемалы қабыну ауруы болып табылады. ФГХ синдромына күдік болған жағдайда, вирусқа қарсы препараттармен емдеуді тоқтату және кортикостероидтарды қолдану мүмкіндігін қарастыру қажет.

Қызба/инфекциялар

Қызба интерферонмен емдеу кезінде жиі туындайтын тұмаутәрізді синдроммен байланысты болуы мүмкіндігіне қарамастан, әсіресе, нейтропениясы бар пациенттерде персистирилетін қызбаның басқа себептерін (атап айтқанда, күрделі бактериялық, вирустық, зеңдік инфекциялар) анықтау қажет. Пегасисті қоса, интерферон альфаларды қабылдағанда күрделі (бактериялық, вирустық, зеңдік) инфекциялар туралы хабарланған. Тез арада бактерияға қарсы сәйкесінше ем тағайындау және Пегасис препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Офтальмологиялық өзгерістер

Пегасис препаратымен емдеу кезінде сирек жағдайларда, торқабықтың қанталауын, «мақта» экссудаттарын, көру жүйкесі дискісінің ісінуін, көру жүйкесінің невритін және торқабық артерияларының немесе веналарының тромбозын қоса, ретинопатия білінген. Барлық пациенттерге ем тағайындар алдында, көз түбінің патологиясын анықтау үшін офтальмологиялық тексеру қажет. Көру өткірлігінің нашарлауына немесе көру аясының тарылуына шағымдар пайда болған жағдайда, дереу толық офтальмологиялық тексеру жүргізу керек. Көру мүшесінің қатарлас аурулары (мысалы, диабеттік немесе гипертониялық ретинопатия) бар пациенттерге Пегасис препаратымен емдеу кезінде қосымша тексерулер жүргізу қажет. Офтальмологиялық ауру туындаған немесе нашарлаған жағдайда, емдеуді тоқтату керек.

Тыныс мүшелері тарапынан өзгерістер

Пегасис препаратымен емдеу кезінде еңтігуді, өкпе инфильтраттарын, пневмония мен пневмонитті қоса, тыныс мүшелері тарапынан жағымсыз реакциялар байқалды. Тұрақты инфильтраттар немесе шығу тегі белгісіз инфильтраттар пайда болған немесе тыныс алу функциясы бұзылған жағдайда емдеуді тоқтату керек.

Тері тарапынан бұзылулар

Интерферон альфаларды қолдану псориаз бен саркоидоздың өршуімен немесе индукциялануымен астасып отырған. Псориазы бар науқастарға Пегасисті абайлап тағайындау керек, ал ауру пайда болған немесе өршіген жағдайда, емдеуді тоқтату мәселесін қарастыру керек.

Трансплантация

Бауыр және басқа ағзалар мен тіндердің трансплантациясынан кейінгі пациенттерде Пегасис препаратымен монотерапияның немесе оның рибавиринмен біріктірілімінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Басқа интерферон альфаны тағайындағандағы сияқты, Пегасис препаратын монотерапия ретінде немесе рибавиринмен біріктірілімін қолданғанда, бауыр және бүйрек трансплантаттарының қабылданбай ажырауы жағдайлары анықталған.

АИТВ-СГВ коинфекциясы

Емдеуді бастар алдында, пациент ССГ емдеуге арналған препараттармен бірге қабылдайтын антиретровирустық препараттардың ықтимал жағымсыз әсерлерімен, сондай-ақ, Пегасис препаратымен монотерапияның және рибавиринмен біріктірілген емнің уыттылығының ықтимал айқаспалы бейіндерімен мұқият танысып шығу қажет. Ставудин мен интерферонды рибавиринмен немесе онсыз бір мезгілде қабылдаған пациенттерде панкреатиттің және/немесе лактоацидоздың туындау жиілігі 3 % құрады (12/398).

АИТВ-ССГ ко-инфекциясы бар, белсенділігі жоғары антиретровирустық емді (БЖАРЕ) қабылдап жүрген пациенттерді лактацидоз дамуына қатысты қауіп тобына жатқызуға болады. Сондықтан, Пегасис препараты мен рибавиринді БЖАРЕ қосқан кезде сақтық таныту қажет (рибавиринді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Ко-инфекциясы және айқын циррозы бар, БЖАРЕ қабылдап жүрген пациенттерде, рибавиринмен және Пегасисті қоса, интерферондармен біріктіріп емдеу кезінде фатальді бауыр жеткіліксіздігінің даму қаупі жоғары. Ко-инфекциясы мен циррозы бар пациенттерде бауыр декомпенсациясымен байланысты бастапқы көрсеткіштерге: сарысудағы билирубин жоғарылауы, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, сілтілік фосфатаза жоғарылауы немесе тромбоциттер деңгейінің төмендеуі және диданозинмен емдеу (ddI) кіреді. Рибавирин мен зидовудинді бір мезгілде қолдану анемия дамуының жоғары қаупіне байланысты ұсынылмайды.

Ко-инфекциясы бар пациенттерде бауыр декомпенсациясының белгілері мен симптомдарының (асцитті, энцефалопатияны, варикозды-кеңейген веналардан қан кетуді, бауыр функциясының синтетикалық бұзылуын; Чайлд-Пью шкаласы бойынша ≥ 7 балдық көрсеткішті қоса) анықталуына қатысты мұқият мониторинг жүргізу қажет. Чайлд-Пью шкаласы бойынша көрсеткіш бауыр декомпенсациясының бар екендігін үнемі нақты көрсете бермейді және дәрі-дәрмектермен емдеудің салдарынан тікелей емес гипербилирубинемия, гипоальбуминемия сияқты факторлардың әсерінен өзгеріп тұруы мүмкін. Бауыр декомпенсациясы дамыған жағдайда, Пегасис препаратымен емдеуді дереу тоқтату керек.

