

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2014 жылғы 25 сәуір
№ 311 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада
қолданылуы жөніндегі нұсқаулық**

Пегасис

Саудалық атауы

Пегасис

Халықаралық патенттелмеген атауы

Пегинтерферон альфа-2а

Дәрілік түрі

Инъекцияға арналған 135 мкг/0,5 мл, 180 мкг/0,5 мл ерітінді

Құрамы

Бір ProClick™ автоинжектор ішінде

белсенді зат: 135 мкг немесе 180 мкг пегинтерферон альфа-2а (тиісінше 104,0 мг немесе 138,7 мг пегинтерферон ерітіндісінің балк түрінде) бар,

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 ерітіндісі, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы

Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді

Фармакотерапиялық тобы

Иммуностимуляторлар. Интерферондар. Пегинтерферон альфа-2а.

АТХ коды L03AB11

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Пегинтерферон альфа-2а сіңуі ұзақ, сарысудағы ең жоғары концентрациялары препаратты енгізгеннен кейін 72-96 сағаттан соң білінеді. Тері астына 180 мкг пегинтерферон альфа-2а бір рет енгізілгеннен

кейін сарысудағы препарат концентрациялары 3-6 сағат шегінде біліне бастайды. 24 сағат ішінде сарысулық концентрациялары ең жоғарғысының 80% шамасына жетеді. Пегинтерферон альфа-2а абсолютті биожетімділігі 84% құрап, интерферон альфа-2а осындайына ұқсас болады.

Таралуы

Пегинтерферон альфа-2а көбінесе қан ағымынан және жасушадан тыс сұйықтықтан табылады, көктамыр ішіне енгізгеннен кейін тепе-тең жағдайдағы (V_{ss}) таралу көлемі 6-14 л құрайды.

Метаболизмі

Биоөзгерісі өзгермеген пегинтерферон альфа-2а клиренсінің негізгі механизмі болып табылады. Пегинтерферон альфа-2а метаболизмінің ерекшеліктері толық сипатталмаған. Адамда жүйелік клиренсі 100 мл/сағат құрайды, бұл әдеттегі интерферон альфа-2а енгізген кездегіден 100 есе төмен. Пегинтерферон альфа-2а метаболизмінің өнімдері, ең алдымен, несеппен және аз дәрежеде өтпен шығарылады. Бүйрек арқылы енгізілген интактілі пегинтерферон альфа-2а дозасының 10%-дан азы шығарылады. ПЭГ молекуласы мен интерферон альфа-2а молекуласының байланысы сақталып тұратын уақытқа дейін екеуі: ПЭГ те, интерферон альфа-2а да метаболизденеді.

Шығарылуы

Көктамыр ішіне енгізгеннен кейін пегинтерферон альфа-2а үшін терминалдық фазаның жартылай шығарылу кезеңі 60 сағатқа жуық (стандартты интерферонда – 3-4 сағат) құрайды. Тері астына енгізгеннен кейін терминалдық фазадағы жартылай шығарылу кезеңі ұзақтау – 80 сағатқа жуық (науқастардың көпшілігінде ауқымы 50-ден 140 сағатқа дейін).

Тері астына енгізгеннен кейін терминалдық фазадағы жартылай шығарылу кезеңі пегинтерферон альфа-2а шығарылуын емес, ұзақ уақыт сіңуін көріністеуі мүмкін.

Пегинтерферон альфа-2а аптасына 1 рет енгізілгенде препарат экспозициясының дозаға байланысты ұлғаюы білінеді. Созылмалы С гепатитімен науқастарда аптасына бір рет пегинтерферон альфа-2а емінің 5-8 аптасынан соң препараттың сарысулық концентрациялары, бір реттік енгізуден кейінгіге қарағанда, 2-3 есе жоғары болады, аптасына 1 рет енгізгенде 5-8 апта ішінде тұрақты деңгейге жетеді. Тұрақты деңгейге жеткеннен кейін әріқарай пегинтерферон альфа-2а жинақталуы жүрмейді. Емнің 48 аптасынан соң ең жоғары және ең төмен концентрацияларының арақатынасы 1,5-2,0 жуық құрайды. Сарысудағы пегинтерферон альфа-2а концентрациясының тұрақты деңгейі енгізгеннен кейін бір апта (168 сағат) бойы сақталады.

Бүйрек функциясы бұзылған науқастар

Гемодиализ жүргізуді қажет ететін, терминалдық бүйрек жеткіліксіздігі бар тұлғаларда клиренстің 25-45% төмендеуі білінді, 135 мкг пегинтерферон альфа-2а дозалары бүйрек функциясы қалыпты кездегі 180

мкг дозаларымен салыстырмалы болады. Емделу кезінде бүйрек функциясы бұзылуының айқындылық дәрежесіне және старттық дозаға байланыссыз мониторинг жүргізіп, жағымсыз әсерлері білінген жағдайда пегинтерферон альфа-2а дозасын тиісінше өзгерту қажет.

Егде және қарттық жастағы науқастар

«Концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан (AUC) 62 жастан асқан тұлғаларда, жасырақ тұлғамен салыстырғанда, орташа ұлғайды. Препараттың экспозициясы, фармакодинамикалық жауабы және көтерімділігі жөніндегі деректерге сүйенсек, қарт емделушілерде дозасын модификациялау қажет емес.

Бауыр циррозы бар және циррозсыз науқастар

Компенсацияланған циррозбен науқастарда препараттың экспозициясы мен фармакокинетикалық сипаттамалары циррозсыз науқастардағы сияқты болды.

Инъекция орны

Препарат іш аумағындағы немесе санның алдыңғы жағындағы тері астына енгізіледі. Иық аумағына енгізу пегинтерферон альфа-2а фармакокинетикалық көрсеткіштерін төмендетеді.

Фармакодинамикасы

Пегасис пегилирленген интерферон альфа-2а болып табылады, ол ПЭГ (бис-монометоксиполиэтилен гликоль) молекуласының интерферон альфа-2а молекуласымен конъюгациялануы арқылы түзіледі. Интерферон альфа-2а рекомбинантты ДНК технологиясы бойынша биосинтетикалық әдіспен өндіріледі және *E.coli* жасушаларында синтезделетін адамның лейкоцитарлы интерферонының клондалған генінің туынды өнімі болып табылады.

Пегасис, интерферон альфа-2а сияқты, дәл сондай вирусқа қарсы және антипролиферативті әсерлер көрсетеді. Интерферондар күрделі жасушаішілік дабыл механизмін іске қосумен және гендер транскрипциясын жылдам белсенділендірумен жасуша бетіндегі спецификалық рецепторлармен байланысады.

Интерферонмен көтермеленген гендер жұқпа жұққан жасушаларда вирус репликациясын бәсеңдетуді, жасушалар пролиферациясын басуды және иммуномодуляцияны қоса, көптеген биологиялық әсерлерге модуляция жасайды.

Пегасиспен емдеуге вирусологиялық жауап берген созылмалы С гепатитімен науқастарда С гепатиті вирусының (HCV) РНҚ деңгейінің екі фазалы төмендеуі білінеді. Тұрақты вирусологиялық жауапқа жеткен науқастарда алғашқы төмендеу фазасы Пегасистің алғашқы дозасын енгізгеннен кейін 24-36 сағат ішінде, екінші фазасы 4-16 апта аралығындағы ем кезеңінде жүреді. Стандартты интерферондармен емдеумен салыстырғанда, аптасына 1 рет 180 мкг дозадағы Пегасистің вирион шығарылуына әсері өте айқын және ем аяқталғанда вирусологиялық жауабы өте жақсы.

