

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2021 ж. 01 шілдеде
№ N040468 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Пегасис 180 мкг/0.5 мл, инъекцияға арналған ерітінді

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Пэгинтерферон альфа-2а

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір шприц-түбектің ішінде

белсенді зат - 180 мкг пэгинтерферон альфа-2а (138.7 мг пэгинтерферон ерітіндісінің балк түрінде).

Дәрілік препарат құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар: бензил спирті 10 мг/1 мл.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекцияға арналған ерітінді.

Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Созылмалы В гепатитінде

Ересек пациенттер

Пегасис препараты бауырдың компенсацияланған зақымдануы және вирустық репликация белгілері бар, аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігі жоғары және гистологиялық тұрғыдан расталған бауырдың қабынуы және/немесе фиброзы бар ересек пациенттердегі HBeAg-оң және HBeAg-теріс созылмалы В гепатитін емдеуге қолданылады (4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

3 жастағы және одан үлкен балалар

Пегасис препараты вирустық репликация белгілері және АЛТ белсенділігінің тұрақты жоғарылауы бар 3 жас шамасындағы және одан үлкен балалар мен жасөспірімдерде HBeAg-оң созылмалы В гепатитін емдеуге қолданылады. Балаларға ем тағайындау туралы шешім қабылдаған кезде 4.2, 4.4 және 5.1 бөлімдеріндегі ақпаратпен танысу керек.

Созылмалы С гепатитінде

Ересек пациенттер

Пегасис препараты бауырдың компенсацияланған ауруы бар ересек пациенттерде созылмалы С гепатитін (ССГ) емдеуге арналған басқа дәрілік препараттармен біріктіріп қолданылады (4.2, 4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

С гепатиті вирусының (СГВ) генотипіне байланысты спецификалық белсенділігі туралы ақпаратты 4.2 және 5.1 бөлімдерінен қараңыз.

5 жастағы және одан үлкен балалар

Пегасис препараты СГВ вирусының РНҚ оң, бұрын ем қабылдамаған 5 жас шамасындағы және одан үлкен балалар мен жасөспірімдерде созылмалы С гепатитін емдеу үшін рибавиринмен біріктіріп қолданылады.

Балаларда емді бастау туралы шешім қабылдаған кезде біріктірілген ем өсудің тежелуіне түрткі болатынын ескеру қажет. Өсудің тежелуінің қайтымдылығы туралы мәселе анықталмаған күйі қалып отыр. Емдеу қажеттілігі туралы шешімді әр жағдайда жекелей қабылдау қажет (4.4 бөлімін қараңыз).

4.2 Дозалану режимі және қолдану тәсілі

Емді В немесе С гепатиті бар пациенттерге ем жүргізуде тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен ғана бастау керек.

Пегасис препаратын басқа дәрілік препараттармен біріктіріп пайдаланған жағдайда аталған препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу керек.

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

Дозалану режимі

Созылмалы В гепатиті - ересек пациенттер

Пегасис препаратының НВЕAg-оң және НВЕAg-теріс созылмалы В гепатитін емдеуде ұсынылатын дозасы және ұзақтығы 48 апта бойы аптасына бір рет 180 мкг құрайды. Вирусологиялық жауаптың болжамды деңгейі туралы ақпаратты 5.1 бөлімінен қараңыз.

Созылмалы С гепатиті

Бұрын ем қабылдамаған ересек пациенттер

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

Рибавириннің Пегасис препаратымен біріктіріп қолданғандағы дозасы 1-кестеде келтірілген.

Рибавирин таблеткаларын ас ішу кезінде қабылдау керек.

Емнің ұзақтығы – қосарлы емдеу (Пегасис препараты және рибавирин)

ССГ емдеу үшін рибавиринмен біріктірілген емнің ұзақтығы вирустың генотипіне байланысты. СГВ вирусының 1 генотипімен инфекцияланған, СГВ вирусының РНҚ вирустық жүктемесіне байланыссыз 4-ші аптада анықталатын пациенттер 48 апта бойы ем алуға тиіс.

24 апталық емдеу мынадай пациенттерде мүмкін болады

- бастапқы вирустық жүктеме (БВЖ, ≤ 800000 ХБ/мл) төмен болған жағдайда 1 генотиптегі пациенттерде немесе
- 4 генотиптегі пациенттерде,

СГВ вирусының РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және емдеудің 24-ші аптасында да айқындалмаған күйде қалатын пациенттерде. Алайда, қорытындысында 24 апталық емдеу ұзақтығы, 48 апталықпен салыстырғанда қайталану қаупінің жоғарылауымен астасуы мүмкін. (5.1 бөлімін қараңыз).

Емдеу ұзақтығы туралы мәселені шешкенде біріктірілген емнің көтерімділігіне және бауыр фиброзының дәрежесі сияқты предиктивті факторларға көңіл бөлу қажет. СГВ вирусының РНҚ 4-ші аптада анықталмайтын және 24-ші аптада да айқындалмаған күйде қалатын, бастапқы вирус жүктемесі жоғары (БВЖ, >800000 ХБ/мл) және генотипі 1 пациенттерде емдеу курсын қысқартуды аса сақтықпен қарастыру керек, өйткені қолда бар шектеулі деректер тұрақты вирусологиялық жауапқа елеулі теріс ықпалы болуын жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді.

Бастапқы вирустық жүктемесіне байланыссыз, СГВ вирусының РНҚ 4-ші аптада анықталатын СГВ вирусының 2 немесе 3 генотиптері бар пациенттерді емдеу 24 апталық курспен шектелуі мүмкін. СГВ емдеудің 4-ші аптасында анықталмайтын және 16 аптаға қарай анықталмаған деңгейде қалатын, бастапқы БВЖ ($\leq 800\,000$ ХБ/мл) 2 немесе 3

генотипті жекелеген пациенттерде 16 апта емдеу ұзақтығы қарастырылуы мүмкін. Жалпы алғанда, 16 апталық емдеу курсы, 24 апталық курспен салыстырғанда, жауап ықтималдығының төмендігімен және қайталану қаупінің жоғарылауымен астасуы мүмкін (5.1 бөлімін қараңыз). Бұл пациенттерде стандартты 24 апталық емдеу ұзақтығынан ауытқу мәселесін шешкен кезде біріктірілген емнің көтерімділігі мен бауыр фиброзының дәрежесі сияқты қосымша клиникалық немесе предиктивті факторларға назар аударған жөн. СГВ 4-ші аптада анықталмайтын, бастапқы ВЖЖ ($>800\,000$ ХБ/мл) 2 немесе 3 генотиптері бар пациенттерде емдеу курсын қысқартуды аса сақтықпен қарастыру керек, өйткені тұрақты вирусологиялық жауапқа елеулі теріс ықпал болуы жоққа шығарылмайды (1-кесте). 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. Созылмалы С гепатиті бар ересек пациенттерді біріктіріп емдеу кезінде дозалануы жөніндегі нұсқаулар

Вирус генотипі	Пегасис препаратының дозасы	Рибавириннің дозасы	Емдеу ұзақтығы
1 генотип, ВТЖ, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	24 немесе 48 апта
1 генотип, ВЖЖ, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	48 апта
4 генотип, ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	24 немесе 48 апта
1 немесе 4 генотип, жоқ ЖВЖ*	180 мкг	<75 кг = 1000 мг ≥ 75 кг = 1200 мг	48 апта
2 немесе 3 генотип, жоқ ЖВЖ**	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* - жылдам вирусологиялық жауап 4-ші аптада (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды) және 24-ші аптада СГВ вирусының РНҚ анықталмайды

ЖВЖ** - жылдам вирусологиялық жауап 4-ші аптада (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды).

ВТЖ – вирустық төмен жүктеме ($\leq 800\,000$ ХБ/мл); ВЖЖ – вирустық жоғары жүктеме ($>800\,000$ 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 қайталану болған пациенттерді қайта емдеу қажеттілігін ескере отырып, бастапқы емдеу ұзақтығын 24 аптаның орнына 16 аптаға дейін қысқартудың клиникалық әсері белгісіз күйде қалып отыр.

Пегасис препаратымен монотерапияның ұсынылатын ұзақтығы 48 аптаны құрайды.

Бұрын ем қабылдаған ересек пациенттер

Пегасис препаратының ұсынылатын дозасы рибавиринмен біріктіріп тері астына аптасына бір рет 180 мкг құрайды. Дене салмағы <75 кг және ≥ 75 кг пациенттер үшін рибавириннің дозасы генотипіне байланыссыз, сәйкесінше, 1000 мг/тәу және 1200 мг/тәу құрайды.

Вирус 12 аптада анықталатын пациенттерге емдеуді тоқтату керек. Емнің ұсынылатын жалпы ұзақтығы 48 аптаны құрайды. 1 генотипі бар, бұрын жүргізілген пегилденген

интерферонмен және рибавиринмен емге жауап бермеген, бірақ емдеу үшін қолайлы деп бағаланған пациенттер үшін, емнің ұсынылатын жалпы ұзақтығы 72 аптаны құрайды (5.1 бөлімін қараңыз).

АИТВ-СГВ ко- инфекциясы бар ересек пациенттер

Пегасис препаратының монотерапияда немесе рибавиринмен біріктірілгендегі ұсынылған дозасы тері астына 48 апта бойы аптасына бір рет 180 мкг құрайды. СГВ 1 генотипімен дене салмағы <75 кг және ≥75 кг пациенттер үшін рибавириннің дозасы, сәйкесінше, 1000 мг/тәу және 1200 мг/тәу құрайды. СГВ вирусының 1 генотипінен басқа генотипі бар пациенттер үшін рибавириннің дозасы 800 мг/тәу 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 Пегасис препаратымен және рибавиринмен қосарлы емдеуге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

Вирус жүктемесінің бастапқысынан 2 log көп төмендеуі түрінде анықталатын немесе СГВ вирусының РНҚ вирустық жүктемесінің деңгейі анықталмайтын 12 аптадағы ерте вирусологиялық жауап емдеуге тұрақты вирусологиялық жауаптың предикторы болып табылады (2 және 13-кестелерді қараңыз).

2-кесте. ССГ бар ересек пациенттерде Пегасис препаратымен ұсынылған дозалау режимінде біріктірілген ем кезінде 12-ші аптадағы вирусологиялық жауаптың предиктивті мәні

Генотип	Теріс нәтиже			Оң нәтиже		
	12-ші аптада жауап жоқ	Тұрақты жауап жоқ	Предиктивті мәні	12-ші аптадағы жауап	Тұрақты жауап	Предиктивті мәні
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)

Пегасис препаратын монотерапияда алған пациенттерде тұрақты жауап үшін теріс нәтиженің предиктивті мәні 98% құрады. Ұқсас теріс предиктивті нәтижелер Пегасис препаратын монотерапияда немесе рибавиринмен біріктіріп алған АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттерде байқалды (тиісінше, (100% (130/130) және 98% (83/85)). Оң нәтиженің предиктивті мәндері 45% (50/110) және 70% (59/84) 1 генотипті пациенттерді және 2 немесе 3 генотиптерімен АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттерді біріктіріп емдеу кезіндеі байқалды.

Бұрын ем қабылдаған пациенттерде Пегасис препаратымен және рибавиринмен қосарлы емге жауаптың предиктивтілігі және жауаптың болмауы

Қайталап емдеуге 48 немесе 72 аптаның ішінде жауап бермеген пациенттерде, 12 аптадағы вирус супрессиясы (СГВ вирусының РНҚ анықталмайтын деңгейі, <50 ХБ/мл) тұрақты вирусологиялық жауаптың предиктивті факторы болып табылатыны көрсетілді. 48 немесе 72 апта емдеу ұзақтығында және емдеудің 12 аптасында вирус супрессиясы болмағанда тұрақты вирусологиялық жауапқа жету ықтималдығы, сәйкесінше, 96% (380-нен 363) және 96% (339-дан 324) құрады. 48 немесе 72 апта емдеу ұзақтығында және емдеудің 12 аптасында вирус супрессиясы болған кезде тұрақты вирусологиялық жауапқа жету ықтималдығы, сәйкесінше, 35% (57-ден 20) және 57% (100-ден 57) құрады.

Ересек пациенттерде жағымсыз әсерлер дамыған жағдайда препараттың дозасын түзету

Жалпы

Егер ауырлық дәрежесі орташа және ауыр жағымсыз реакциялардың (клиникалық және/немесе зертханалық) дамуына байланысты дозасын түзету қажет болса, әдетте, ересек пациенттерде препараттың бастапқы дозасын 135 мкг дейін азайту жеткілікті. Кейбір жағдайларда дозасын 90 мкг немесе 45 мкг дейін азайту талап етіледі. Жағымсыз реакция басылғаннан кейін дозасын бастапқысына дейін жеткізе отырып арттыру жөніндегі мәселені қарастыруға болады (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Гематологиялық (3-кестені де қараңыз)

Егер нейтрофилдердің абсолютті саны (НАС) 500-ден <750 жасуша/мм³ дейін болса, ересек пациенттерде препараттың дозасын азайту ұсынылады. НАС <500 жасуша/мм³-ден аз пациенттерде осы көрсеткіш >1000 /мм³ жеткенге дейін емдеуді тоқтата тұру керек. Пегасис препаратымен емді нейтрофилдер санын бақылаумен 90 мкг дозада жаңғыртқан жөн.

Егер тромбоциттер санының төмендеуі 25000-нан <50000 жасуша/мм³ дейін болса, препараттың дозасын 90 мкг дейін азайту ұсынылады. Тромбоциттер саны <25000 жасуша/мм³ деңгейіне дейін төмендегенде емдеуді тоқтату ұсынылады.