Пегасис препаратын АИТВ-ССГ ко-инфекциясы бар, CD4+ лимфоциттер саны 200 жасуша/мкл аз пациенттерде қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі жөнінде мәліметтер жеткіліксіз болғандықтан, Пегасис препаратын CD4+ лимфоциттер деңгейі төмен пациенттерге тағайындағанда сақтық таныту керек.

Стоматологиялық бұзылулар

Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктіріп ем қабылдап жүрген пациенттерде, тістер мен пародонт патологиясы байқалған, ол тістердің түсуіне әкеп соқтыруы мүмкін. Бұдан өзге, Пегасис және рибавирин препараттарымен ұзақ уақыт емдеу курсы ауыз қуысының тістерге және ауыз қуысының шырышты қабығына зақымдағыш әсер беретін құрғауын туғызуы мүмкін. Пациенттер тістерін күніне екі рет мұқият тазалап отыруы және жүйелі түрде стоматологтың тексеруіне келіп тұруы тиіс. Кейбір пациенттерде құсу туындауы мүмкін, одан кейін ауызды мұқият шаю ұсынылады.

Пэгинтерферонды ұзақ уақыт бойғы демеуші ем ретінде пайдалану (тіркелген көрсетілімдерінен тыс пайдаланылуы)

ССГ және түрлі сатылардағы фиброзы бар, осының алдындағы емге жауап бермеген пациенттерде, Пегасис препаратымен 3.5 жыл бойғы аптасына 90 мкг дозадағы монотерапия кезінде фиброздың немесе онымен байланысты клиникалық құбылыстар жиілігінің елеулі азаюы байқалған жоқ.

Қосымша зат

Пегасис препаратының құрамында бензил спирті бар, сондықтан оны шала туылған балалар мен жаңа туған нәрестелерге тағайындауға болмайды, өйткені ол сәбилер мен 3 жасқа дейінгі балаларда уытты және анафилактоидтық реакцияларды туғызуы мүмкін.

Жүктілік және лактация кезеңі

Препараттың жүкті әйелдерде қолданылуы туралы деректер жоқ немесе тым шектеулі. Интерферон альфа-2а ұрпақ өрбіту уыттылығына иеленген, әйтсе де адам үшін әлеуетті қауіп анықталмаған. Пегасис препараты жүктілік кезінде анасы үшін емнің әлеуетті пайдасы шарана үшін болуы мүмкін қаупінен жоғары болған жағдайда қолданылуы мүмкін.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде рибавиринде айқын тератогенді әсер және шарананың өлімін туындату қабілеті анықталған. Рибавирин жүкті әйелдерге қарсы көрсетілімде. Рибавиринмен біріктірілімде Пегасис препаратымен ем қабылдайтын пациенттерге, сондай-ақ, осындай ем қабылдайтын ерлердің жыныстық жұптасына, жүктілікті болдырмау үшін барлық сақтық шараларын сақтау керек. Бала туу жасындағы әйелдер емдеу кезінде және емді аяқтағаннан кейін 4 ай ішінде тиімді контрацепция әдістерін қолдануы керек. Пациент-ерлер және олардың жыныстық жұптастары барлық емдеу курсы бойы және ем аяқталғаннан кейін 7 ай ішінде контрацепцияның тиімді дәрілерін қолдануы керек (рибавиринді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Емшекпен қоректендіру

Пэгинтерферон альфа-2а және/немесе оның метаболиттерінің адамның емшек сүтімен шығарылуы белгісіз. Препараттың емшекпен қоректендіру кезінде балаға жағымсыз әсерін жоққа шығару үшін, анасын емдер алдында баланы емшекпен қоректендіруді тоқтату керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Бас айналу, ұйқышылдық, сананың шатасуы және әлсіздік дамитын пациенттерді автокөлік жүргізуден немесе машиналармен және механизмдермен жұмыс істеуден сақтандыру керек.

Артық дозалануы

Пегасис препаратын екі күн қатарынан (апталық аралықты сақтамай) және бір апта бойына күн сайын (жиынтық дозасы аптасына 1260 мкг) енгізген кезде препараттың артық дозаланған жағдайлары сипатталды. Қандай-да бір әдеттен тыс, күрделі және емге әсер ететін жағымсыз құбылыстар білінген жоқ. Бүйрек обыры мен созылмалы миелолейкоз кезінде препарат аптасына 540 және 630 мкг дейінгі дозаларда енгізілген. Бұл дозаларында ары қарай қолданылуын шектейтін уыттылық белгілері әдеттегі интерферондармен емдеу кезіндегіге тән қажу, бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, нейтропения және тромбоцитопения болды.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Түссіз шыныдан жасалған бір реттік шприц-түбекте 180 мкг/0.5 мл-ден. 1 шприц-түбек пен 1 инеден медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауап беретін ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері(телефоны, факсы, электронды поштасы):

«Рош Қазақстан» ЖШС

050020, Алматы қ., Луганский к-сі, 137,

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com