Пегасис дозаға тәуелді мәнердегі плазма неопротейині және 2',5'-олигоаденилат синтетазасы сияқты эффекторлы протеиндердің өндірілуін көтермелейді. 180 және 135 мкг Пегасис дозасын енгізген кезде 2',5'-олигоаденилат синтетазасын ең жоғары стимуляцияға жеткізуге болады және осы күйінде бір апта бойы сақталады. Пегасис енгізуден болған 2',5'-олигоаденилат синтетазасы белсенділігінің айқындылығы және ұзақтығы 62 жастан асқан адамдарда және бүйрек функциясының бұзылуы айқын (креатинин клиренсі 20-40 мл/мин) адамдарда төмендеген. Осы фармакодинамикалық параметрлердің клиникалық мәні белгісіз.

Қолданылуы

- созылмалы В гепатитінде (Пегасис бауырдың компенсацияланған зақымдануы және вирус репликациясының белгілері бар, АЛТ белсенділігі жоғарылаған және бауырдың гистологиялық тұрғыда расталған қабынуы және/немесе фиброзы бар ересек емделушілерде HBeAg-позитивті және HBeAg-негативті созылмалы В гепатитін емдеу үшін көрсетілімді)
- оң СВГ РНҚ бар ересек емделушілердегі созылмалы С гепатитінде, соның ішінде компенсацияланған циррозы/немесе клиникалық тұрғыдан тұрақты АИВ ко-жұқпасы бар емделушілерде. Созылмалы С гепатиті бар емделушілерге Пегасисті рибавиринмен біріктіріп тағайындау ұтымды болып табылады. Рибавиринмен біріктіру бұрын ем алмаған емделушілерге немесе алдыңғы интерферон альфа (пегилирленген немесе пегилирленбеген) монотерапиясы немесе рибавиринмен біріктіріп емдеу тиімсіз болғанда көрсетілімді. Монотерапия рибавиринге көтере алмаушылық немесе қарсы көрсетілімдер болған жағдайда көрсетілімді.

Қолдану тәсілі және дозалары

Созылмалы В гепатиті

Әрі HBeAg-позитивті, әрі HBeAg-негативті созылмалы В гепатитінде ұсынылған Пегасис дозасы іш немесе сан аумағындағы тері астына аптасына бір рет 180 мкг құрайды. Пегасиспен ұсынылған емдеу ұзақтығы – 48 апта.

Созылмалы С гепатиті

Монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп ұсынылған Пегасис дозасы іш немесе сан аумағының терісі астына аптасына бір рет 180 мкг құрайды.

Біріктірілген ем ұзақтығы және Пегасиспен үйлестірілген рибавириннің тәуліктік дозасы емделушінің вирус генотипіне сәйкес әркімге жеке белгіленуі тиіс.

Вирустық С гепатитінің 1 генотипімен жұқпаланған, вирус РНҚ вирус жүктемесіне байланыссыз 4-ші аптада анықталатын емделушілер 48 апта бойы ем алуы тиіс. 24 апталық емді бастапқы вирус жүктемесі төмен

(ВЖТ, 800000 ХБ/мл-ден көп емес) болған жағдайда 1 генотипті емделушілерде немесе вирус РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және емдеудің 24-ші аптасында да айқындалмаған күйде қалатын 4 генотипті емделушілерде жүргізуге болады. Алайда, қорытындысында 24 апталық емдеу ұзақтығы, 48 апталыққа қарағанда, қайталану қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Сондықтан емдеу ұзақтығы туралы мәселені шешуде біріктірілген емнің көтерімділігі, сондай-ақ бауыр фиброзының дәрежесі сияқты факторларды ескеру 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 1 генотипті емделушілерде емдеу курсы қысқартуды аса сақтықпен атқару керек, өйткені зерттеу деректері тұрақты вирусологиялық жауапқа теріс ықпалды жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді (1 кесте).

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

5 немесе 6 генотиптері бар емделушілер жөнінде деректер шектеулі; сондықтан олар үшін 1000-1200 мг дозадағы рибавиринмен біріктірілген Пегасиспен 48 апталық емдеу курсы ұсынылады.

1 кесте. Вирустық С гепатитімен науқастарды біріктірілген ем кезінде дозалануы жөніндегі нұсқаулар

Вирус генотипі	Пегасис, аптасына 1 рет	Тәуліктегі рибавирин дозасы	Емдеу ұзақтығы
1 генотип, ВЖТ, 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*	180 мкг	< 75 кг дене салмағы = 1000	48 апта

жоқ		мг > 75 кг = 1200 мг	
2 немесе 3 генотип, ТВЖ, ЖВЖ**	180 мкг	800 мг	16 немесе 24 апта
2 немесе 3 генотип, ЖВЖ, ЖВЖ**	180 мкг	800 мг	24 апта
2 немесе 3 генотип, ЖВЖ**-сыз	180 мкг	800 мг	24 апта

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

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

ВЖТ – вирус жүктемесі төмен (800000 ХБ/мл-ден көп емес);

ВЖЖ – вирус жүктемесі жоғары (800000 ХБ/мл-ден көп).

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған кездегі созылмалы С гепатиті

Пегасистің ұсынылатын дозасы, генотипке байланыссыз, дене салмағы 75 кг-ден аз науқастар үшін 1000 мг және дене салмағы 75 кг және одан жоғары науқастар үшін 1200 мг дозадағы рибавиринмен біріктіріліп, аптасына 180 мкг құрайды. Рибавирин ас ішу кезінде қабылданады. Вирус 12 аптада анықталған емделушілерге емдеуді тоқтату керек. Ұсынылатын емдеу ұзақтығы 48 апта құрайды. Бұрын жүргізілген пегилірленген интерферонмен және рибавиринмен біріктірілген емге жауап бермеген, бірақ емдеуге сай келеді деп бағаланған 1 генотипті емделушілер үшін емдеу мерзімі 72 апта құрайды.

Біріккен АИВ-ССГ жұқпасы

Монотерапияда немесе рибавиринмен біріктіріліп аптасына бір рет 180 мкг дозада ұсынылатын Пегасиспен емдеу ұзақтығы – 48 апта. 1 генотипті емделушілерге рибавириннің 1 дозасы дене салмағы 75 кг-ден аз науқастар үшін 1000 мг және дене салмағы 75 кг және одан жоғары науқастар үшін 1200 мг құрайды. Генотиптері басқаша емделушілер үшін рибавирин дозасы 800 мг құрайды. 48 аптадан кем емдеу ұзақтығы зерттелмеген.