Ем кезінде пайда болған анемияны емдеу жөніндегі нақты ұсынымдар:

егер мынадай жағдайлар орын алса, рибавириннің дозасын күніне 600 мг дейін азайту керек (200 мг таңертең және 400 мг кешке): (1) күрделі жүрек-қантамыр ауруларынан зардап шекпеген пациентте гемоглобин деңгейі <100 г/л және ≥ 85 г/л құраса, немесе (2) жүрек-қантамыр ауруы тұрақты пациентте гемоглобин деңгейі емнің 4 аптасы ішінде ≥ 20 г/л төмендесе.

Рибавириннің дозасын бастапқысына дейін арттыру ұсынылмайды.

Егер мынадай жағдайлардың біреуі орын алса, рибавирин қабылдауды тоқтату керек: (1) күрделі жүрек-қантамыр ауруларынан зардап шекпеген пациентте гемоглобин деңгейі <85 г/л құраса; (2) жүрек-қантамыр ауруы тұрақты пациентте гемоглобин деңгейі 4 апта ішінде дозаны азайтуға қарамастан <120 г/л құраса. Анемия басылғаннан кейін рибавиринді тәулігіне 600 мг дозда қабылдауды жалғастыруға, дәрігердің қалауы бойынша әрі қарай тәулігіне 800 мг дейін арттыруға болады. Рибавириннің дозасын бастапқысына дейін арттыру ұсынылмайды.

3-кесте. Ересек пациенттерде жағымсыз реакциялар дамыған кезде дозасын түзету (қосымша ақпаратты жоғарыдан қараңыз)

	Рибавирин дозасын 600 мг дейін азайту	Рибавирин қабылдауды тоқтата тұру	Пегасис препаратының дозасын 135/90/45 мкг дейін азайту	Пегасис препаратын қабылдауды тоқтата тұру	Біріктіріп емдеуді тоқтату
Нейтрофилдердің абсолютті саны			500-ден <750 жасуша/мм ³ дейін	<500 жасуша/мм ³	
Тромбоциттер саны			25000-нан <50000 жасуша/мм ³ дейін		<25000 жасуша/мм ³
Гемоглобин деңгейі - жүрек-қантамыр патологиясының болмауы	<100 г/л және ≥ 85 г/л	<85 г/л			
Гемоглобин деңгейі - тұрақты жүрек-	4 аптаның ішінде ≥ 20 г/л төмендеуі	<120 г/л, 4 апта бойы дозаны			

қантамыр ауруы		азайтуға қарамастан			
----------------	--	---------------------	--	--	--

Рибавирин көтерімсіз болған жағдайда, Пегасис препаратымен емдеуді монотерапияда жалғастыруға болады.

Бауыр функциясы

ССГ бар пациенттерде бауыр функциясы белсенділігі көрсеткіштерінің ауытқуы жиі байқалады. АЛТ белсенділігінің бастапқы деңгейден (BL) жоғарылауы вирусологиялық жауабы бар пациенттерді қоса, Пегасис препаратын қабылдаған пациенттерде байқалды.

ССГ бар ересек пациенттердегі клиникалық зерттеулерде біріктірілген ем қабылдаған 451 пациенттің 8-де АЛТ белсенділігінің оқшау жоғарылауы байқалды ($\geq 10 \times \text{ҚЖШ}$ (қалыптың жоғары шегі) немесе АЛТ белсенділігінің бастапқы деңгейі $\geq 10 \times \text{ҚЖШ}$ пациенттер үшін $\geq 2 \times \text{BL}$), ол дозаны өзгертусіз басылды. АЛТ белсенділігі үдемелі немесе тұрақты жоғарылауы жағдайында, препараттың 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 (4.4 бөлімін қараңыз).

СВГ бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің аз уақытқа, кейде қалыптың жоғарғы шегінен 10 есе артық жоғарылауы ықтимал, ол иммундық клиренсті білдіруі мүмкін. Әдетте, егер АЛТ белсенділігі $\geq 10 \times \text{ҚЖШ}$ болса, емдеуді бастамау керек. АЛТ белсенділігі жоғарылаған кезде бауыр функциясына жиірек мониторинг жасай отырып, емді жалғастыру мүмкіндігін қарастыру керек. Пегасис препаратының дозасын төмендеткен немесе уақытша тоқтата тұрған кезде, емді АЛТ белсенділігі қалыпқа түскеннен кейін қайта жаңғыртуға болады (4.4 бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Пегасис препаратын тағайындаған кезде егде жастағы пациенттерде ұсынылған дозасын (аптасына бір рет 180 мкг) түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы жеңіл немесе орташа дәрежедегі ересек пациенттерде дозасын түзету қажет емес. Бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі немесе терминалды сатысы бар ересек пациенттерге Пегасис препаратының дозасын аптасына бір рет 135 мкг төмендетілген дозасы ұсынылады (5.2 бөлімін қараңыз). Бастапқы дозасына немесе бүйрек функциясының бұзылу дәрежесіне байланыссыз, пациенттерді мұқият қадағалау және ем кезінде жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда Пегасис препаратының дозасын төмендету қажет.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауырдың компенсацияланған циррозы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) пациенттерде Пегасис препараты тиімді және қауіпсіз. Декомпенсацияланған циррозы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В немесе С класы немесе өңештің кеңейген-варикозды веналарынан қан кетумен) пациенттерде Пегасис препаратын қолдануға баға берілген жоқ (4.3 бөлімін қараңыз).

Чайлд-Пью жіктелмесі пациенттерді А, В және С топтарына, немесе «жеңіл», «орташа» және «ауыр» дәрежелерге 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) авторлары пайдаланған жіктеу.

Балалар

Пегасис препаратын жаңа туған нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды, өйткені, құрамында қосымша зат ретінде бензил спирті бар (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Емделуді 18 жасқа толғанға дейін бастаған пациенттер препаратты ем аяқталғанға дейін, балалар үшін ұсынылған дозада алуға тиіс.

Пегасис препаратының педиатриялық пациенттерге арналған дозасы дене беткейінің ауданы (ДБА) негізінде есептеп шығарылады. Пациенттің ДБА есептеп шығару үшін Мостеллер формуласын пайдалану ұсынылады:

$$ДБА (м^2) = \sqrt{\frac{\text{бойы (см)} \times \text{дене салмағы (кг)}}{3600}}$$

СВГ бар пациенттерде емдеудің ұсынылатын ұзақтығы 48 аптаны құрайды.

СВГ емін бастар алдында АЛТ белсенділігінің тұрақты жоғарылауын құжатқа түсіріп қою керек. Емге жауаптың жиілігі бастапқы деңгейде АЛТ белсенділігінің жоғарылауы болмаған немесе аз жоғарылаған пациенттерде төмен болған (5.1 бөлімін қараңыз).

ССГ бар педиатриялық пациенттерде Пегасис препараты рибавиринмен біріктірілген емнің ұзақтығы вирустың генотипіне тәуелді. 2 немесе 3 генотиптері бар пациенттер 24 апта бойы ем қабылдауға тиіс, ал басқа генотиптері бар пациенттер емді 48 апта бойы қабылдауы қажет. СГВ РНҚ емнің 24 аптасында әлі де анықталатын пациенттер емделуді тоқтатуға тиіс, өйткені, емдеуді жалғастырған кезде тұрақты вирусологиялық жауапқа жету ықтималдығы аз болады.

Пегасис препаратының СВГ бар, 3-тен 17 жасқа дейінгі, ДБА 0.54 м² асатын балалар мен жасөспірімдер және СВГ бар, 5-тен 17 жасқа дейінгі, ДБА 0.71 м² асатын балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылатын дозалары 4-кестеде келтірілген.

4-кесте. СВГ және ССГ бар педиатриялық пациенттерде Пегасис препаратын дозалау жөніндегі ұсынымдар

Дене беткейінің ауданы, диапазоны (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

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

5-кесте. СВГ және ССГ бар педиатриялық пациенттерде Пегасис препаратының дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар

Бастапқы доза (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

СВГ және ССГ бар балалар популяциясында Пегасис препаратының уыттылығын төмендету мақсатында дозаларын түзету жөніндегі ұсынымдар 6-кестеде келтірілген.

6-кесте. СВГ және ССГ бар педиатриялық пациенттерде Пегасис препаратының уыттылығын төмендету мақсатында дозаларын түзету жөніндегі ұсынымдар

Уыттылық	Пегасис препаратының дозасын түзету
Нейтропения	500-ден <750 жасуша/мм ³ дейін: дозаны тез арада 1-ші деңгейге түзету. 250-ден <500 жасуша/мм ³ дейін: нейтрофилдердің деңгейі ≥ 1000 жасуша/мм ³ қалпына келгенге дейін дозалауды тоқтата тұру, содан соң 2-деңгейдегі төмендетілген дозада қабылдауды қайта бастау және мониторингті жалғастыру. <250 жасуша/мм ³ (немесе фебрильді нейтропения): емді тоқтату.
Тромбоцитопения	25000-нан <50000 жасуша/мм ³ дейін: дозаны 2-ші деңгейге түзету. <25000 жасуша/мм ³ : емді тоқтату.
АЛТ белсенділігінің жоғарылауы	Белсенділігі тұрақты немесе жалғасатын жоғарылауы кезінде ≥ 5 , бірақ $<10 \times \text{ҚЖШ}$ - дозаны 1-ші деңгейге түзету, одан әрі АЛТ тұрақты концентрациясын қамтамасыз ету немесе оны төмендету үшін апта сайын бақылау. Белсенділігі $\geq 10 \times \text{ҚЖШ}$ тұрақты жоғарылауы кезінде емді тоқтату керек.

Педиатриялық пациенттерде дозасын түзету – Пегасис препаратымен және рибавиринмен қосарлы ем

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 балалар мен жасөспірімдер үшін рибавириннің (таблеткалар) дозалану режимі 7-кестеде келтірілген. Пациенттер және оларға күтім жасайтын адамдар 200 мг таблеткаларын бөлуге тырыспауы қажет.

7-кесте. ССГ бар, 5-тен 17 жасқа дейінгі педиатриялық пациенттерде рибавиринді дозалау жөніндегі ұсынымдар

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

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

Педиатриялық пациенттерде емдеу барысында туындайтын анемия сияқты рибавиринді қолданумен байланысты уытты реакциялар жалпы тәуліктік дозасын азайту арқылы бақыланады. 8-кестеде рибавириннің дозасын азайту деңгейлері көрсетілген.

8-кесте. ССГ бар педиатриялық пациенттерде рибавириннің дозасын түзету жөніндегі ұсынымдар

Жалпы дозасы (шамамен тәулігіне 15 мг/кг)	Дозаны сатылап түзету (шамамен тәулігіне 7.5 мг/кг)	Рибавирин таблеткаларының саны
400 мг/тәу	200 мг/тәу	1×200 мг, таңертең
600 мг/тәу	400 мг/тәу	1×200 мг, таңертең 1×200 мг, кешке
800 мг/тәу	400 мг/тәу	1×200 мг, таңертең 1×200 мг, кешке
1000 мг/тәу	600 мг/тәу	1×200 мг, таңертең 2×200 мг, кешке
1200 мг/тәу	600 мг/тәу	1×200 мг, таңертең 2×200 мг, кешке

Пегасис препаратын 3 жастан 5 жасқа дейінгі, ССГ зардап шегіп жүрген, немесе алдыңғы емге жауабы талапқа сай болмаған педиатриялық пациенттерді емдеу үшін қолдану тәжірибесі шектеулі. СГВ-АИТВ ко-инфекциясы немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттер жөнінде мәліметтер жоқ.

Қолдану тәсілі

Пегасис препараты алдыңғы құрсақ қабырғасы немесе сан аумағына тері астына енгізіледі. Пегасис препаратын иық аумағына енгізген кезде, зерттеулерде препараттың концентрациясы төмендеуі байқалды (5.2 бөлімін қараңыз).

Пегасис препараты пациенттің өзі немесе оған күтім жасайтын адам енгізуіне арналған. Әрбір шприц-түбек тек бір пациентке және бір рет қолдануға ғана арналған. Пайдаланар

алдында ерітіндіде бөлшектердің бар-жоғын және түсінің өзгермегенін көзбен қарап тексеру керек.

Медицина қызметкерлері болып табылмайтын адамдарға, препаратты қолдану жөніндегі тиісті оқып-үйрету сабақтарына алу ұсынылады. Пациент қаптамаға қоса салынған «Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы» нұсқауларды қатаң сақтауға тиіс.

Препаратты өз бетінше енгізуге арналған қадамдық нұсқаулар

Дайындық

Қолды мұқият жуыңыз және инъекцияны бастар алдында барлық қажетті керек-жарақтарды алдын-ала дайындап алыңыз.

Жиынтыққа кіретіндер:

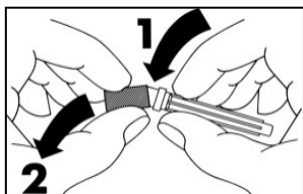
- Пегасис препараты бар алдын-ала толтырылған шприц-түбек
- инъекциялық ине

Жиынтыққа кірмейді:

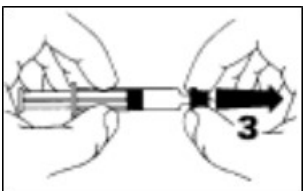
- спиртті сүрткі
- стерильді бинт немесе дәке
- жабысқақ бұласыр
- үшкір құралдарды утилизациялауға арналған контейнер

Инъекцияны жүргізу үшін шприцті және инені дайындау

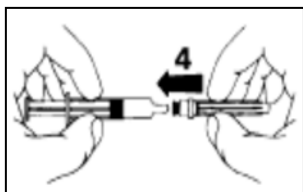
1. Иненің канюлясын жауып тұрған қорғағыш қалпақшасын алып тастаңыз (1-2)



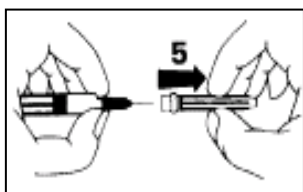
2. Шприцтің резеңке қалпақшасын алып тастаңыз (3). Шприцтің ұшына қолыңызды тигізбеңіз.