Бұрын емделмеген емделушілердегі емдеуге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

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

2 кесте. Пегасиспен және рибавиринмен біріктірілген емді дозалаудың ұсынылған режимінде емнің 12-ші аптасында емге вирусологиялық жауаптың предиктивтілігіне баға беру

	Негативті нәтиже			Позитивті нәтиже		
	12-ші аптада	ТВЖ жоқ	Предиктивтілігі	12-ші аптада	ТВЖ бар	Предиктивтілігі

	жауап жоқ			жауап бар		
1 генотип (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
2 және 3 генотиптер (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

ТВЖ* - тұрақты вирусологиялық жауап

Пегасиспен монотерапияда предиктивтіліктің теріс нәтижесі 98% құрайды. Ұқсас теріс нәтижелер Пегасисті монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп алған (тиісінше, 100% және 98%) АИВ-ССГ біріккен жұқпасы бар науқастарда алынған. 1 генотипті емделушілерде және 2 немесе 3 генотиптері, біріккен АИВ-ССГ жұқпасы бар емделушілерде біріктіріктірілген емде 45% және 70% позитивті предиктивті мәндер алынды.

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған емделушілердегі емдеуге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

Алдыңғы емдеу тиімсіз болған науқастарда (қайтадан 48 немесе 72 апта емделіп шыққан) емдеудің ең жақсы тиімділік предикторы емнің 12 аптасындағы вирус супрессиясы (С гепатиті вирусының РНҚ анықталмайтын деңгейі, немесе 50 ХБ/мл аз концентрациясы) болып табылады. Емдеудің 12 аптасында вирус супрессиясының теріс предиктивті нәтижесі, тиісінше, 96% (380-нен 363) және 96% (339-дан 324) және позитивтік предиктивті нәтижесі, тиісінше, 35% (57-ден 20) және 57% (100-ден 57) құрайды.

Пегасис дозасын модификациялау

Жалпы: егер дозаны модификациялау орташа және ауыр дәрежелі (клиникалық және/немесе зертханалық) жағымсыз реакцияларға орай қажет болса, әдетте, дозаны 135 мкг дейін азайту жеткілікті болады. Алайда, кейбір жағдайларда дозаны 90 мкг немесе 45 мкг дейін азайту талап етіледі. Жағымсыз реакциялар басылғаннан кейін дозаны бұрынғысына дейін жеткізе қайта арттыру жөніндегі мәселені қарастыруға болады.

Гематологиялық: нейтрофильдердің абсолютті саны $750/\text{мм}^3$ -ден кемге төмендегенде дозаны азайту ұсынылады. Нейтрофильдердің абсолютті саны $500/\text{мм}^3$ -ден аз болатын науқастарда емдеуді осы көрсеткіш $1000/\text{мм}^3$ -ден асқанша үзген дұрыс. Пегасис қолдануды нейтрофильдер санын бақылаумен $90/\text{мкг}$ дозада жаңғыртқан жөн.

Тромбоциттер саны $50000/\text{мм}^3$ -ден аз төмендегенде дозаны 90 мкг дейін азайту ұсынылады. Тромбоциттер $25000/\text{мм}^3$ -ден төмен азайғанда препаратты мүлде 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 емделушіде гемоглобин деңгейі 100 г/л-ден аз құраса және 85 г/л-ден аспаса, немесе
- жүрек-қантамыр ауруы тұрақты емделушіде гемоглобин деңгейі емнің 4 аптасы ішінде 20 г/л-ден көп төмендесе.

Рибавирин келесі жағдайларда тоқтатылу керек:

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

Егер рибавирин қабылдау зертханалық көрсеткіштердің немесе клиникалық көріністердің ауытқу себебінен тоқтатылған болса, тиісті көрсеткіштердің қалпына келуіне қарай, емдеуші дәрігер шешімімен қабылдауды жаңғыртуға болады. Доза әуелі күніне 600 мг құрап, сосын 800 мг дейін арттырылуы мүмкін, бірақ дозаны әріқарай көбейту ұсынылмайды. Рибавиринді көтере алмағанда Пегасиспен емдеуді монотерапия түрінде жалғастыруға болады.

	Рибавирин дозасын 600 мг дейін азайту	Рибавиринді тоқтату	Пегасис дозасын 135/90/45 мкг дейін азайту	Пегасисті тоқтату	Препараттың екеуін де тоқтату
Нейтрофильдердің абсолютті саны			< 750/мм ³	<500/мм ³	
Тромбоциттер саны			<50 000/мм ³ >25 000/мм ³		<25 000/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-ден көп төмендеуі	4 апта бойы дозаны азайтуға қарамастан, 120 г/л-ден аз			

Бауыр функциясы: Созылмалы гепатитпен науқастар үшін бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқуы тән. Алайда, басқа альфа интерферондарымен емделу кезіндегі сияқты, бастапқысымен салыстырғанда, АЛТ деңгейінің жоғарылауы, вирусологиялық жауабы бар емделушілерді қоса, Пегасис қабылдап жүрген науқастарда байқалды.

Созылмалы вирусты С гепатиті бар емделушілерде АЛТ үдемелі жоғарылағанда, емдеуге дейінгі көрсеткіштермен салыстырғанда, Пегасис дозасын бастапқыда 135 мкг дейін азайту керек. Егер АЛТ белсенділігінің

артуы, дозаны азайтуға қарамастан, жалғасатын болса немесе билирубин концентрациясының жоғарылауымен немесе бауыр декомпенсациясы белгілерімен қатар жүрсе, емдеуді тоқтатқан жөн.

СВГ (созылмалы В гепатиті) бар науқастар үшін АЛТ деңгейінің транзиторлы, кейде қалыпты АЛТ деңгейінен 10 есе асып кететін көтерілуі - әдеттегі жағдай, әрі иммундық жауапты көрсетуі мүмкін. АЛТ деңгейінің осылай жоғарылау кезеңдерінде емді бауыр функциясына жиірек мониторинг жасай отырып, жалғастыруға болады.

Егде жастағы емделушілер. Егде жастағы емделушілерде дозаны түзету қажет емес.

Балалар және жасөспірімдер. Препараттың балалар (6-18 жас) мен жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінде деректер шектеулі. Пегасис, құрамында бензил спирті болғандықтан, 3 жасқа дейінгі балаларға қарсы көрсетілімді.

Бүйрек жеткіліксіздігі. Бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы емделушілерде емдеуді 135 мкг дозадан бастау керек. Пегасистің бастапқы дозасына және бүйрек жеткіліксіздігінің сатысына қарамастан, бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерді, жағымсыз әсерлер дамыған жағдайда, дозаны түзету тұрғысынан мұқият бақылауға алу керек.

Бауыр функциясының бұзылуы. Компенсацияланған циррозы бар емделушілерде (Чайлд-Пью бойынша А класы) Пегасис қолдану қауіпсіз және тиімді. Декомпенсацияланған бауыр циррозы бар емделушілерде (Чайлд-Пью бойынша В және С) Пегасис қолдану жөнінде деректер жоқ.

Препаратты өз бетінше енгізуге арналған адымдық нұсқау.

Автоинжекторды дұрыс пайдалану мақсатында енгізер алдында осы нұсқаулықпен мұқият танысып шығып, ұсынымдарын түсініп алуға және тиянақты қадағалауға табанды түрде кеңес беріледі. Болуы мүмкін сұрақтардың бәрін медицина қызметкерлеріне қою керек. ProClick™ автоинжекторын дұрыс пайдалануды түсініп алғанына толық сенімді болмай, енгізуге кірісуге болмайды.