3. Инені шприцке бекітіңіз (4)



4. Шприц инесінің қалпақшасын алып тастаңыз (5)



- Шприцтен ауа көпіршіктерін шығарып жіберу үшін, шприцті инесін жоғары қаратып ұстау және, шприцті жайлап шертіп, ауа көпіршіктерін жоғары қарай айдау қажет. Дозасын түзету үшін поршенін жайлап басу керек. Шприцтің қалпақшасын

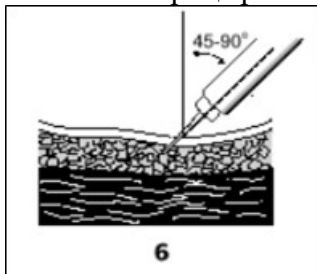
қайтадан кигізіңіз және шприцті пайдалануға дайын болғанға дейін көлденең қалыпта қойыңыз.

- енгізер алдында ерітіндіні бөлме температурасына дейін жылытып қойыңыз немесе шприцті қолға ұстап жылытыңыз
- енгізер алдында ерітіндіні көзбен қарап тексеріңіз: егер ерітіндінің түсі өзгерсе немесе ішінде бөгде бөлшектер бар болса, пайдаланбаңыз

Сіз инъекция жасауға дайынсыз.

Ерітіндіні енгізу

- Алдыңғы құрсақ қабырғасы немесе сан аумағынан (кіндік аумағы немесе бел сызығынан басқа) инъекцияға арналған орынды таңдаңыз. Әрбір келесі инъекцияны басқа жерден жүргізу керек.
- Спиртті сүрткіні пайдаланып, инъекцияға таңдалған орынды өңдеңіз
- Терінің өңделген бөлігі кепкенше күте тұрыңыз
- Инеден қалпақшасын алып тастаңыз
- Бір қолыңызбен теріні жиырып ұстап, екінші қолыңызға шприцті қарындаш сияқты ұстаңыз
- Инені тері қыртысына 45° және 90° бұрыш аралығында толық енгізіңіз (6)



- Шприцтің поршенін межеленген сәйкес сызыққа дейін жайлап баса отырып, ерітіндіні енгізіңіз
- Инені теріден шығарып алыңыз
- Инъекция орнына стерильді бинтті немесе дәкені бірнеше секундқа басып тұрыңыз

Инъекция орнын уқаламау керек. Аздап қан білінген жағдайда, инъекция орнын бұласырмен жабуға болады.

Утилизациялау

Инъекцияны орындағаннан кейін, пайдаланылған шприцті, инені және инъекция үшін пайдаланылған барлық материалдарды үшкір құралдарды утилизациялауға арналған контейнерге тастаңыз.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа, альфа-интерферондарға немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген кез келген қосымша заттарына аса жоғары сезімталдық
- аутоиммундық гепатит
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы немесе декомпенсацияланған бауыр циррозы
- анамнездегі ауыр жүрек-қантамырлық аурулар, оның ішінде алдыңғы 6 ай ішіндегі тұрақсыз немесе бақыланбайтын жүрек ауруы (4.4 бөлімін қараңыз)
- АИТВ-ССГ бар пациенттердегі бауыр циррозы және Чайлд-Пью шкаласы бойынша ≥ 6 балл болатын бауыр функциясының бұзылуы, тікелей емес гипербилирубинемия атазанавир және индинавир сияқты дәрілік препараттарды қабылдаудан болған жағдайларды қоспағанда
- телбивудинмен біріктіріп қолдану (4.5 бөлімін қараңыз)
- құрамында бензил спирті болғандықтан, жаңа туған нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балаларға (4.4 бөлімін қараңыз)

- балалар жасындағы пациенттерде ауыр психикалық бұзылулардың, атап айтқанда ауыр депрессияның, суицидке бейімділіктің және суицид әрекеттерінің болуы (соның ішінде анамнезінде)

4.4 Айрықша нұсқаулар және пайдалану кезіндегі сақтандыру шаралары

Психика және орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) бұзылулары

Кейбір пациенттерде Пегасис препаратымен емдеу кезінде және тіпті емдеу тоқтатылғаннан кейін, негізінен кейінгі 6 айлық бақылау кезеңінде ОЖЖ тарапынан ауыр реакциялар тіркелген, атап айтқанда, депрессия, суицидке бейімділік және суицидтік әрекеттер.

Интерферон альфалармен емдеу кезінде ОЖЖ тарапынан басқа жағымсыз реакциялар, соның ішінде озбыр мінез-құлық (кейде басқа адамдарға қарсы бағытталған, мысалы, гомицидальді идеялар), биполярлық бұзылыстар, мания, сананың шатасуы және психикалық статус бұзылулары байқалды. Психикалық бұзылыстардың кез келген белгілерінің немесе симптомдарының дамуын анықтау үшін, барлық пациенттерді мұқият қадағалап отыру керек. Егер психикалық бұзылыстардың симптомдары дамыса, онда ем тағайындаған кезде аталған жағымсыз құбылыстардың күрделі болуы ықтималдығын және сәйкесінше емдеу қажеттілігін ескеру қажет. Егер, психикалық бұзылыстардың симптомдары сақталып қалса немесе ушықса, немесе суицидке ниеттену анықталса, Пегасис препаратымен емді тоқтату және қажет болса тиісті емін жалғастыру 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 сәйкесінше тексеру жүргізгеннен және психикалық бұзылысты емдегеннен кейін ғана бастау керек. Пегасис препаратын ауыр психикалық бұзылысы (соның ішінде анамнезінде) бар балалар мен жасөспірімдерде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

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 жоғары қаупіне ұшырайды. 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. Қауіптерді бағалау үшін емдеуді бастар алдында, емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін қадағалау кезінде қажеттілігіне қарай психиатр мен наркологты қатыстыра отырып, пәнаралық тәсілді пайдалану керек. Пациенттерді емдеу кезінде де, емдеу тоқтатылғаннан кейін де мұқият қадағалау керек. Психикалық бұзылулар мен психобелсенді заттарды пайдалану қайта туындаған немесе дамыған жағдайда, ертерек араласу ұсынылады.

Өсу мен даму (балалар мен жасөспірімдер)

3 жастан 17 жасқа дейінгі пациенттерде Пегасис препаратымен рибавиринмен біріктіріп/рибавиринсіз 48 аптаға созылған ем кезінде дене салмағын қосудың баяулағаны және өсудің кідіруі жиі байқалған (4.8 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

Әрбір нақты жағдайда емдеудің күтілетін артықшылықтарын балалар мен жасөспірімдерде клиникалық зерттеулерде байқалған қауіпсіздік деректерімен мұқият салыстыру қажет (4.8 және 5.1 бөлімдерін қараңыз). Пегасис препаратымен рибавиринмен біріктіріп/рибавиринсіз емдеу кезінде өсудің кідіруін туғызғанын, оның қайтымдылығы анықталмағанын ескеру маңызды.

Бұл қауіпті аурудың (атап айтқанда, фиброздың) үдеуі белгілерін, аурудың үдеуіне теріс ықпалын тигізуі мүмкін қатарлас ауруларды (мысалы, АИТВ ко-инфекциясы), сондай-

ақ, клиникалық жауаптың болжамды факторларын (ВГВ үшін негізінен ВГВ вирусының генотипі және АЛТ белсенділігі; СГВ үшін негізінен СГВ вирусының генотипі және СГВ вирусының РНҚ) қоса, бала ауруының сипаттамаларымен салыстыру керек (5.1 бөлімін қараңыз).

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

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттарды қолданудың қадағалануын жақсарту мақсатында пациенттің медициналық құжаттамасында енгізілетін препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі керек.

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 ≥ 90000 жасуша/мм³
- НАС ≥ 1500 жасуша/мм³
- қалқанша безі функциясының компенсациялануы (ТТГ және Т4)

Жалпы қан талдауын 2 және 4 аптада, ал биохимиялық талдауды – 4 аптадан кейін қайталау қажет. Қосымша талдауларды емдеу кезінде мезгіл-мезгіл жүргізіп отыру керек (глюкоза деңгейін бақылауды қоса).

Клиникалық зерттеулерде Пегасис препаратымен емдеу лейкоциттердің жалпы санының да, НАС-тың да, әдетте, емнің 2 аптасынан бастап төмендеуімен астасқан. Емнің 8 аптасынан кейін үдемелі төмендеуі сирек кездескен. НАС төмендеуі дозаны азайтқаннан кейін немесе емді тоқтатқаннан кейін қайтымды болды (4.2 бөлімін қараңыз), пациенттердің көбінде НАС көрсеткіші 8 аптадан кейін қалыптағы мәніне жетті және барлық пациенттерде шамамен 16 аптадан кейін бастапқы мәніне оралды.

Пегасис препаратымен емдеу тромбоциттер санының төмендеуімен астасты, ол емдеу аяқталғаннан кейін бақылау кезеңінде бастапқы деңгейіне қайтып оралды (4.8 бөлімін қараңыз). Кейбір жағдайларда дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.2 бөлімін қараңыз).

Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктіріп емдеудің клиникалық зерттеулерінде анемия (гемоглобин <100 г/л) ССГ бар 15%-ға дейінгі пациенттерде дамыған. Даму жиілігі емнің ұзақтығына және рибавириннің дозасына тәуелді (4.8 бөлімін қараңыз). Әйелдер популяциясында анемияның даму қаупі жоғары. Пегасис препаратын басқа да миелоциттылық әлеуеті бар препараттармен біріктіріп қолданғанда сақтық шараларын сақтау керек.

Әдеби дерек көздерінде пэгинтерферонды және рибавиринді азатиопринмен біріктіріп енгізгеннен кейін 3-7 аптаның ішінде панцитопения және сүйек кемігінің супрессиясы дамыған жағдайлар сипатталған. Миелоциттылық вирусқа қарсы ем ССГ мен азатиопринді тоқтатқаннан кейін 4-6 апта ішінде қайтымды болды, және емнің түрлерінің біреуін жаңғыртқаннан кейін әрі қарай дамыған жоқ (4.5 бөлімін қараңыз).

ССГ бар, бұрын жүргізілген емнің әсері болмаған және гематологиялық жағымсыз реакцияларға байланысты емді тоқтатқан пациенттерде Пегасис препаратының рибавиринмен біріктіріп пайдаланылуы жеткілікті зерттелген жоқ. Мұндай пациенттерде қайталап емдеудің ықтимал қаупі мен пайдасын салыстырып қарау қажет.

Эндокриндік жүйе

Интерферон альфа, оның ішінде Пегасис препаратын қолданғанда, қалқанша без функциясының бұзылулары немесе қалқанша бездің бұрын болған ауруларының ушығуы туралы хабарланды. Пегасис препаратымен емді бастар алдында ТТГ және Т4 деңгейлеріне баға беру керек. Егер ТТГ деңгейі дәрі-дәрмектермен қалыпты мәндер шегінде сақталып тұрса, Пегасис препаратымен емдеуді бастауға немесе жалғастыруға болады. Пациентте қалқанша бездің болуы мүмкін дисфункциясының клиникалық симптомдары дамыған жағдайда емдеу

кезінде ТТГ зерттеу керек (4.8 бөлімін қараңыз). Пегасис препаратын қолданған кезде гипогликемия, гипергликемия және қант диабеті байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Дәрі-дәрмектермен тиімді бақылауға болмайтын жоғарыда аталған жағдайлары бар пациенттер Пегасис препаратымен монотерапияны немесе Пегасис препараты және рибавиринмен біріктірілген емді бастамауы қажет. Дәрі-дәрмектермен тиімді бақылау мүмкін болмайтын осыған ұқсас жай-күйлер дамыған жағдайда Пегасис препаратымен немесе Пегасис/рибавиринмен емдеуді тоқтату керек.

Жүрек-қантамыр жүйесі

Артериялық гипертензия, суправентрикулярлық аритмиялар, жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, кеуде қуысының ауыруы мен миокард инфарктісі Пегасис препаратын қоса, интерферон альфа емімен астасқан. Жүрек-қантамыр патологиясы қатар жүретін пациенттерге Пегасис препаратымен 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 (4.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясы

Бауыр декомпенсациясының белгілері дамыған жағдайда, Пегасис препаратымен емді 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 (4.2 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

ССГ қарағанда, СВГ кезінде бауыр ауруының өршуі жиі кездеседі және АЛТ белсенділігінің өтпелі және әлеуетті маңызы бар жоғарылауымен қатар жүреді. Пегасис препаратының клиникалық зерттеулерінде СВГ кезінде трансаминазалар белсенділігінің кенеттен айқын жоғарылауы басқа зертханалық көрсеткіштердің бауыр функциясының декомпенсациясы белгілерінсіз жеңіл өзгерістерімен қатар жүрген. АЛТ белсенділігінің $10 \times \text{ҚЖШ}$ күрт жоғарылауы жағдайларының жартысында, Пегасис препаратының дозасы төмендетілген немесе трансаминазалар көрсеткіші қалпына түскенше емдеу уақытша тоқтатылған, ал пациенттердің екінші жартысы емді өзгерістерсіз жалғастырған. Барлық жағдайларда бауыр функциясын жиірек бақылау ұсынылады.

Аса жоғары сезімталдық

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 тоқтату және дереу сәйкесінше дәрі-дәрмектік емдеуді дереу бастау керек. Өтпелі бөртпе емді тоқтатуды қажет етпейді.

Аутоиммундық аурулар

Интерферон альфалармен емдеу кезінде аутоантиденелер мен аутоиммундық бұзылулардың дамығаны сипатталды. Аутоиммундық аурулардың дамуына бейім пациенттер жоғарғы қауіпке ұшырауы мүмкін. Аутоиммундық бұзылулардың белгілеріне ұқсас белгілер немесе симптомдары бар пациенттер мұқият тексеруден өтуі және интерферонмен емдеуді жалғастырудың пайдасы мен қаупінің арақатынасына қайтадан баға берілуі тиіс (4.2 және 4.8 бөлімдерін де қараңыз).

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 (4.8 бөлімін қараңыз).

Қызба/инфекциялар

Қызба интерферонмен емдеу кезінде жиі туындайтын тұмау тәрізді синдроммен байланысты болуы мүмкіндігіне қарамастан, персистирленетін қызбаның басқа себептерін, әсіресе нейтропениясы бар пациенттерде, әсіресе күрделі инфекциялардың (бактериялық, вирустық, зендік) бар-жоғын анықтау қажет. Пегасис препаратын қоса, интерферон альфамен емдеу кезінде күрделі (бактериялық, вирустық, зендік) инфекциялардың дамығаны және сепсис туралы хабарланған. Тез арада бактерияға қарсы сәйкес емді бастау және Пегасис препаратымен емді тоқтату мүмкіндігін қарастыру 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, көруді жоғалтуға әкеліп соғуы мүмкін ретинопатия білінген. Барлық пациенттерге ем тағайындар алдында офтальмологиялық тексеру жүргізу 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 ересек және педиатриялық пациенттерге Пегасис препаратымен емдеу кезінде мезгіл-мезгіл офтальмологиялық тексеру жүргізу қажет. Офтальмологиялық ауру туындаған немесе нашарлаған жағдайда Пегасис препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Тыныс алу мүшелері тарапынан өзгерістер

Пегасис препаратымен емдеу кезінде ентігуді, өкпе инфильтраттарын, пневмония мен пневмонитті қоса, өкпе симптомдары туралы хабарланды. Тұрақты инфильтраттар немесе шығу тегі белгісіз инфильтраттар пайда болған немесе тыныс алу функциясы бұзылған жағдайда препаратпен емдеуді тоқтату керек.

Тері тарапынан бұзылулар

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

Трансплантация

Бауыр және басқа да трансплантация жасалған пациенттерде Пегасис препаратының рибавиринмен біріктірілген емінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Пегасис препаратын монотерапия ретінде немесе рибавиринмен біріктірілімін қолданғанда, бауыр және бүйрек трансплантаттарының қабылданбай ажырау жағдайлары туралы хабарланды.

АИТВ-СГВ коинфекциясы

Емдеуді бастар алдында әрбір препараттың спецификалы уыттылығымен және Пегасис препаратымен монотерапияның және рибавиринмен біріктірілген емнің уыттылығының ықтимал айқаспалы бейіндерімен танысу және оны басқару үшін, СГВ емдеуге арналған препараттармен бірге қабылдайтын антиретровирустық препараттардың медициналық қолдану жөніндегі сәйкес нұсқаулықтарымен танысып шығу керек.

NR15961 зерттеуінде ставудин мен интерферонды рибавиринмен немесе онсыз бір мезгілде қабылдаған пациенттерде панкреатиттің және/немесе лактоацидоздың даму жиілігі 3 % құрады (12/398).

Белсенділігі жоғары антиретровирустық емді (БЖАРЕ) қабылдап жүрген АИТВ-инфекциясы бар пациенттер лактацидоз дамуының жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін. Сондықтан, Пегасис препараты мен рибавиринді БЖАРЕ қосып тағайындаған кезде сақтық таныту қажет (рибавиринді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Ко-инфекциясы және бауырдың айқын циррозы бар, БЖАРЕ қабылдап жүрген пациенттер де, рибавиринмен және Пегасис препаратын қоса, интерферондармен біріктіріп емдеу кезінде бауырдың декомпенсацияланған циррозы (фатальді болуы мүмкін) дамуының жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін. Ко-инфекциясы мен циррозы бар пациенттерде бауыр декомпенсациясымен байланысты болуы мүмкін бастапқы көрсеткіштерге сарысудағы

билирубин жоғарылауы, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, сілтілік фосфатаза жоғарылауы немесе тромбоциттер деңгейінің төмендеуі, сондай-ақ және диданозинмен емдеу жатады. Рибавирин мен зидовудинді бір мезгілде қолдану анемия дамуының жоғары қаупіне байланысты ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

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 емдеумен байланысты мынадай факторлардың (яғни, тікелей емес гипербилирубинемия, альбуминнің төмендеуі) әсерінен өзгеріп тұруы мүмкін және бауыр декомпенсациясының салдары болуы міндетті емес.

АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар, CD4+ лимфоциттер саны 200 жасуша/мкл аз пациенттерде препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі жөніндегі мәліметтер шектеулі. CD4+ лимфоциттер деңгейі төмен пациенттерге ем тағайындағанда сақтық таныту керек.

Стоматологиялық бұзылулар

Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктіріп ем қабылдап жүрген пациенттерде, тістер мен пародонт патологиясы байқалған, ол тістердің түсуіне әкеліп соқтыруы мүмкін. Бұдан өзге, рибавиринмен біріктірілген Пегасис препаратымен 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. Бұдан өзге, кейбір пациенттерде құсу туындауы мүмкін, одан кейін ауызды мұқият шаю ұсынылады.

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

Рандомизацияланған бақыланатын зерттеуде (HALT-C) СГВ және түрлі сатылардағы фиброзы бар, Пегасис препаратымен 3.5 жыл бойғы аптасына 90 мкг дозадағы монотерапияға жауап бермеген АҚШ-тық пациенттерде, фиброздың үдеу жылдамдығының елеулі қысқаруы немесе онымен байланысты клиникалық құбылыстар байқалған жоқ.

Қосымша заттар

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 анафилактоидты реакцияларды туғызуы мүмкін.

Пегасис препаратының құрамында бір реттік дозада 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни натрийден бос препарат деп саналады.

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Өзара әрекеттесулерін зерделеуге қатысты зерттеулер тек ересек пациенттерде жүргізілді. Пегасис препаратын дені сау еріктілерге 4 апта бойы аптасына бір рет 180 мкг дозада енгізу мефенитоинның, дапсонның, дебризохиннің және толбутамидтің фармакокинетикалық бейіндеріне ықпалын тигізген жоқ; бұл Пегасис препараты P450 цитохромының 3A4, 2C9, 2C19 және 2D6 изоферменттерінің *in vivo* метаболизмдік белсенділігіне әсер етпейді деп болжауға мүмкіндік береді.

Дәл сол зерттеуде теofilлиннің (P450 1A2 цитохромы белсенділігінің маркері) AUC 25%-дық ұлғаюы байқалды, бұл Пегасис препаратының P450 1A2 цитохромы белсенділігінің тежегіші екенін айғақтайды. Теофиллинді Пегасис препаратымен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде теofilлиннің қан сарысуындағы концентрациясын бақылау және оның дозасын тиісінше түзету қажет. Теофиллин мен Пегасис препараты арасындағы өзара әрекеттестік, шамасы, Пегасис препаратымен емдеудің 4 аптасынан асқан соң ең жоғарғы деңгейіне жетеді.

СГВ және ВГВ моноинфекциясы бар пациенттер

Фармакокинетикалық зерттеуде метадонмен демеуші емді (медианалық дозасы 95 мг; диапазоны 30 мг-ден 150 мг дейін), аптасына бір рет (тері астына) 180 мкг Пегасис

препаратымен емдеуді 4 апта бойы бір мезгілде қабылдаған, СГВ бар 24 пациентте метадонның орташа концентрациясының бастапқы деңгейден 10-15% жоғарылауымен астасты. Бұл байқалғанның клиникалық маңыздылығы белгісіз; әйтсе де, пациенттерді метадонның уыттылық белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылау қажет. Әсіресе метадонның жоғары дозаларын алатын пациенттерде QTc аралығының ұзару қаупін ескерген жөн.

Рибавирин инозинмонофосфат дегидрогеназаға тежегіш әсер ете отырып, азатиоприн метаболизміне ықпал етуі мүмкін, бұл 6-метилтиоинозинмонофосфат деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, ол азатиоприн қабылдайтын пациенттерде миелоуыттылықпен астасады. Азатиопринді пэгинтерферон альфа-2а және рибавиринмен бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Жекелеген жағдайларда, рибавиринді азатиопринмен бір мезгілде қолданудың пайдасы әлеуетті қаупінен жоғары болған кезде, миелоуыттылықтың белгілерін анықтау үшін қанға мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады, ол дамыған жағдайда біріктірілген емді тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз). III фазадағы базалық клиникалық зерттеулердегі фармакокинетикалық қосымша зерттеулерден алынған нәтижелер ВГВ бар пациенттерде ламивудин және Пегасис препараты арасында немесе СГВ бар пациенттерде Пегасис препараты мен рибавириннің арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесудің жоқ екенін көрсетті.

ВГВ емдеу үшін телбивудинді (тәулігіне 600 мг) аптасына бір рет 180 мкг дозадағы пегилденген интерферон альфа-2а біріктіріп тері астына қолдануды клиникалық зерттеу осы біріктірілімді қолданудың шеткері нейропатияның даму қаупінің жоғарылауымен астасатынын көрсетеді. Мұндай әсерінің механизмі белгісіз; осылайша, телбивудинді басқа интерферондармен (пегилденген немесе стандартты) біріктіріп қолдану да жоғары қауіп туғызуы мүмкін. Бұдан өзге, қазіргі уақытта телбивудин мен интерферон альфаны (пегилденген немесе стандартты) біріктіріп қолданудың тиімділігі анықталмаған. Сондықтан, Пегасис препаратын телбивудинмен бірге қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттер

Рибавириннің кейбір кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштерінің (КТНТ) (ламивудин және зидовудин немесе ставудин) жасушаішілік фосфорлануына әсерінің 12 апталық фармакокинетикалық зерттеуіне қатысқан АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар 47 пациентте дәрілік өзара әрекеттесудің айқын дәлелдері анықталған жоқ. Алайда, мәліметтердің ауытқушылығы жоғары болғандықтан, сенімді аралықтардың шектері барынша кең болды. КТНТ бір мезгілде қабылдау рибавириннің плазмадағы экспозициясына әсер етпейді.

Рибавирин мен диданозинді бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. Рибавиринді бір мезгілде қолданған кезде диданозиннің және оның белсенді метаболитінің (дидеоксиаденозин 5'-трифосфат) экспозициясы *in vitro* жоғарылайды; фатальді бауыр жеткіліксіздігінің дамуы, сондай-ақ шеткері невропатияның дамуы, панкреатит және симптоматикалық гиперлактатемия/лактатацидоз туралы хабарланды.

Зидовудинді АИТВ-инфекцияның кешенді емінде қолданғанда рибавиринді қабылдаудан туындаған анемияның ушыққаны туралы хабарланды, алайда осы құбылыстың дәл механизмін әлі де анықтау керек. Анемия дамуы қаупінің жоғарылығына байланысты, рибавирин мен зидовудинді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз). Егер біріктірілген антиретровирустық ем жүргізіліп жатса, әсіресе, анамнезінде зидовудинді қабылдаудан туындаған анемиясы бар пациенттерде, зидовудинді басқа препаратпен алмастыру мүмкіндігін қарастыру керек.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Пэгинтерферон альфа-2а жүкті әйелдерде қолдану туралы деректер жоқ немесе өте шектеулі. Жануарларға жүргізілген зерттеулер интерферон альфа-2а ұрпақ өрбітуге уытты екенін көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз), әйтсе де адам үшін әлеуетті қаупі анықталмаған. Пегасис

препараты жүктілік кезінде анасы үшін емнің әлеуетті пайдасы шарана үшін болуы мүмкін қаупінен жоғары болған жағдайда қолданылуы мүмкін.

Емшек емізу

Пэгинтерферон альфа-2а/оның метаболиттерінің адамның емшек сүтімен шығарылуы белгісіз. Емшек еметін нәрестелерде жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін болғандықтан, анасын емдеуді бастар алдында баланы емізуді тоқтату керек.

Фертильділік

Пэгинтерферон альфа-2а әйелдердегі фертильділікке ықпалы туралы деректер жоқ. Пэгинтерферон альфа-2а қабылдаған кезде ұрғашы маймылдарда етеккір оралымының ұзаруы байқалды (5.3 бөлімін қараңыз).

Рибавиринмен қолдану

Рибавиринді қабылдаған барлық жануарларда айқын тератогендік және/немесе эмбриоцидтік әсер байқалды. Рибавиринді жүкті әйелдерге қолдануға болмайды. Пегасис препаратын рибавиринмен біріктірілімде қабылдайтын пациент әйелдер және пациент ерлердің жұптастары жүктілікті болдырмау үшін сақтық шараларын сақтауы керек. Бала туу әлеуеті бар әйелдер емдеу кезінде және емді аяқтағаннан кейін 4 ай ішінде тиімді контрацепция әдістерін қолдануы керек. Пациент-ерлер және олардың жыныстық жұптастары емдеу кезінде және ем аяқталғаннан кейін 7 ай бойы контрацепцияның тиімді дәрілерін қолдануы керек (рибавиринді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Пегасис препараты көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз немесе орташа ықпалын тигізеді. Бас айналуы, сананың шатасуы, ұйқышылдық немесе қатты қажу дамыған кезде пациенттерге көлік құралдарын және механизмдерді басқарудан бас тартуды ұсыну керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Ересек пациенттердегі созылмалы В гепатиті

48 апталық емдеу және 24 апталық кейінгі бақылаудың клиникалық зерттеулерінде СВГ кезінде Пегасис препаратының қауіпсіздік бейіні ССГ кезіндегі қауіпсіздік бейініне ұқсас болды. Пегасис препаратымен монотерапия алған пациенттердегі гипертермияны қоспағанда, ССГ бар пациенттермен салыстырғанда СВГ бар пациенттерде тіркелген жағымсыз реакциялардың көпшілігінің даму жиілігі едәуір төмен болды (9-кестені қараңыз). Жағымсыз реакциялар ламивудин алған салыстыру тобындағы пациенттердің 53%-мен салыстырғанда Пегасис препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 88%-да байқалды, ал Пегасис препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 6%-ы және ламивудин қабылдаған пациенттердің 4%-ы зерттеу кезінде күрделі жағымсыз реакцияларды бастан кешірді.