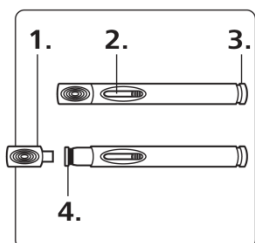
Алдын ала толтырылған ProClick™ автоинжекторы тиісінше нұсқауланған емделушілерде үй жағдайында қолдануға есептелген және 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде пайдалануға арналмаған. Осы құрылғы бір рет қолдануға есептелген және пайдаланылғаннан кейін жойылуы тиіс.

Мыналарға тыйым салынады:

- автоинжекторды ашуға немесе бөлшектеуге
- шектен тыс күш қолдануға
- автоинжекторды препаратты киім арқылы енгізу үшін пайдалануға
- егер ол бүлінген болса, автоинжекторды пайдалануға
- егер препарат бұлыңғырланса, түсін өзгертсе немесе құрамында бөгде бөлшектері болса, қолдануға
- автоинжекторды сілкуге
- енгізуге толық дайын болғанша, қалпақшасын шешуге

- алдын ала автоинжекторды қайта пайдалануға
- бұл қорғағыш құрылғы екендіктен, пайдалануға дейін, кезінде және одан кейін қорғағыш қабымен манипуляция жасауға.

Алдын ала толтырылған ProClick™ автоинжекторының компоненттері.



1. Қалпақша
2. Тексеру терезесі
3. Іске қосу тетігі
4. Иненің қорғағыш қабы (қалпақшаны шешкенде ғана көрінеді, 5 адымды қараңыз)

Зарарсыздандырғыш ерітіндіге батырылған мақта тампонын алдын ала әзірлеу қажет.

Енгізу шарасы мынадай бірізді адымдардан тұрады:

- 1) автоинжекторды көзбен қарап тексеру
- 2) препаратты бөлме температурасына бейімдеу
- 3) қолды тазалау
- 4) енгізілген жерді таңдау және дайындау
- 5) қалпақшаны шешу
- 6) автоинжекторды енгізетін жерге ыңғайлау
- 7) инъекция салу
- 8) автоинжекторды жою.

1 адым. Автоинжекторды көзбен қарап тексеру

Автоинжекторды тоңазытқыштан алады, сілкімейді. Автоинжектор мен препаратты тексеру терезесі арқылы қарап тексереді.

Автоинжекторды жойып, басқасын пайдалану керек, егер:

- ерітінді бұлыңғырланса
 - ерітіндіде бөгде бөлшектер бар болса
 - ерітінді түсін өзгертсе (қалыпты күйінде мөлдірден ашық-сарыға дейін)
 - автоинжектордың қандай да бір бөліктері бүлінсе
 - препараттың сақтау мерзімі өтіп кетсе. Сақтау мерзімінің күнін картон қаптамадан немесе автоинжектордың өзінен табуға болады.
- 5 адымға дейін автоинжектордағы қалпақшаны сақтап қою қажет.

2 адым. Препаратты бөлме температурасына бейімдеу

Тоңазытқыштан алынған автоинжекторды бөлме температурасына дейін 20 минутқа жуық жылытқан жөн. Автоинжектор басқа тәсілдермен қыздырылмайды.

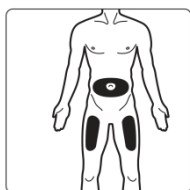
3 адым. Қолды тазалау

Қолды сабынмен мұқият жуу

4 адым. Енгізетін жерді таңдау және дайындау

Кіндік аумағы мен белбеу немесе белдік таққанда тітіркенуі мүмкін жерлерге тиіспей, алдыңғы құрсақ қабырғасына немесе санға енгізу үшін орын таңдаңыз (суретті қараңыз). Әр инъекцияға әртүрлі егу орындарын таңдаңыз.

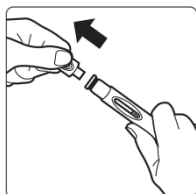
Енгізетін жерді зарарсыздандырғыш ерітіндіге батырылған мақта тампонмен тазалаңыз. Қажет болса, инъекциядан кейін осы бөлікті қайта өңдеңіз. 10 секундтай терінің кебуін күтіңіз. Енгізуге дейін тазаланған жерге тиіп кетпеңіз.



5 адым. Қалпақшаны шешу

Автоинжекторды бір қолыңызбен мығым ұстап, екінші қолыңызбен қалпақшасын шешіңіз.

Ескертпе: Қалпақшада тығыз қондырылмаған металл цилиндр бар. Егер қалпақша алынған болса, автоинжектор дереу пайдаланылуы тиіс. Егер ашық автоинжектор 5 минут ішінде пайдаланылмаса, ол жойылуы тиіс және енгізуге жаңа автоинжектор пайдалану қажет. Ешқашан қалпақшаны қайтадан кигізбеңіз.

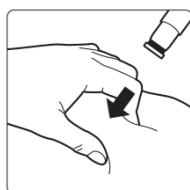


6 адым. Инъекция орнында автоинжекторды орналастыру

Автоинжекторды қолыңызға қолайлап ұстаңыз. Иненің қорғағыш қабы тері қыртысында берік және қауіпсіз орналасатындай терінің қыртысын бос қолыңызбен жиыра ұстаңыз.

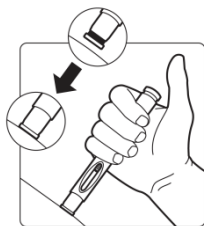
Автоинжекторды енгізетін жердегі тері қыртысына тік бұрыштап (90°) салыңыз.

Ескертпе: Әзірге іске қосу тетігін баспаңыз.



Иненің қорғағыш қабы еккішке толық кіргізілгенше автоинжекторды теріге тығыз тақаңыз.

→ *енді автоинжектор ашық және инъекцияға дайын.*



7 адым. Инъекция жасау

Автоинжекторды орнында мығым ұстап тұрып, бас бармағыңызбен іске қосу тетігін басып, бірден жібере салыңыз.

→ *Сырт еткен дыбыс енгізу басталғанын білдіреді.*

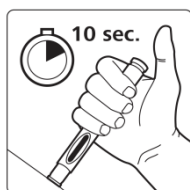
→ *Тексеру терезесінде қызыл индикатор енгізудің жалғасуына қарай төмен жылжиды.*



Автоинжекторды инъекция аяқталғанша 10 секундтай теріге тақап ұстап тұру қажет.

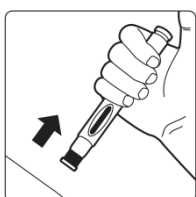
→ *Іске қосу тетігі кері көтерілгенде екінші сырт еткен дыбыс естіледі.*

→ *Тексеру терезесі толық қызыл түстенеді.*



Әріқарай бас бармақтың іске қосу тетігінен алынғанына көз жеткізу қажет. Автоинжекторды теріден тік бұрыштап (90°) шығарып алыңыз.

→ *Иненің қорғағыш қабы автоматты түрде шығып кетеді және иненің кездейсоқ егіліп кетуін болдырмайды.*



Сақтандыру шаралары:

Егер тексеру терезесі қызыл индикатормен толық толмаған болса,

- қорғағыш қап жабылмауы мүмкін.
 - автоинжектор ұшына тиіп кетуге болмайды, өйткені инеден жарақат алуыңыз мүмкін
- доза енгізу толық болмауы мүмкін.
 - автоинжекторды қайта пайдалануға болмайды
 - енгізуді қайталамай-ақ қойыңыз
 - емдеуші дәрігермен хабарласу қажет.