Жағымсыз реакциялардың немесе зертханалық көрсеткіштердің ауытқуларының болуы пациенттердің 5%-да Пегасис препаратымен емдеудің тоқтатылуына әкелді, ал пациенттердің 1%-дан азы осы себептер бойынша ламивудинмен емдеуді тоқтатты. Емдеуді тоқтатқан бауыр циррозы бар пациенттердің үлесі әрбір емдеу тобының жалпы популяциядағы пациенттерінің үлесіне ұқсас болды.

Ересек пациенттердегі созылмалы С гепатиті

Пегасис препаратымен және альфа-2а интерферонымен емдеу кезінде ең көп таралған жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлық дәрежесі бірдей (9-кестені қараңыз). 180 мкг дозада Пегасис препаратымен емдеу кезінде жиі хабарланатын жағымсыз реакциялар негізінен жеңіл немесе орташа ауырлық дәрежесінде болды және дозаны түзетуді немесе емді тоқтатуды талап етпеді.

Бұрын емдеуге жауап бермеген пациенттердегі созылмалы С гепатиті

Жалпы, бұрын емдеуге жауап бермеген пациенттерде рибавиринмен біріктірілімдегі Пегасис препаратының қауіпсіздік бейіні бұрын ем алмаған пациенттерге ұқсас болды. Бұрын 48 немесе

72 апталық емдеу курсы ішінде пегилирленген интерферон альфа-2b/рибавиринмен емдеуге жауап бермеген пациенттердегі клиникалық зерттеулерде жағымсыз реакциялардың немесе зертханалық көрсеткіштердің ауытқуларының дамуына байланысты емдеу топтарында Пегасис және рибавирин препаратын 48 апта ішінде тоқтату жиілігі тиісінше 6% және 7%-ды, ал емдеу топтарында тиісінше 72 апта ішінде 12%-ды және 13%-ды құрады. Осыған ұқсас бауыр циррозы бар немесе циррозы ерте сатыдағы пациенттерде Пегасис және рибавирин препаратымен емдеуді тоқтату жиілігі 48 апта ішінде ем алған пациенттермен (6% және 6%) салыстырғанда 72 апта ішінде ем қабылдаған пациенттерде (13% және 15%) жоғары болды. Гематологиялық уыттылықтың дамуына байланысты бұрын пегилирленген интерферон альфа-2b/рибавиринмен емдеуге жауап бермеген пациенттер осы зерттеуге қатысудан шығарылды. Басқа клиникалық зерттеуде бұрын емге жауап бермеген, тромбоциттердің бастапқы деңгейі 50000 жасуша/мм³ болатын айқын фиброзы немесе бауыр циррозы (Исхак шкаласы бойынша 3-тен 6 баллға дейінгі) бар пациенттер 48 апта бойы ем алды. Зерттеудің алғашқы 20 аптасы ішінде байқалатын гематологиялық көрсеткіштер тарапынан ауытқулар анемияны (пациенттердің 26%-да гемоглобин <100 г/л), нейтропенияны (пациенттердің 30%-да НАС <750 жасуша/мм³) және тромбоцитопенияны (пациенттердің 13%-да <50000 жасуша/мм³) қамтыды (4.4 бөлімді қараңыз).

АИТВ-ССГ ко-инфекциясы

АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар пациенттерде монотерапияда немесе рибавиринмен біріктірілімде Пегасис препараты үшін жағымсыз реакциялар бейіндері СВГ моно-инфекциясы бар пациенттердегі осындай бейіндерге ұқсас болды. Пегасис препаратын рибавиринмен біріктіріп қабылдаған АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар пациенттерде $\geq 1\%$ - $\leq 2\%$ -да басқа жағымсыз реакциялар байқалған: гиперлактацидемия/лактоатацидоз, тұмау, пневмония, эмоциялық құбылмалылық, апатия, құлақ шыңылдауы, тамақ және көмекей ауыруы, хейлит, жүре пайда болған липодистрофия және хроматурия.

Пегасис препаратымен терапия емдеудің алғашқы 4 аптасында олардың пайыздық арақатынасын өзгертпей CD4+ лимфоциттердің абсолюттік санының төмендеуімен астасқан. CD4+ лимфоциттердің саны дозаны төмендеткен кезде немесе емді тоқтатқаннан кейін бастапқы деңгейге оралды. Пегасис препаратын қолдану емдеу кезінде немесе одан кейінгі бақылау кезеңінде АИТВ вирустық жүктемесінің көрсеткішіне теріс әсер еткен жоқ. CD4+ лимфоциттер <200 жасуша/мкл деңгейі бар пациенттерде ем қауіпсіздігі туралы деректер шектеулі.

Жағымсыз реакциялар кестесі түріндегі түйіндеме

9-кестеде СВГ немесе ССГ бар ересек пациенттерде Пегасис препаратымен монотерапия кезінде, сондай-ақ ССГ бар пациенттерде Пегасис/Рибавирин препаратымен біріктірілген ем кезінде хабарланған жағымсыз реакциялар жинақталған. Клиникалық зерттеулерде хабарланған жағымсыз реакциялар жиілік санаттары бойынша мынадай түрде топтастырылған: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $<1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $<1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $<1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($<1/10000$). Тіркеуден кейінгі кезеңде өздігінен болған есептерден жағымсыз реакциялардың даму жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Жиіліктің әрбір санаты үшін жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен ұсынылған.

Кесте 9. Пегасис СВГ немесе ССГ препаратымен монотерапия кезінде немесе клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі кезеңде ССГ бар пациенттерде рибавиринмен біріктірілімде хабарланған жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класы	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек	Жиілігі белгісіз
-----------------------	---------	-----	----------	-------	-----------	------------------

Инфекциялар және инвазиялар		Бронхит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы, ауыз қуысының кандидозы, қарапайым герпес, зеңдік, вирустық және бактериялық инфекциялар	Пневмония, тері инфекциялары	Эндокардит, сыртқы отит		Сепсис
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (киста мен полиптерді қоса)			Бауырдағы жаңа түзілімдер			
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		Тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия		Панцитопения	Апластикалық анемия	Шынайы эритроцитарлық аплазия
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			Саркоидоз, тиреоидит	Анафилаксия, жүйелі қызыл жегі, ревматоидты артрит	Идиопатиялық немесе тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура	Бауыр және бүйрек трансплантаттарының ажырап қабылданбауы, Фогта-Коянага-Харад синдромы
Эндокриндік бұзылулар		Гипотиреоз, гипертиреоз	Диабет	Диабеттік кетоацидоз		
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Анорексия		Дегидратация			

Психика бұзылулары	Депрессия*, мазасыздық, ұйқысыздық*	Агрессивтілік, көңіл-күйдің өзгеруі, эмоционалды бұзылулар, күйгелектік, либидоның төмендеуі	Суицидтік ойлар, елестеулер	Суицид, психика бұзылыстары		Мания, биполярлық бұзылыстар, гомицидтік идеялар
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы, бас айналуы*, ұмытшақтық	Синкопе жай-күйі, бас сақинасы, жадының бұзылуы, әлсіздік, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, дәм сезуінің бұзылуы, түнгі шымшытырықтар, ұйқышылдық	Шеткері невропатия	Кома, құрысулар, бет жүйкесінің невриті		Церебральді ішемия
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Көрудің бұзылуы, көз алмасының ауыруы, көздің қабыну аурулары, ксерофтальмия	Торқабыққа қан құйылуы	Көру жүйкесінің невропатиясы, көру жүйкесі дискісінің ісінуі, торқабық тамырларының зақымдануы, ретинопатия, мөлдір қабықтың ойық жарасы	Көрмей қалу	Торқабықтың сірнелі қабыршақтанып ажырауы, көру жүйкесінің невриті
Есту мүшесі және лабиринт бұзылулары		Вертиго, құлақтың ауырсынуы	Естімей қалу			

Жүрек тарапынан бұзылулар		Тахикардия, шеткері ісінулер, жиілеген жүрек қағуы		Миокард инфарктісі, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, кардиомиопатия, стенокардия, аритмия, жүрекше фибрилляциясы, перикардит, суправентрикулярлы тахикардия		
Қан тамырлары тарапынан бұзылулар		Ысынулар	Артериялық гипертензия	Миға қан құйылуы, васкулит		Шеткері ишемия
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Ентігу, жөтел	Дене жүктемесіндегі ентігу, мұрыннан қан кету, назофарингит, қойнаулар ісінуі, мұрын бітелуі, ринит, тамақтың ауырсынуы	Ысқырып дем алу	Интерстициальді пневмонит (өліммен аяқталуды қоса), өкпе артериясының эмболиясы		Өкпенің артериялық гипертензиясы [§]
Асқазан-ішек бұзылулары	Диарея*, жүрек айнуы*, іштің ауырсынуы*	Құсу, диспепсия, дисфагия, ауыз қуысы шырышының жаралануы, қызыл иек қанауы, глоссит, стоматит, метеоризм, ауыз құрғауы	Асқазан ішектен қан кету	Пептитдік ойық жара, панкреатит		Ишемиялық колит, тілдің пигментациясы

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Бауыр функциясы бұзылуы	Бауыр жеткіліксіздігі, холангит, бауырдың майлы дистрофиясы		
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция, дерматит, қышыну, тері құрғауы	Псориаз, есекжем, экзема, бөртпе, қатты терлеу, тері реакциялары, фото-сенсбилизация реакциялары, түнгі тершендік			Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз ангионеврозды ісіну, мультиформалы эритема	
Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Миалгия, артралгия	Арқадағы ауырсыну, артрит, бұлшықет әлсіздігі, сүйек ауыруы, мойын ауыруы, сүйек бұлшықет ауырсынуы, бұлшықет құрысуы		Миозит		Рабдомиолиз
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар				Бүйрек жеткіліксіздігі		
Репродукциялық жүйе мен сүт безі тарапынан бұзылулар		Импотенция				

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар	Гипертермия, қалтырау*, ауырсыну*, астения, қатты қажу, инъекция енгізу орнындағы реакциялар*, сезімталдық*	Кеуде қуысының ауырсынуы, тұмауға ұқсас синдром, дімкәстік, мәңгіру, ысынулар, шөлдеу				
Зертханалық және құрал-аспаптық деректер		Салмақ азаюы				
Жарақат, уыттану және емшара асқынулары				Артық дозалану		

* Осы жағымсыз реакциялар Пегасис препаратымен монотерапия алған, СГВ бар пациенттерде жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін) кездескен.

§ Интерферондарға тән жағымсыз реакциялар, төменде «Өкпе артериялық гипертензиясы» бөлімін қараңыз»

Жекелеген жағымсыз дәрілік реакциялардың сипаттамасы

Өкпе артериялық гипертензиясы

Интерферон альфа препараттарын қабылдау аясында өкпе артериялық гипертензиясының (ӨАГ) даму жағдайлары, атап айтқанда ӨАГ даму қаупі бар пациенттерде (порталдық гипертензия, АИТВ-инфекциясы, цирроз сияқты) хабарланды. Хабарламалар әртүрлі уақытта, әдетте интерферон альфа емі басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін келді.

Зертханалық көрсеткіштер

Пегасис препаратымен емдеу зертханалық көрсеткіштердің мынадай өзгерістерімен астасқан: АЛТ белсенділігінің жоғарылауы, гипербилирубинемия, электролиттік бұзылулар (гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), гипер- және гипогликемия, гипертриглицеридемия (4.4 бөлімді қараңыз). Пегасис препаратымен монотерапия кезінде және рибавиринмен біріктірілген ем кезінде пациенттердің 2%-на дейін АЛТ белсенділігінің жоғарылауы байқалды, бұл дозаны түзету немесе емдеуді тоқтату қажеттілігіне әкелді.

Пегасис препаратымен ем гематологиялық көрсеткіштердің төмендеуімен (лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения және гемоглобиннің төмендеуі) байланысты болды, олар, әдетте, дозаны өзгерту кезінде қалыпқа келді және емді тоқтатқаннан соң 4-8 аптадан кейін бастапқы деңгейге оралды (4.2 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

48 апта ішінде 180 мкг дозада Пегасис препаратын алған пациенттердің 24%-да (216/887) ауырлығы орташа дәрежедегі нейтропения (НАС: $0.749 \pm 0.5 \times 10^9/\text{л}$), ал 48 апта ішінде 1000-1200 мг дозада рибавирин алған пациенттердің 5%-да (41/887) ауыр нейтропения (НАС: $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$) байқалды.

Интерферонға антиденелер

Пегасис препаратын қабылдаған пациенттердің 1-5%-да интерферонға бейтараптандыратын антиденелердің түзілуі байқалды. Басқа интерферондармен емдеген кездегідей, интерферонға бейтараптандыратын антиденелер СВГ кезінде жиі байқалды. Алайда антиденелердің пайда

болуы мен емдеу тиімділігі арасындағы байланыс анықталған жоқ.

Қалқанша безінің функциясы

Пегасис препаратымен емдеу медициналық араласуды қажет ететін қалқанша без функциясының зертханалық көрсеткіштерінің клиникалық маңызды өзгерістерімен астасқан (4.4 бөлімді қараңыз). Пегасис/рибавирин препаратын және басқа интерферондарды қабылдаған пациенттерде осы өзгерістердің даму жиілігі (4.9%) бірдей болды.

АИТВ-ССГ ко-инфекциясы кезіндегі зертханалық көрсеткіштер

АИТВ-СВГ ко-инфекциясы бар пациенттерде гематологиялық уыттылық (нейтропения, тромбоцитопения және анемия) құбылыстары жиі кездесетініне қарамастан, олардың көпшілігі дозаны өзгерту және өсу факторларын пайдалану арқылы түзетіледі; емді мерзімінен бұрын тоқтату сирек талап етіледі. Нейтрофилдердің абсолюттік санының 500 жасушадан/мм³ төмен азаюы тиісінше Пегасис препаратымен монотерапия және Пегасис/рибавиринмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттердің 13%-да және 11%-да байқалды. Пегасис препаратымен монотерапия кезінде пациенттердің 10%-да және аралас ем кезінде пациенттердің 8%-да тромбоциттер деңгейінің 50000 жасушадан/мм³ төмен азаюы байқалды. Пегасис препаратымен монотерапия алған пациенттердің 7%-да және Пегасис/рибавирин препаратын қабылдаған пациенттердің 14%-да анемия тіркелген (гемоглобин <100 г/л).

Балалар

Созылмалы В гепатиті

48 апта бойы Пегасис препаратын алған 3 жастан 17 жасқа дейінгі 111 пациенттің қатысуымен клиникалық зерттеуде (YV25718) препараттың қауіпсіздік бейінін СВГ бар ересек пациенттерде және ССГ бар балалар жасындағы пациенттерде осындаймен салыстыруға болады. YV25718 зерттеуінде емдеудің 48-ші аптасында жасы мен салмағының бастапқы мәнінен орташа ауытқулар жасының Z-баллы бойынша Пегасис препаратын алған пациенттерде -0.07 және -0.21 (тиісінше n = 108 және n = 106) құрады, ем алмаған пациенттерде -0.01 және -0.08 (n = 47) болды. Пегасис препаратымен емдеудің 48-ші аптасында бой өсуі немесе салмақ перцентилінің нормативтік өсу қисықтарында 15 перцентилден астам төмендеуі өсу бойынша пациенттердің 6%-да және салмақ бойынша пациенттердің 11%-да байқалды, ал Пегасис препаратын алмаған топта бұл көрсеткіштер өсу бойынша пациенттердің 2%-да және салмақ бойынша пациенттердің 9%-да байқалды. Аталған пациенттерде емдеу аяқталғаннан кейін ұзақ мерзімді кейінгі бақылау туралы ақпарат жоқ (4.4 бөлімді қараңыз).

Созылмалы С гепатиті

Монотерапияда немесе рибавиринмен біріктірілімде Пегасис препаратын алған 5 жастан 17 жасқа дейінгі 114 пациенттің қатысуымен клиникалық зерттеуде (5.1 бөлімді қараңыз) дозаны түзету пациенттердің шамамен үштен бірінде, көбінесе нейтропения мен анемияның дамуына байланысты қажет болды. Жалпы, балаларда байқалған қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі бейінге ұқсас болды. Педиатриялық зерттеуде ұзақтығы 48 аптаға дейін Пегасис/рибавирин препаратымен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде ең көп таралған жағымсыз реакциялар тұмауға ұқсас синдром (91%), бас ауруы (64%), АІЖ тарапынан бұзылулар (56%) және инъекция енгізілген жердегі реакциялар (45%) болып табылды. Осы емдеу тобында тіркелген жағымсыз реакциялардың толық тізбесі (n=55) 10-кестеде келтірілген. 48 апта ішінде Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген ем қабылдаған жеті пациент жағымсыз құбылыстарға (депрессия, психика тарапынан ауытқулар, өтпелі соқырлық, торқабықтан бөлінулер, гипергликемия, 1 типті қант диабеті, анемия) байланысты емдеуді тоқтатты. Зерттеуде хабарланған жағымсыз реакциялардың көпшілігінде жеңіл немесе орташа ауырлық дәрежесі болды. Пегасис/Рибавирин препаратымен біріктірілген ем тобындағы 2 пациентте ауыр жағымсыз реакциялардың (гипергликемия және холецистэктомия) дамуы туралы хабарланды.

Педиатриялық пациенттерде өсудің тежелуі байқалды (4.4 бөлімді қараңыз). Пегасис препаратын рибавиринмен біріктіріп қабылдаған педиатриялық пациенттерде 48 апта емнен кейін дене салмағы өсуінің баяулауы және бастапқы мәндермен салыстырғанда өсудің тежелуі байқалды. Стандартты популяцияда ем кезінде «салмақ-жас» және «су-жас» перцентилінің

арақатынасы төмендеді. Емдеу аяқталғаннан кейін кейінгі бақылаудың 2 жылдық кезеңінің соңына қарай пациенттердің көпшілігінде дене салмағы мен бойының перцентилдері бастапқы нормативтік деңгейге оралды (емдеу алдында дене салмағының орташа перцентилі 64%-ды және емдеу аяқталғаннан кейін 2 жылдан кейін 60%-ды құрады; емдеу алдында өсудің орташа перцентилі 54%-ды және емдеу аяқталғаннан кейін 2 жылдан кейін 56%-ды құрады). Емдеу соңында пациенттердің 43%-да дене салмағы перцентилінің 15 перцентилге және одан да көп төмендеуі байқалды және пациенттердің 25%-да (13/53) өсу перцентилінің 15 перцентилге және одан да көп төмендеуі орын алды. Емдеу аяқталғаннан кейін 2 жылдан кейін бастапқы мәндермен салыстырғанда дене салмағы перцентилінің 15 перцентилге және одан да көп төмендеуі пациенттердің 16%-да (6/38), ал өсу перцентилінің 15 перцентилге және одан да көп төмендеуі пациенттердің 11%-да (4/38) байқалды.

Бастапқы зерттеуде емдеу курсы аяқтаған субъектілердің 55% (21/38) емдеу аяқталғаннан кейін ұзақтығы 6 жылға дейінгі ұзақ мерзімді кейінгі бақылау бағдарламасына енгізілді. Зерттеу ем аяқталғаннан кейін 2 жылдан соң байқалған өсу көрсеткіштерінің қалпына келуі емдеу аяқталғаннан кейін 6 жылдан кейін де сақталғанын көрсетті.

Емдеу аяқталғаннан кейін 2 жылдан кейін өсу перцентилі бастапқы мәнге қатысты 15 перцентилден астам төмендеген бірнеше субъектілерде 6 жылдан кейін бастапқы мәндермен салыстырылатын перцентильдерге оралу байқалды немесе жүргізілген емен байланысты емес себеп-салдарлық фактор анықталды. Қолда бар деректер Пегасис препаратымен емге байланысты өсудің іркілісі әрдайым қайтымды болып табылады деп растау үшін жеткіліксіз

Кесте 10. NV17424 зерттеуінде Пегасис/рибавиринмен біріктірілген ем қабылдаған, СГВ жұқтырған педиатриялық пациенттерде тіркелген жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класы	Өте жиі	Жиі
Инфекциялар және инвазиялар		Инфекциялық мононуклеоз, стрептококкты фарингит, тұмау, вирустық гастроэнтерит, кандидоз, гастроэнтерит, тістің абсцесі, теріскен, несеп-жыныс жолдары инфекциялары, назофарингит
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		Анемия
Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар	Тәбеттің төмендеуі	Гипергликемия, 1-ші типті қант диабеті
Психика бұзылулары	Ұйқысыздық	Депрессия, мазасыздық, елестеулер, мінез-құлықтың бұзылуы, агрессивтілік, ызалану, зейін қою тапшылығы синдромы және аса белсенділік
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы	Бас айналуы, зейін қоюдың бұзылуы, бас сақинасы
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Өтпелі соқырлық, торқабық экссудаттары, көру қабілетінің бұзылуы, көздің шырышты қабығының тітіркенуі, ауырсыну, көздің қышуы
Есту мүшесі және лабиринт тарапынан бұзылулар		Құлақ ауыруы

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		Ентігу, мұрыннан қан кету
Асқазан-ішек жолы бұзылулары	Ас қорыту бұзылуы	Іштің жоғарғы бөлігі ауырсынуы, стоматит, жүрек айну, ойық жаралы стоматит, ауыз қуысы шырышты қабығының бұзылуы
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Бөртпе, қышыну, алопеция	Бет ісінуі, дәрі-дәрмектік бөртпе
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Сүйек-бұлшықет ауырсынуы	Арқаның ауырсынуы, аяқ-қол ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		Дизурия, несеп ұстай алмау, несеп шығару жолдары функциясы бұзылуы
Репродуктивтік жүйе мен сүт бездері тарапынан бұзылулар		Қынаптық бөлінділер
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	Тұмауға ұқсас ауру, инъекция енгізілген жердегі реакция, ашушандық, қатты шаршағыштық	Гипертермия, инъекция енгізу орнындағы гематома, ауырсыну
Зертханалық және құралдармен тексеру деректері		Психиатриялық тексерудегі ауытқулар
Хирургиялық және медициналық емшаралар		Тіс экстракциясы, холецистэктомия
Әлеуметтік жағдайлар		Оқып-түсіну проблемасы

Зертханалық көрсеткіштер

Гемоглобин деңгейінің, тромбоциттер нейтрофилдерінің немесе АЛТ белсенділігінің төмендеуі препарат дозасын азайтуды немесе емнің толық тоқтатылуын талап етуі мүмкін (4.2 бөлімді қараңыз). Көптеген жағдайларда клиникалық зерттеулер барысында байқалған зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары емді тоқтатқаннан кейін көп ұзамай бастапқы мәндерге қайта оралды.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Препаратты қатарынан екі күн бойы (апталық аралықты сақтамай) және бір апта бойы күн сайын енгізу кезінде (яғни аптасына 1260 мкг) артық дозалану жағдайлары туралы хабарланды. Пациенттерде ерекше, елеулі немесе емдеуге әсер ететін жағымсыз құбылыстар байқалмаған. Бүйрек-жасушалық обыр мен созылмалы миелолейкоздың клиникалық зерттеулерінде 540 және 630 мкг дейінгі препараттың апта сайынғы дозалары тиісінше енгізілді. Осы дозаларда одан әрі қолдануды шектейтін уыттылық белгілері қатты шаршау, бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, нейтропения және әдеттегі интерферондармен емдеуге тән тромбоцитопения болды.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуностимуляторлар. Интерферондар. Пэгинтерферон альфа-2а. АТХ коды: L03AB11

Әсер ету механизмі

Пегасис препараты альфа-2а интерфероны молекуласымен ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоль) молекуласын конъюгациялау жолымен қалыптасатын пегилірленген альфа-2а интерфероны болып табылады. Пегасис препаратының *in vitro* альфа-2а интерферонына тән вирусқа қарсы және антипролиферативті белсенділігі бар.

Интерферон альфа-2А бір моль полимерді бір моль протеинмен орын басу дәрежесімен бис-[монометоксиполиэтиленгликольмен] конъюгацияланған. Орташа молекулалық массасы шамамен 60 кДа құрайды, оның 20 кДа молекуланың ақуыз бөлігін құрайды.

Фармакодинамикалық әсерлері

ССГ бар пациенттерде 180 мкг дозада Пегасис препаратымен емге жауап бергенде СГВ вирусының РНҚ деңгейінің төмендеуі 2 фазада жүреді. Бірінші фаза препараттың бірінші инъекциясынан соң 24-36 сағаттан кейін байқалады, екінші фаза тұрақты вирусологиялық жауабы бар пациенттерде келесі 4-16 апта ішінде басталады. Рибавирин рибавиринмен және пегилірленген альфа-2а интерферонымен немесе интерферон альфа-мен біріктірілген ем алатын пациенттерде алғашқы 4-6 апта ішінде вирус кинетикасына елеулі әсер етпейді.

Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік

Созылмалы В гепатиті

Жауаптың болжамдылығы

НВeAg оң және теріс пациенттердің қатысуымен Пегасис препаратын 9 клиникалық зерттеу (n=1423) нәтижелерінің мета-талдауы емдеудің 12-ші аптасында НВsAg және ВГВ ДНҚ деңгейлері белгілі бір генотиптерде 24-ші аптада емдеудің соңғы нәтижесін болжауға мүмкіндік беретінін көрсетті. Бұл биомаркерлердің операциялық сипаттамалары 11-кестеде келтірілген. Барлық жұмыс сипаттамаларын (теріс болжамдық мәні [ТБМ], сезімталдық, ерекшелік) және практикалық сипаттамаларды (қарапайымдылық, ыңғайлылық) оңтайландыру үшін бір биомаркерді бөлу арқылы бірізділендіру мүмкін емес. Емдеуді мерзімінен бұрын тоқтату туралы мәселені қарауды нақты клиникалық жағдай мәнмәтінінде бағалау керек.

ВВГ вирусының В және С генотипі бар НВeAg-оң пациенттерде емдеу басталғаннан кейінгі 12 аптада НВsAg >20000 ХБ/мл немесе ВВГ >8 log₁₀ ХБ /мл вирусының ДНҚ деңгейі емдеуден кейінгі 24 аптада (ТБМ >90%) НВeAg және ВВГ <2000 ХБ /мл вирусының ДНҚ сероконверсиясына қол жетпеу ықтималдығының жоғары болуымен байланысты. ВВГ вирусының А және D генотипі бар пациенттердің қосалқы тобының көлемі талдау жүргізу үшін жеткіліксіз болды.

ВВГ вирусының D генотипі бар НВeAg-теріс пациенттерде емдеу басталғаннан кейінгі 12 аптада НВsAg >20000 ХБ/мл немесе ВВГ >6.5 log₁₀ ХБ/мл вирусының ДНҚ деңгейі ВВГ <2000 ХБ/мл вирусының ДНҚ деңгейіне қол жеткізбеу және емдеуден кейінгі 24-аптада АЛТ қалыпқа

келу ықтималдығының жоғары болуымен байланысты. ВВГ вирусының А генотипі бар пациенттердің кіші тобының мөлшері талдау жүргізу үшін жеткіліксіз болды. ВВГ вирусының В немесе С генотипі бар НВeAg-теріс пациенттерде биомаркер қолайлы реактивтілікпен сәйкестендірілмейді.

Пегасис препаратымен емдеудің соңғы нәтижесін болжайтын терапияның басқа жарияланған биомаркерлері қарастырылуы мүмкін.