Енгізгеннен кейін, егер бұл қажет болса, инъекция орнын зарарсыздандырылған ерітіндіге батырылған мақта тампонмен сүртіңіз.

8 адым. Автоинжекторды жою

Төмендегі нұсқаулар тиісінше жоюға қатысты жалпы жетекшілік ретінде қолданылу керек.

Қалпақшаны қайта кигізу қажет емес. Пайдаланылмаған автоинжектор мен қалпақшаны дәріханадан немесе медицина қызметкерлерінен алуға болатын жойылған заттарға арналған тесілмейтін контейнерге салыңыз. Контейнерді үнемі балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз. Толтырылған контейнерді фармацевт немесе медицина қызметкерінің ұсынымдарына сай жойып жіберіңіз.



Жағымсыз әсерлері

Өте жиі (>10%)

- анорексия
- температураның көтерілуі, қалтырау, инъекция орнының ауыруы және қызаруы, әлсіздік, астения
- алопеция, терінің құрғауы, қышыну, дерматит
- бұлшықеттердің және буындардың ауыруы
- депрессия, үрейлену, ұйқысыздық
- бас ауыру, бас айналу, зейін шоғырландырудың бұзылуы
- ентігу, жөтел
- жүрек айну, диарея, іштің ауыруы

Жиі (>1%, <10%)

- кеуденің ауыруы, тұмау тәрізді синдром, дімкәстану, летаргия, ысынулар, шөлдеу
- бөртпе, қатты тершендік, псориаз, есекжем, экзема, фотосезімталдық реакциялары, түнгі терлер

- арқаның ауыруы, артрит, бұлшықеттердің ауыруы, сүйектердің ауыруы, мойынның ауыруы, бұлшықеттердің әлсіреуі, құрысулар
- эмоциялық бұзылыстар, көңіл-күйдің өзгеруі, озбырлық, ашушаңдық, либидо төмендеуі
- есте сақтаудың нашарлауы, синкопелер, сылбырлық, бас сақинасы, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, дәм сезудің бұзылуы, түнгі шым-шытырық түстер, ұйқышылдық
- дене жүктемесінде ентигу, мұрыннан қан кету, ринофарингит, мұрын қойнауларының ісінуі, мұрынның бітелуі, ринит, тамақтың ауыруы
- құсу, диспепсия, дисфагия, афтозды стоматит, қызыл иектің қанағыштығы, глоссит, стоматит, іш кебу, ауыз кеберсуі
- тахикардия, жүрек қағу, шеткергі ісінулер
- гипотиреоз, гипертиреоз
- эректильді функцияның нашарлауы
- көз алдының тұмандануы, көздің ауыруы, конъюнктивит, ксерофтальмия
- бас айналу, құлақтың ауыруы
- жоғарғы тыныс жолдарының жұқпалары, бронхиттер, ауыз қуысының кандидозы, қарапайым ұшық вирусы туғызған жұқпалар, зеңдік, вирустық, бактериялық жұқпалар
- тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия
- дене салмағының кемуі

Жиі емес (>1%, <2%) СВГ/АИВ ко-жұқпасы бар емделушілерде

- апатия, құбылмалылық
- жұтқыншақ пен көмейдің ауыруы, тұмау, пневмония
- хейлит
- жүре пайда болған липодистрофия
- құлақтың шыңылдауы
- хроматурия
- гиперлактацидемия/лактоацидоз

Жиі емес (>0,1%, < 1%)

- қант диабеті
- дегидратация
- торқабыққа қан құйылу
- артериялық гипертензия
- ысылдап дем алу
- естімей қалу
- бауыр функциясының бұзылуы, бауыр ісіктері, асқазан-ішектен қан кетулер
- шеткергі нейропатия, суицидтік көңіл-күй, елестеулер
- пневмония, тері жұқпалары
- саркоидоз, тиреоидит

Сирек (>0,1%, <0,001%)

- миға қан құйылу, васкулит
- миозит
- миокард инфарктісі, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, стенокардия, қарыншауәстілік тахикардия, аритмия, жыпылықтағыш аритмия, перикардит, кардиомиопатия
- пептидтік ойық жара, панкреатит, бауыр жеткіліксіздігі, холангит, бауырдың майлы дистрофиясы
- бүйрек жеткіліксіздігі
- эндокардит, сыртқы отит
- өліммен аяқталатын интерстициальді пневмонит, өкпе артериясының эмболиясы
- панцитопения
- диабеттік кетоацидоз
- суицид жағдайлары, психоздық бұзылыстар
- кома, конвульсиялар, бет жүйкесінің салдануы
- көру нейропатиясы, көру жүйкесі дискісінің ісінуі, торқабықтың тамырлық бұзылулары, ретинопатия, мөлдір қабықтың ойық жаралануы
- анафилаксия реакциялары, жүйелік қызыл жегі, ревматоидты артрит
- артық дозалану жағдайлары

Өте сирек (<0,001%)

- апластикалық анемия
- идиопатиялық немесе тромбоцитопениялық пурпура
- көрмей қалу
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, тамырлық ісіну, мультиформалы эритема

Жиілігі белгісіз

- сепсис
- нағыз қызыл жасушалы аплазия
- бауыр және бүйрек трансплантатының ажырауы, Фогт-Коянаги-Харад ауруы
- маниялар, биполярлық бұзылыстар, өлтіру туралы ойлар
- ми тамырларының ишемиясы, шеткергі ишемия
- торқабықтың серозды ажырауы
- ишемиялық колит
- рабдомиолиз

Зертханалық көрсеткіштер

Пегасиспен емдеу АЛТ және билирубин деңгейінің жоғарылауымен, электролиттер теңгерімінің бұзылуымен (гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), гипергликемиямен, гипогликемиямен және қан сарысуындағы триглицеридтер деңгейінің жоғарылауымен астасқан. Пегасисті монотерапияда немесе рибавиринмен біріктіріп алған емделушілердің жалпы санының 2%-да дозаны өзгертуді немесе емдеуді тоқтатуды талап ететін АЛТ деңгейінің жоғарылауы байқалды.

Пегасиспен емдеу гематологиялық көрсеткіштердің (лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения және гемоглобин деңгейінің) төмендеуімен қатар жүрген, әдетте, олар дозаны түзетуден кейін жақсарған және емдеуді тоқтатқаннан кейін 4-8 апта ішінде бастапқы деңгейіне оралған.

Орташа (нейтрофильдердің абсолютті саны (НАС) $0,749 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$) және ауыр (НАС $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) нейтропения 48 апта бойы 180 мкг дозада Пегасис және 1000/1200 мг дозада рибавирин алған 24% (216/887) және 5% (41/887) емделушіде байқалды.

Интерферонға антиденелер

Пегасис алған 1-5% емделушіде интерферонға бейтараптандырғыш антиденелердің түзілуі болды. Басқа интерферондармен емдеу кезіндегідей, интерферонға бейтараптандырғыш антиденелер созылмалы В гепатитінде жиірек байқалды. Алайда, антиденелердің пайда болуы мен емдеу тиімділігінің арасындағы өзара байланыс анықталмаған.