Кесте 11. Вирустың генотипіне сәйкес НВeAg-оң және НВeAg-теріс СВГ бар пациенттерде емнің 12-ші аптасындағы жеке биомаркерлердің белсенділігі

Генотипі	Дәлдігі (ХБ/мл)	ТБМ	Сезімталдығы	Ерекшелігі
НВeAg-оң^(а)				
В	HBsAg >20000	0.93	0.96	0.23
	ДНҚ ВГВ >8 log ₁₀	0.90	0.94	0.26
С	HBsAg >20000	0.96	0.97	0.22
	ДНҚ ВГВ >8 log ₁₀	0.98	0.98	0.19
НВeAg-теріс^(а)				
D	HBsAg >20000	0.91	0.94	0.16
	ДНҚ ВГВ >6.5 log ₁₀	1.00	1.00	0.11

ТБМ - теріс болжамдық мәні; сезімталдық = зерттеуге қатысуды тоқтату ережесін қанағаттандырмайтын, емдеуге жауап берген барлық пациенттердің %; ерекшелігі = зерттеуге қатысуды тоқтату ережесін қанағаттандыратын емдеуге жауап бермеген барлық пациенттердің %

(а) НВeAg-оң пациенттермен емге жауап НВeAg сероконверсиясы ретінде анықталды (НВeAg болмауы және анти-НВe болуы ретінде анықталады) + ВГВ <2000 ХБ/мл ДНҚ емдеу аяқталғаннан кейін 6 айдан соң және НВeAg -теріс пациенттерде емге жауап ДНҚ ВГВ <2000 ХБ/мл + емдеу аяқталғаннан кейін 6 айдан кейін АЛТ белсенділігін қалыпқа келтіру ретінде анықталды.

Барлық клиникалық зерттеулерге созылмалы гепатитті растайтын ВВГ ДНҚ деңгейі, АЛТ деңгейінің жоғарылауы және бауыр биопсиясының нәтижелері бойынша анықталған белсенді вирустық репликация кезеңінде СВГ бар пациенттер кірді. WV16240 зерттеуіне НВeAg-ға НВeAg-оң нәтижесі бар пациенттер енгізілді, ал WV16241 зерттеуіне НВeAg-ға теріс нәтижесі бар және анти-НВe оң нәтижесі бар пациенттер енгізілді. Екі зерттеуде де емнің ұзақтығы 48 аптаны құрады, одан кейін препаратты қабылдаумен қатар жүрмеген 24 апта кейінгі бақылау жүргізілді. Екі зерттеуде де Пегасис плюс плацебо препаратын Пегасис плюс ламивудин препараты режимімен және ламивудин монотерапиясымен салыстырды. Осы клиникалық зерттеулерге АИТВ- ВГВ ко-инфекциясы бар пациенттер енгізілмеген. 12-кестеде екі зерттеуде кейінгі бақылау кезеңінің соңында байқалған жауаптар жиілігі туралы деректер келтірілген. WV16240 зерттеуінде тиімділіктің бастапқы соңғы нүктелері НВeAg-сероконверсия және ВГВ ДНҚ деңгейі 10⁵ копий/мл төмен болды. WV16241 зерттеуінде тиімділіктің бастапқы соңғы нүктелері АЛТ белсенділігін қалыпқа келтіру және ВГВ ДНҚ деңгейі 2×10⁴ копий/мл төмен болды. ВГВ ДНҚ деңгейін COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (анықтау шегі 200 копий/мл) тест жүйесі көмегімен өлшеген. Жалпы алғанда 1351 (21%) пациенттің 283-де айқын фиброз немесе цирроз, 1351 (6%) пациенттің 85-інде-бауыр циррозы болған.

2 кесте. СВГ бар пациенттердегі серологиялық, вирусологиялық және биохимиялық жауаптар

	НВeAg-оң WV16240 зерттеуі	НВeAg-теріс/анти-НВe-оң WV16241 зерттеуі
--	--------------------------------------	---

Жауап параметрі	Пегасис 180 мкг + Плацебо (N=271)	Пегасис 180 мкг + Ламивудин 100 мкг (N=271)	Ламивудин 100 мкг (N=272)	Пегасис 180 мкг + Плацебо (N=177)	Пегасис 180 мкг + Ламивудин 100 мкг (N=179)	Ламивудин 100 мкг (N=181)
HBeAg сероконверсиясы	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
ДНҚ ВГВ* жауабы	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
АЛТ қалыпқа келуі	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HBsAg сероконверсиясы	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* HBeAg-оң гепатиті бар пациенттер үшін: ВГВ ДНҚ <10⁵ копий/мл

HBeAg-теріс / анти-HBe-оң гепатиті бар пациенттер үшін: ВГВ ДНҚ <2×10⁴ копий/мл

р-мәні (ламивудинге қатысты) ≤0.01 (Кохран-Мантель-Гензельдің стратификацияланған критерийі)

N/A-қолдануға болмайды

Гистологиялық жауап әр зерттеудің барлық үш емдеу тобында ұқсас болды, алайда ем аяқталғаннан кейін 24 аптадан соң тұрақты жауап алған пациенттерде гистологиялық көрсеткіштердің жақсару ықтималдығы едәуір жоғары болды. III фазаны зерттеуге қатысуды аяқтаған барлық пациенттер WV16866 ұзақ мерзімді проспектілі зерттеуге қосу критерийлеріне сәйкес келді. WV16240 зерттеуіне қатысқан, онда олар Пегасис препаратымен монотерапия алған, кейіннен проспектілі зерттеуге енгізілген пациенттерде емдеу аяқталғаннан кейін 12 айдан кейін тұрақты HBeAg-сероконверсия жиілігі 48%-ды (73/153) құрады. WV16241 зерттеуінде Пегасис препаратымен монотерапия алған пациенттерде ВВГ ДНҚ жауабының жиілігі және емдеу аяқталғаннан кейін 12 айдан соң АЛТ белсенділігінің қалыпқа келуі тиісінше 42% (41/97) және 59% (58/99) құрады.

Созылмалы С гепатиті

Клиникалық жауаптың болжамдылығы

4.2 бөлімді, 2-кестені қараңыз.

Монотерапияда "доза-әсер" тәуелділігі

90 мкг дозамен тікелей салыстырғанда 80 мкг дозасы циррозы бар пациенттерде жоғары тұрақты вирусологиялық жауаппен астасқан, ал циррозы жоқ пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде 135 мкг және 180 мкг дозаларын пайдалану кезінде өте ұқсас нәтижелер алынған.

Бұрын ем алмаған ересек пациенттердің қатысуымен растайтын клиникалық зерттеулер

Барлық клиникалық зерттеулерге ССГ бар, бұрын интерферондармен ем алмаған, СГВ вирусының РНҚ анықталатын деңгейлері расталған, АЛТ белсенділігі жоғары (NR16071 зерттеуді қоспағанда) және созылмалы гепатиттің болуын көрсететін бауыр биопсиясының нәтижелері расталған пациенттер енгізілді. NV15495 зерттеуіне гистологиялық расталған циррозбен ауыратын пациенттер (шамамен 80%) және ерте цирроз белгілері бар пациенттер (шамамен 20%) қатысты. NR15961 зерттеуіне АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттер ғана қатысты (21-кестені қараңыз). Бұл пациенттерде тұрақты АИТВ инфекциясы болды, ал CD4+ Т лимфоциттерінің орташа саны 500-ге жуық жасуша/мкл құрады.

СГВ моно-инфекциясы және АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттердің қатысуымен емдеу режимдері, емдеу ұзақтығы және зерттеу нәтижелері туралы деректер тиісінше 13, 14,

15 және 21-кестелерде ұсынылған. Вирусологиялық жауап COBAS AMPLICOR™ HCV Test жүйесінің көмегімен өлшеу кезінде анықталмайтын СГВ вирусының РНҚ деңгейі ретінде анықталды, 2.0 нұсқасы (анықтау шегі 100 копия/мл, бұл 50 Халықаралық бірлікке (ХБ)/мл-ге тең), ал төзімді вирусологиялық жауап ем аяқталғаннан кейін шамамен 6 айдан кейін алынған қан үлгісін талдаудың теріс нәтижесі ретінде анықталды.

13 кесте. СГВ бар пациенттердегі вирусологиялық жауап

	Пегасис препараты монотерапияда				Біріктірілген емдегі Пегасис препараты		
	Циррозы бар және циррозы жоқ пациенттер		Циррозы бар пациенттер		Циррозы бар және циррозы жоқ пациенттер		
	Зерттеу NV15496 + NV15497 + NV15801		Зерттеу NV15495		Зерттеу NV15942	Зерттеу NV15801	
	Пегасис 180 мкг (N=701) 48 апта	Интерферон альфа-2a 6 МХБ/3 МХБ және 3 МХБ (N=478) 48 апта	Пегасис 180 мкг (N=87) 48 апта	Интерферон альфа-2a 3 МХБ (N=88) 48 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг (N=436) 48 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг (N=453) 48 апта	Интерферон альфа-2b 3 МІУ + Рибавирин 1000/1200 мг (N=444) 48 апта
Ем соңындағы жауап	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Жалпы төзімді жауап	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% СА айырмасы үшін: 11% - 33%, р-мәні (Кохран-Мантел-Гензель стратификацияланған критерийі) =0.001

** 95% СА айырмасы үшін: 3% - 16%, р- мәні (Кохран-Мантел-Гензель стратификацияланған критерийі) =0.003

14 және 15-кестелерде, тиісінше, Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген ем қабылдаған, СГВ моно-инфекциясы бар пациенттердегі вирусологиялық жауаптар туралы деректер, емдеу алдындағы вирустың генотипіне және вирустық жүктемеге байланысты, сондай-ақ емдеу алдындағы генотипке, вирустық жүктемеге және 4-ші аптада жылдам вирусологиялық жауап алуға байланысты ұсынылған. NV15942 зерттеу нәтижелері ем режимін таңдау емдеудің 4-ші аптасында байқалатын вирустың генотипіне, бастапқы вирустық жүктемеге және вирусологиялық жауапқа негізделуі тиіс деген ұсыныстарға ұтымды негіздеме береді (1, 14 және 15-кестелерді қараңыз).

Жалпы цирроздың болуы/болмауы емдеу режимдері арасындағы айырмашылықтарға әсер етпеді, сондықтан 1, 2 және 3 генотиптері бар пациенттерді емдеу бойынша ұсыныстар осы бастапқы сипаттамаға байланысты емес.

14 кесте. СГВ бар пациенттерде Пегасис және Рибавирин препаратымен біріктірілген емнен кейін генотип пен вирустық жүктемені (емдеу басталғанға дейін) ескере отырып, тұрақты вирусологиялық жауап

	Зерттеу NV15942				Зерттеу NV15801	
	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг	Интерферон альфа-2b 3 ММЕ + Рибавирин 1000/1200 мг
	24 апта	24 апта	48 апта	48 апта	48 апта	48 апта
Генотип 1	29%	42%	41%	52%	45%	36%
Төмен вирустық жүктеме	(29/101)	(49/118)*	(102/250)*	(142/271)*	(134/298)	(103/285)
Жоғары вирустық жүктеме	41%	52%	55%	65%	53%	44%
	(21/51)	(37/71)	(33/60)	(55/85)	(61/115)	(41/94)
	16%	26%	36%	47%	40%	33%
	(8/50)	(12/47)	(69/190)	(87/186)	(73/182)	(62/189)
Генотип 2/3	84%	81%	79%	80%	71%	61%
Төмен вирустық жүктеме	(81/96)	(117/144)	(78/99)	(123/153)	(100/140)	(88/145)
Жоғары вирустық жүктеме	85%	83%	88%	77%	76%	65%
	(29/34)	(39/47)	(29/33)	(37/48)	(28/37)	(34/52)
	84%	80%	74%	82%	70%	58%
	(52/62)	(78/97)	(49/66)	(86/105)	(72/103)	(54/93)
Генотип 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Төмен вирустық жүктеме = ≤ 800000 ХБ/мл; жоғары вирустық жүктеме = > 800000 ХБ/мл

*Пегасис сызбасы 180 мкг + рибавирин 1000/1200 мг, 48 апта Пегасис сызбасымен салыстырғанда 180 мкг + рибавирин 800 мг, 48 апта: Мүмкіндік арақатынасы (95% СА) = 1.52 (1.07-2.17), р-мәні (Кохран-Мантель-Гансельдің стратификацияланған критерийі) = 0.020

* Пегасис сызбасы 180 мкг + рибавирин 1000/1200 мг, 48 апта Пегасис сызбасымен салыстырғанда 180 мкг + рибавирин 1000/1200 мг, 24 апта: Мүмкіндік арақатынасы (95% СА) = 2.12 (1.30-3.46), р-мәні (Кохран-Мантель-Гансельдің стратификацияланған критерийі) = 0.002.

NV15942 және ML17131 зерттеулерінде 1 және 4 генотиптері бар пациенттерде емдеу ұзақтығын 24 аптаға дейін қысқарту мүмкіндігі, емнің 4-ші аптасында жылдам вирусологиялық жауабы бар пациенттерде тұрақты вирусологиялық жауап туралы деректер негізінде зерттелді (15-кестені қараңыз).

15 кесте. Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген емнің 4-ші аптасында жылдам вирусологиялық жауап негізінде ССГ вирусының 1 және 4 генотиптері бар пациенттерде тұрақты вирусологиялық жауап

	Зерттеу NV15942	Зерттеу ML17131
--	-----------------	-----------------

	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 24 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 48 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 24 апта
Генотип 1, ЖВЖ Төмен вирустық жүктеме Жоғары вирустық жүктеме	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
Генотип 1 ЖВЖ-сыз Төмен вирустық жүктеме Жоғары вирустық жүктеме	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- - -
Генотип 4, ЖВЖ	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Генотип 4 ЖВЖ-сыз	(3/6)	(4/6)	-

Төмен вирустық жүктеме = ≤800000 ХБ/мл; жоғары вирустық жүктеме = >800000 ХБ/мл

ЖВЖ = жылдам вирусологиялық жауап (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды) емнің 4-ші және 24-ші апталарында

Шектеулі сипатына қарамастан, қолданыстағы деректер ем ұзақтығының 24 аптаға дейін қысқаруы қайталау қаупінің жоғарырақ болуымен байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді (16-кестені қараңыз).