Қалқанша без функциясы

Пегасиспен емдеу қалқанша без функциясының зертханалық көрсеткіштерінің медициналық араласуды талап ететін клиникалық мәнді өзгерістерімен қатар жүреді. Пегасис/рибавирин біріктірілімімен (NV15801) және басқа интерферондармен емделу кезіндегі осы өзгерістердің пайда болу жиілігі (4.9%) бірдей.

АИВ- ССГ ко-жұқпасы кезіндегі зертханалық көрсеткіштер

АИВ-ССГ ко-жұқпасы бар емделушілерде гематологиялық уыттылық құбылыстарының (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) жиірек кездесетініне қарамастан, олардың көпшілігі дозаны өзгертумен және өсу факторларын пайдаланумен түзетіледі және емді мерзімінен бұрын тоқтату сирек талап етіледі. Нейтрофильдердің абсолютті санының 500 жасушадан/ мм^3 төмен азаюы, тиісінше, Пегасис препаратымен монотерапия және Пегасис/рибавирин емін алған 13% және 11% емделушіде байқалды. Тромбоциттер деңгейінің $50\ 000$ / мм^3 төмен азаюы Пегасиспен монотерапияда 10% емделушіде, ал біріктірілген емде 8% емделушіде байқалды. Пегасис препаратымен монотерапия алған 7% емделушіде және Пегасис/рибавирин алған 14% емделушіде анемия тіркелген (гемоглобин деңгейі <100 г/л).

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- альфа-интерферондарға, полиэтиленгликольге, *E.coli* тіршілік қызметі өнімдеріне немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- аутоиммундық гепатит
- бауыр функциясының ауыр бұзылулары немесе декомпенсацияланған бауыр циррозы
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдерге

- сыртартқыда алдыңғы 6 ай ішіндегі тұрақты немесе бақыланбайтын жүрек ауруларын қоса, ауыр сипатты жүрек аурулары
- біріккен АИВ-ССГ жұқпасы бар науқастардағы (гипербилирубинемия атазанавир және индинавир сияқты дәрілік заттар қабылдаудан болған жағдайларды қоспағанда) бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша 6 және одан көп балл)
- телбивудинмен біріктіру
- жүктілік
- рибавиринпен біріктірілімде (рибавирин қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз) жұптастары жүктіліктен сақтандыратын сенімді дәрілер қолданбайтын ерлерге қарсы көрсетілімді

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

В гепатиті мен С гепатитін біріктіріп емдегенде ламивудинмен және рибавиринмен фармакокинетикалық өзара әрекеттесу болмайды.

Пегасисті 180 мкг дозада 4 апта бойы аптасына 1 рет енгізу толубутамид (СҮР 2С19), мефенитоин (СҮР 2С19), дебризохин (СҮР 2D6) және дапсон (СҮР 3А4) фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Пегасис Р450 цитохромының 1А2 изоферменті белсенділігінің орташа тежегіші болып табылады: теofilлиннің «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) 25% ұлғаяды. Сондықтан теofilлинді Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен бір мезгілде алатын науқастарда теofilлин концентрациясын бақылау және дозаны түзету қажет.

Метадонмен демеуші емді 4 апта бойы аптасына 1 рет 180 мкг дозадағы Пегасиспен бір мезгілде алған емделушілерде метадон концентрациясының 10-15% жоғарылауы білінді. Сондықтан олар метадонмен байланысты уыттану симптомдары тұрғысынан қадағалауды қажет етеді.

Пегинтерферон альфа-2а (аптасына 1 рет тері астына 180 мкг) телбивудинмен (600 мг/тәулік) біріктіріп тағайындалғанда шеткергі нейропатияның жоғары даму қаупі білінген.

Анемияның даму қаупінің жоғарылауына байланысты рибавирин мен зидовудинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.

Рибавириннің кері транскриптаза тежегіштерімен (ламивудин және зидовудин немесе ставудин) фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі анықталмаған. Кері транскриптаза тежегіштерін рибавиринмен бір мезгілде қабылдау плазмадағы рибавирин экспозициясына ықпал етпейді.

Диданозин мен рибавиринді біріктіру ұсынылмайды. Рибавирин диданозин мен оның белсенді метаболитінің (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) экспозициясын *in vitro* арттырады, бұл өлімге соқтыратын бауыр жеткіліксіздігінің, шеткергі невропатия, панкреатит, симптоматикалық гиперлактатемия немесе лактоацидоздың дамуына әкелуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Пегасиспен монотерапия түрінде немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен емдеу кәсіби білікті дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс, өйткені орташа немесе күрделі жағымсыз реакциялардың пайда болуы себепті дозаны азайту немесе препаратты уақытша тоқтату немесе емдеуді тоқтату талап етілуі мүмкін.

Пегасиспен монотерапия түрінде немесе Пегасис/рибавиринді біріктіріп емдеу лейкоциттердің жалпы санының да, нейтрофильдердің абсолютті санының да төмендеуімен қатарласады, әдетте, бұл емдеудің алғашқы 2 аптасында болады. Клиникалық зерттеулерде пішінді элементтердің әріқарай төмендеуі сирек білінді. Нейтрофильдердің абсолютті саны 750 жасуша/ мм^3 аз деңгейге дейін төмендегенде препарат дозасын азайту ұсынылады. Нейтрофильдердің абсолютті саны 500 жасуша/ мм^3 аз науқастарда НАС 1000 жасуша/ мм^3 көп деңгейге дейін жоғарылағанша препаратты тоқтату керек.

Монотерапия түріндегі Пегасистің немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімінің клиникалық зерттеулерінде НАС азауы дозаны азайтудан немесе препаратты тоқтатудан кейін қайтымды болды.

Пегасиспен монотерапия түрінде немесе Пегасис/рибавиринді біріктіріп емдеу тромбоциттер санының төмендеуімен қатарласты, емделуден кейін ол бастапқы деңгейіне оралды. Тромбоциттер саны $50\ 000/\text{мм}^3$ аз деңгейге дейін төмендегенде препарат дозасын азайту, ал $25\ 000/\text{мм}^3$ деңгейге дейін төмендегенде препаратты тоқтату ұсынылады.

Анемия (гемоглобин деңгейі 100 г/л-ден аз) клиникалық зерттеулерде Пегасис пен рибавиринді 48 апта бойы 1000 - 1200 мг дозада алған 13% емделушіде байқалды. Гемоглобин деңгейінің барынша төмендеуі рибавирин қабылдай бастағаннан 4-ші аптада байқалады. Сондықтан емнің басталуына дейін, емдеудің 2-ші, 4-ші апталарында және ол аяқталғаннан кейін қан құрамын бақылау қажет.

Емді бастау мүмкін болу үшін зертханалық критерийлер:

- тромбоциттер саны $> 90\ 000$ мм^3 (циррозға шалдыққан немесе циррозға ұласқан науқастарда – $75\ 000$ мм^3)
- нейтрофильдердің абсолютті саны (НАС) $> 1500/\text{мм}^3$
- гемоглобин деңгейі > 120 г/л.

Алдыңғы ем тиімсіз болған, гематологиялық уыттанудың даму себебіне орай бұрынғы курсты үзіп алған емделушілерде созылмалы С гепатитін емдеуде Пегасис/рибавирин біріктірілімін қолдану жеткілікті зерттелмеген. Мұндай науқастарға ем тағайындалғанда емдеудің қаупі мен артықшылықтарының арақатынасын мұқият бағалау қажет.

Рибавиринмен және азатиопринмен бір мезгілде емдеу басталғаннан кейін 3-7 апта ішінде панцитопенияның дамуы мен сүйек кемігінің бәсеңдеуі хабарланды. Осы миелоуыттылық вирусқа қарсы ем мен азатиопринді тоқтатқаннан кейін 4-6 апта ішінде қайтымды болды.

Бауыры мен бүйрегін ауыстырып салған емделушілерде Пегасиспен және рибавиринмен емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Пегасисті монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп тағайындау аясында бүйрек пен бауыр трансплантатының ажырауы хабарланды.

Жұқпалар

Температураның көтерілуі интерферонмен емдеу аясында жиі білінетін тұмау тәріздес синдромнан туындауы мүмкін болса да, әсіресе, нейтропениямен науқастарда қызбаның басқа себептерінің бар-жоғын анықтау қажет.

Күрделі жұқпалар жағдайларында (бактериялық, вирустық, зендік), әсіресе, нейтропениямен науқастарда интерферонмен емдеуді тоқтату қарастырылып, дереу тиісінше емдеуді бастау керек.

Аутоиммундық бұзылулар

Аутоиммундық аурулармен науқастарда альфа-интерферондар қолдану оларды өршітуі мүмкін, сондықтан Пегасисті осы топта сақтықпен қолдану керек. Псориаздың пайда болуы немесе өршуі мүмкін. Псориаздық элементтер білінген немесе көбейген жағдайда емді тоқтатуды қарастырған жөн.

Интерферонмен ем қабылдаған, созылмалы С гепатиті бар емделушілерде Фогт-Коянаги-Харад (ФКХ) синдромының даму жағдайлары жөнінде хабарламалар бар. Осы синдром көз, есту аппаратын, менингеальді қабықтар мен теріні үдеріске тартатын гранулематозды қабыну бұзылуы болып табылады. ФКХ синдромынан күдіктенгенде вирусқа қарсы емді тоқтатып, кортикостероидтармен емдеу мүмкіндігін қарастыру керек.

Эндокриндік бұзылулар

Басқа интерферондар қолдану кезіндегідей, Пегасис немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімі гипотиреоз және гипертиреозды тудыруы немесе күшейтуі мүмкін. Қалқанша без функциясының бұзылулары бақыланбайтын жағдайда емдеуді тоқтатуды қарастырған жөн. Егер ТТГ мен Т4 концентрациялары қалыпты шегінде болса немесе қалқанша без функциясы талапқа сай бақыланса, біріктірілген емді бастауға болады.

Альфа-интерферондармен емдегенде гипо- және гипергликемия жағдайлары білінді. Дәрілік препараттармен нашар бақыланатын осындай жай-күйлері бар емделушілерге Пегасис монотерапиясын да, Пегасис/рибавириннің біріктірілген емін де бастамаған дұрыс. Ем жүргізу кезінде осындай ахуалдары болатын және дәрілік препараттармен бақылауға келмейтін емделушілерді Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен емдеуді тоқтату керек.

Нейропсихиатриялық бұзылулар

Интерферондар, соның ішінде Пегасис немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімін қабылдап жүрген науқастарда ауыр психикалық жағымсыз реакциялар пайда болуы мүмкін. Бұрын психикалық аурулардан зардап шеккен, сондай-ақ зардап шекпеген емделушілерде депрессия, суицидке бейімділік және суицидтік әрекеттер пайда болуы мүмкін.

Сыртартқысында депрессиясы бар науқастарда Пегасис немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімін абайлап пайдаланған жөн, бұл орайда дәрігер емделушіні депрессия белгілерінің туындауы тұрғысынан қадағалауы тиіс. Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен емдеудің басталуына дейін-ақ дәрігер емделушіні депрессияның дамуы мүмкін екенінен хабардар ету керек, ал емделушілер дәрігерге депрессияның кез келген белгісі туралы дереу хабарлап отыруы тиіс. Ауыр жағдайларда емдеуді тоқтатып, психиатр жәрдеміне жүгіну қажет.

Ауыр психикалық жағдайлары бұрыннан бар немесе сыртартқысында болған емделушілер: Пегасисті ауыр психикалық жағдайлары бар немесе сыртартқысында болған емделушілерге тағайындау қажет болғанда, емдеуді тиісінше жеке жүргізілетін диагностикалық және емдік шаралармен қамтамасыз етуден кейін ғана бастаған жөн.

Офтальмологиялық бұзылулар

Пегасиспен емдеу аясында торқабыққа қан құйылуын, жұмсақ экссудаттарды, көз жүйкесінің нейропатиясын, көру емізікшесінің ісінуін, торқабық артерияларының немесе көктамырларының бітеліп қалуын қамтитын офтальмологиялық патология сипатталған. Емделушілердің бәрі емдеу басталғанша офтальмологта тексеруден өтуі тиіс. Офтальмологиялық бұзылулар (мысалы, диабеттік немесе гипертензиялық ретинопатия) орын алған емделушілер емделу кезінде көру қабілетін жүйелі тексертуі тиіс. Көру өткірлігінің нашарлауына немесе көру өрісінің тарылуына шағымданатын кез келген емделуші офтальмологиялық толық тексеруден өтуі тиіс. Бұрыннан бар офтальмологиялық бұзылулардың білінуі күшейген немесе жаңалары пайда болған жағдайда Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен емдеуді тоқтату керек.

Жүрек-қантамырлық бұзылулар

Интерферон препараттарымен, соның ішінде Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен емдеу артериялық гипертензия, суправентрикулярлы аритмиялар, кеуде қуысының ауыруы және миокард инфарктісі сияқты жүрек-қантамыр реакцияларымен қатарласуы мүмкін. Сыртартқысында жүрек-қантамыр аурулары бар барлық емделушілерді емнің басталуына дейін электрокардиографиялық тексеруден өткізу ұсынылады. Жүрек-қантамырлық статусы өзгергенде емдеуді өзгерту немесе тоқтату керек.

Аса жоғары сезімталдық

Интерферондармен ем жүргізу кезінде айқын, өткір аса жоғары сезімталдық реакциялары (мысалы, ангионевротикалық ісіну, бронх түйілуі, анафилаксия) сирек білінген. Пегасиспен немесе Пегасис/рибавиринмен емдеу кезінде осындай реакциялар дамыған жағдайда емдеуді тоқтатып, дереу тиісті дәрі-дәрмектік ем тағайындаған жөн. Транзиторлы тері бөртпесі емдеуді үзуді талап етпейді.

Өкпе бұзылулары

Өкпе симптоматикасы, соның ішінде ентигу, өкпе инфилтраттары, пневмония мен пневмонит, соның ішінде өліммен аяқталатын түрлері

сипатталған. Персистерленетін немесе ұлғайған өкпе инфильтраттары болғанда немесе өкпе функциясы бұзылғанда препаратты тоқтату керек.

Тері бұзылулары

Альфа-интерферондар қолдану псориаздың және саркоидоздың дамуына түрткі болуы немесе оны өршітуі мүмкін. Пегасисті осы топта абайлап қолданған жөн және псориаздық элементтер пайда болған немесе көбейген жағдайда емдеуді тоқтату қажеттілігін қарастыру керек.

Трансплантация

Бауыр және басқа да ағзаларының трансплантаттары бар емделушілерде Пегасиспен және рибавиринмен емдеу қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Пегасисті монотерапия түрінде немесе рибавиринмен біріктіріп қабылдағанда бауыр және бүйрек трансплантаттарының ажырау реакциялары туралы хабарламалар бар.

Бауыр функциясы

Егер Пегасис немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімін қолдану барысында бауыр декомпенсациясының белгілері дамыса, емдеуді тоқтату керек.

Созылмалы С гепатиті

Басқа альфа-интерферондар қолдану кезіндегідей, Пегасиспен немесе Пегасис/рибавирин біріктірілімімен ем алып жүрген науқастарда, соның ішінде вирусологиялық жауабы бар емделушілерде, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, АЛТ белсенділігінің жоғарылауы байқалды. Егер, дозаны азайтуға қарамастан, АЛТ белсенділігінің жоғарылауы жалғасса, немесе билирубин концентрациясының артуымен немесе бауырдағы декомпенсация үдерісінің белгілерімен қатар жүрсе, препаратты тоқтату керек.

Бауыр биопсиясы

Созылмалы С гепатиті бар барлық емделушілерге ем басталғанша бауыр биопсиясы ұсынылады, бірақ жекелеген жағдайларда (2 немесе 3 генотипі бар емделушілер) емді гистологиялық растаусыз тағайындауға болады. Қазіргі замандық нұсқауларға сай, емдеу басталғанша бауыр биопсиясының қажеттілігін қарастыру керек.

Созылмалы В гепатиті

Созылмалы С гепатитінен ерекшелігі, аурудың өршуі аракідік байқалады және АЛТ деңгейінің транзиторлы және айқын көтерілуімен сипатталады. АЛТ деңгейі жоғары қалып шегінен 10 еседен көп жоғарылаған жағдайда Пегасис дозасын азайту немесе қалған емді өзгеріссіз жалғастырған кезде АЛТ деңгейі төмендегенше тоқтату керек. Кез келген жағдайда бауыр функциясына аса тиянақты мониторинг жасау қажет болады.

Біріккен АИВ-ССГ жұқпасы

Біріккен АИВ-ССГ жұқпасы бар, АИВ жұқпасына орай Пегасиспен және рибавиринмен бір мезгілде спецификалық ем алатын емделушілерде өліммен аяқталуы ықтимал бауыр функциясы декомпенсацияның қаупі жоғары болады. Сондықтан осы топтағы науқастар өте мұқият бақылауға алуды және клиникалық статусы мен бауыр функциясын декомпенсация белгілерін (асцит, энцефалопатия, өңештің варикозды кеңейген

көктамырларынан қан кету) анықтау тұрғысынан әлсін-әлсін бағалауды қажет етеді. Бауыр декомпенсациясының белгілері білінгенде (Чайлд-Пью бойынша 7 және одан көп балл) емдеу дереу тоқтатылуы тиіс. Біріккен АИВ-ССГ жұқпасы бар науқастар үшін ем бастауға қолайлы критерий 200/мкл-ден кем емес CD4+, немесе 200/мкл-ден кем, бірақ 100 /мкл-ден кем емес CD4+ рецепторларының және Amplicor HIV-1 Monitor test аппаратында анықталған 1 мл-дегі 5000 копиядан аз HIV-1 RNA деңгейі болып табылады.

Тіс және периодонт тарапынан бұзылулар

Рибавиринмен біріктірілген емде Пегасис қабылдаған емделушілерде тістен айрылуға әкеп соғатын тіс зақымдары мен периодонттың даму жағдайлары жөнінде хабарланды. Бұдан басқа, Пегасиспен және рибавиринмен ұзақ емдеу кезінде дамитын ауыз қуысының құрғауы тістердің және шырышты қабықтардың зақымдануына ықпал етеді. Емделушілер тістерін күніне екі рет мұқият тазартып, ауыз қуысын жүйелі тексеруден өткізу керек. Құсудан кейін ауыз қуысын мұқият шаю қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы емделушілерде аптасына бір рет Пегасистің 135 мкг старттық дозасы қолданылуы тиіс. Старттық дозаға немесе бүйрек жеткіліксіздігінің айқындылық дәрежесіне байланыссыз емделушілерді қадағалау қажет және жағымсыз әсерлер білінген жағдайда Пегасис дозасын өзгерту керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Компенсацияланған бауыр циррозы бар емделушілерде (Чайлд-Пью бойынша А класы) Пегасис тиімді және қауіпсіз. Декомпенсацияланған бауыр циррозы бар науқастарда (Чайлд-Пью бойынша В және С кластары немесе өңеш көктамырларынан қан кеткенде) Пегасис қолдану зерттелмеген.

Жүктілік және лактация кезеңі

Пегасиспен емделгенде бала көтеру жасындағы әйелдер тиімді контрацепция әдістерін қолдану керек. Контрацепцияның кез келген әдісі тиімсіз болып шығуы мүмкін. Сондықтан бала көтеру кезеңінде әйелдерде және олардың жұптастарында емделудің бүкіл кезеңі бойына және рибавиринмен емдеуді тоқтатқаннан кейін 6 ай бойы тиімді контрацепцияның екі түрін бір мезгілде қолдану өте маңызды. Рибавиринмен емдеу жүкті әйелдердің және жұптас әйелдері жүктіліктен сақтандыратын сенімді құралдар қолданбайтын ерлерге қарсы көрсетілімді.

Емшекпен қоректендіру

Емшек еміп жүрген жаңа туған нәрестелерде кез келген әлеуетті күрделі жағымсыз әсерге жол бермеу үшін бала емізетін аналар үшін емдеудің маңыздылығын назарға ала отырып, емшекпен қоректендіруден бас тарту немесе емдеуді тоқтату туралы шешім қабылдау қажет.

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

18 жасқа толмаған тұлғаларда Пегасис қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Пегасис құрамына бензил спирті кіреді, сондықтан жаңа туған нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларға, уыттанудың жоғары қаупіне және аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуына байланысты қарсы көрсетілімді.

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

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

Артық дозалануы

Симптомдары: әлсіздік, бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, тромбоцитопения және нейтропения.

Емі: арнайы у қайтарғысы жоқ. Гемодиализ және перитонеальді диализ тиімсіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Түссіз шыныдан жасалған құрылмалы қорғағыш инесі бар бір реттік еккіш-түбектерде 135 мкг/0.5 мл немесе 180 мкг/0.5 мл. Еккіш-түбек ProClick™ автоинжекторға құрылған. Бір автоинжектордан медицинада қолданылуы жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

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

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Catalent Belgium, Бельгия

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Қаптаушы

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан тауар сапасы туралы шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы:

«Рош-Қазақстан» ЖШС

050008, Алматы қ., Абай д-лы, 52

Тел.: +7 (727) 334 19 19

Факс: + 7 (727) 334 19 20

e-mail: kz.safety@roche.com

kz.quality@roche.com