16 кесте. Жылдам вирусологиялық жауабы бар популяциядағы емдеу соңында вирусологиялық жауаптың нашарлауы

	Зерттеу NV15942		Зерттеу NV15801
	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 24 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 48 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 48 апта
Генотип 1, ЖВЖ Төмен вирустық жүктеме Жоғары вирустық жүктеме	6.7% (2/30) 3.8% (1/26) 25% (1/4)	4.3% (2/47) 0% (0/25) 9.1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Генотип 4, ЖВЖ	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

NV17317 зерттеуінде 2 немесе 3 генотипі бар пациенттерде емнің 4-ші аптасына жылдам вирусологиялық жауабы бар пациенттерде тұрақты вирусологиялық жауап туралы деректер негізінде емдеу ұзақтығын 16 аптаға дейін қысқарту мүмкіндігі зерттелді (17-кестені қараңыз).

NV17317 зерттеуінде 2 немесе 3 генотипі бар барлық пациенттер аптасына 1 рет 180 мкг т/а дозада Пегасис препаратын және 800 мг дозада рибавирин алды және 16 немесе 24 апта бойы емдеу үшін рандомизацияланды. 16 аптаға созылатын ем 24 апта (76%) ($p < 0.0001$) емдеумен салыстырғанда тұрақты вирусологиялық жауаптың (65%) азырақ жоғары көрсеткіштерін берді. Емнің 16 және 24 апталарынан кейін қол жеткізілген тұрақты вирусологиялық жауап 4-ші аптада СГВ вирусының РНҚ талдауларының теріс нәтижелері бар және бастапқы вирустық жүктемесі төмен пациенттер ретроспективті кіші топтық талдауда да зерттелді (17-кестені қараңыз).

17 кесте. Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген емнен кейін СГВ вирусының 2 немесе 3 генотипі бар пациенттерде тұрақты вирусологиялық жауап (жалпы және емнің 4-ші аптасына жылдам вирусологиялық жауап негізінде)

Зерттеу NV17317					
		Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг 16 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг 24 апта	Ем режимдері арасындағы айырмашылық [95%СА]	р-мәні
Генотип немесе 3	2	65% (443/679)	76% (478/630)	-10.6% [-15.5% ; -0.06%]	P<0.0001
Генотип немесе ЖВЖ Төмен вирустық жүктеме Жоғары вирустық жүктеме	2	82% (378/461)	90% (370/410)	-8.2% [-12.8% ; -3.7%]	P=0.0006
	3,	89% (147/166)	94% (141/150)	-5.4% [-12% ; 0.9%]	P=0.11
		78% (231/295)	88% (229/260)	-9.7% [-15.9% ; -3.6%]	P=0.002

Төмен вирустық жүктеме = ≤ 800000 ХБ/мл; жоғары вирустық жүктеме = > 800000 ХБ/мл
ЖВЖ= жылдам вирусологиялық жауап (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды) емнің 4-ші аптасында

Қазіргі уақытта рибавириннің неғұрлым жоғары дозасы (мысалы, пациенттің дене салмағына шаққанда тәулігіне 1000/1200 мг) ем ұзақтығын 16 аптаға дейін қысқарту кезінде тәулігіне 800 мг дозадан гөрі тұрақты вирусологиялық жауап жиілігінің неғұрлым жоғары көрсеткіштерін алуға мүмкіндік беретіні анықталған жоқ.

Деректер емдеу ұзақтығының 16 аптаға дейін қысқаруы қайталану қаупінің жоғары болуымен байланысты екенін көрсетеді (18-кестені қараңыз).

18 кесте. 2 немесе 3 генотипі және жылдам вирусологиялық жауабы бар пациенттерде қайталану жиілігі (емдеу курсының соңында)

Зерттеу NV17317					
		Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг 16 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг 24 апта	Ем режимдері арасындағы айырмашылық [95%CA]	р-мәні
Генотип немесе ЖВЖ	2	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5.2% ; 13.6%]	P<0.0001
	3,	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0.6% ; 10.3%]	P=0.04

Төмен вирустық жүктеме Жоғары вирустық жүктеме	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5.6% ; 17.4%]	P=0.0002
---	--------------	-------------	----------------------	----------

Төмен вирустық жүктеме = ≤ 800000 ХБ/мл; жоғары вирустық жүктеме = > 800000 ХБ/мл
ЖВЖ = жылдам вирусологиялық жауап (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды) емнің 4-ші аптасында

Интерферон альфа-2а-мен салыстырғанда Пегасис препаратының анағұрлым жоғары тиімділігі гистологиялық жауап тұрғысынан, оның ішінде циррозы бар және/немесе АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттерде де көрсетілді.

Бұрын емдеуге жауап бермеген ересек пациенттердегі созылмалы С гепатиті

MV17150 зерттеуінде бұрын пегилирленген интерферон альфа-2b плюс рибавиринмен емге жауап бермеген пациенттер төрт әртүрлі емдік режимге рандомизацияланды:

- Пегасис 360 мкг/апта 12 апта бойы соңынан кейінгі дозаны 60 апта бойына 180 мкг/апта дейін төмендетумен
- Пегасис 360 мкг/аптасына 12 апта бойы соңынан кейінгі дозаны 36 апта бойына 180 мкг/ апта дейін төмендетумен
- Пегасис 180 мкг/апта 72 апта бойына
- Пегасис 180 мкг/апта 48 апта бойына

Барлық пациенттер рибавиринді (тәулігіне 1000 немесе 1200 мг) Пегасис препаратымен біріктіріп алды. Барлық емдеу топтары кейінгі бақылаудың 24 апталық бақылау кезеңінде байқалды. Емдеу ұзақтығының әсерін және индукциялық дозалау режимін пайдалануды бағалайтын көптеген регрессиялық және біріктірілген топтық талдаулардың деректері емнің 72 апталық ұзақтығы тұрақты вирусологиялық жауапқа қол жеткізудің шешуші факторы болып табылатындығын нақты анықтайды. 19-кестеде емдеу ұзақтығына, демографиялық сипаттамаларға және алдыңғы емге ең жақсы жауаптарға байланысты тұрақты вирусологиялық жауаптың жиілігі көрсеткішіндегі айырмашылықтар туралы деректер келтіріледі.

19 кесте. Пегинтерферон альфа-2b және рибавиринмен емдеуге жауап бермеген пациенттерде Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген емнен кейін 12-ші аптада ВЖ бар пациенттерде 12-ші аптада вирусологиялық жауап (ВЖ) және тұрақты вирусологиялық жауап (ТВЖ)

Зерттеу MV17150			
	Пегасис 360/180 немесе 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 72 немесе 48 апта (N = 942) 12-ші аптада ВЖ бар пациенттер^a (N=876)	Пегасис 360/180 немесе 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 72 апта (N = 473) 12-ші аптада ТВЖ бар пациенттер^b (N=100)	Пегасис 360/180 немесе 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 48 апта (N = 469) 12-ші аптада ВЖ бар пациенттеде ТВЖ^b (N=57)
Барлық пациенттер	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Төмен вирустық жүктеме	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Жоғары вирустық жүктеме	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)

Генотип 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Төмен вирустық жүктеме	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Жоғары вирустық жүктеме	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Генотип 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Төмен вирустық жүктеме	(2/5)	—	(1/2)
Жоғары вирустық жүктеме	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Цирроз бар-жоғы			
Цирроз	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Цирроз жоқ	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Алдыңғы емге ең жақсы жауап			
СГВ РНҚ төмендеуі $\geq 2\log_{10}$	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
СГВ РНҚ төмендеуі $< 2\log_{10}$	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Алдыңғы емге ең жақсы жауап туралы ақпарат жоқ	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Жоғары вирустық жүктеме = > 800000 ХБ/мл, төмен вирустық жүктеме = ≤ 800000 ХБ/мл.

^a 12-ші аптада вирустық супрессиясы бар пациенттер (СГВ вирусының РНҚ анықталмайды, < 50 ХБ/мл) 12-ші аптада вирусологиялық жауабы бар деп танылды. 12-ші аптада СГВ вирусының РНҚ талдау нәтижелері жоқ пациенттер талдаудан шығарылды.

^b 12-ші аптада вирустық супрессиясы бар, кейінгі бақылау кезеңінің соңында СГВ вирусының РНҚ талдау нәтижелері болмаған пациенттер емделуге жауап бермеген пациенттер ретінде қарастырылды.

HALT-C зерттеуінде алдыңғы интерферон альфа немесе пегилирленген интерферон альфа еміне монотерапияда немесе рибавиринмен біріктіріп жауап бермеген ССГ және айқын фиброзы немесе циррозы бар пациенттер Пегасис препаратымен 180 мкг/апта дозада және рибавиринмен тәулігіне 1000/1200 мг дозада ем алды. Емнің 20 аптасынан кейін СГВ вирусының РНҚ анықталмайтын деңгейіне жеткен пациенттер ем аяқталғаннан кейін 24 апта бойы бақылана отырып, 48 апта бойы Пегасис препаратымен плюс рибавирин біріктірілген емді жалғастырды. Тұрақты вирусологиялық жауаптың көрсеткіштері бұрын қолданылған емдеу сызбасына байланысты өзгеріп отырды; 20-кестені қараңыз.

20 кесте. HALT-C зерттеуінде бұрын қолданылған емдеу сызбасына байланысты бұрын емделуге жауап бермеген пациенттер популяциясындағы тұрақты вирусологиялық жауап

Алдыңғы емдеу режимі	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 1000/1200 мг 48 апта
Интерферон	27% (70/255)
Пегилирленген интерферон	34% (13/38)
Интерферон + рибавирин	13% (90/692)

**Пегилирленген интерферон +
рибавирин**

11% (7/61)

АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттер

21-кестеде вирустың генотипін және бастапқы вирустық жүктемені ескере отырып, Пегасис препаратымен монотерапия және Пегасис препаратымен және рибавиринмен біріктірілген ем алған АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттердегі вирусологиялық жауап туралы деректер берілген.

21 кесте. Генотипке және бастапқы вирустық жүктемеге байланысты (Пегасис препаратымен және Рибавиринмен біріктірілген емнен кейін) АИТВ-СГВ ко-инфекциясы бар пациенттердегі тұрақты вирусологиялық жауап)

Зерттеу NR15961			
	Интерферон альфа-2а 3 МХБ + Рибавирин 800 мг 48 апта	Пегасис 180 мкг + Плацебо 48 апта	Пегасис 180 мкг + Рибавирин 800 мг 48 апта
Барлық пациенттер	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Генотип 1	7% (12/171) 19% (8/42)	14% (24/175) 38% (17/45)	29% (51/176) 61% (28/46)
Төмен вирустық жүктеме			
Жоғары вирустық жүктеме	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Генотип 2-3	20% (18/89) 27% (8/30)	36% (32/90) 38% (9/24)	62% (59/95) 61% (17/28)
Төмен вирустық жүктеме			
Жоғары вирустық жүктеме	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Төмен вирустық жүктеме = ≤ 800000 ХБ/мл; жоғары вирустық жүктеме = > 800000 ХБ/мл

* интерферон альфа-2А 3 МХБ + рибавирин 800 мг сызбасымен салыстырғандағы Пегасис 180 мкг + рибавирин 800 мг препаратының сызбасы:

Мүмкіндік арақатынасы (95% СА) = 5.40 (3.42 - 8.54), Р-мәні (Кохран-Мантель-Гансельдің стратификацияланған критерийі) = < 0.0001

* Пегасис 180 мкг препаратымен салыстырғанда Пегасис препаратының 180 мкг + рибавирин 800 мг сызбасы:

Мүмкіндік арақатынасы (95% СА) = 2.89 (1.93-4.32), Р-мәні (Кохран-Мантель-Гансельдің стратификацияланған критерийі) = < 0.0001

* Пегасис 180 мкг препаратымен салыстырғанда интерферон альфа-2А 3 МХБ + рибавирин 800 мг сызбасы:

Мүмкіндік арақатынасы (95% СА) = 0.53 (0.33 - 0.85), Р-мәні (Кохран-Мантель-Гансельдің стратификацияланған критерийі) = < 0.0084

АИТВ-СГВ (СГВ вирусының 1 генотипі) ко-инфекциясы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген кейінгі зерттеуде (NV18209) Пегасис 180 мкг/апта плюс рибавирин 800 мг/тәулік препаратымен емді және Пегасис 180 мкг/апта плюс рибавирин 1000 мг (< 75 кг)/1200 мг (≥ 75 кг)/тәулігіне 48 апта бойы емді салыстырды. Тиімділік мақсатында зерттеудің статистикалық

қуаты есепке алынбаған. Рибавиринді қолданудың екі тобындағы қауіпсіздік бейіндері Пегасис препаратымен және рибавирин біріктірілген емнің белгілі бейінімен сәйкес келді және рибавириннің жоғары дозасы тобындағы анемия дамуының шамалы жоғары жиілігін қоспағанда, топтар арасында қандай да бір елеулі айырмашылықтар туралы айғақтамады.

СГВ және АЛТ деңгейі қалып шегіндегі пациенттер

NR16071 зерттеуінде АЛТ белсенділігінің қалыпты көрсеткіштері бар СГВ бар пациенттер Пегасис препаратын 180 мкг/апта дозада плюс рибавирин 800 мг/тәулігіне дозада 24 немесе 48 апта ішінде, емнен кейін 24 апталық бақылау кезеңімен немесе ұзақтығы 72 апта емделусіз топқа алу үшін рандомизацияланды. Осы зерттеудің емдеу топтарындағы тұрақты вирусологиялық жауаптың жиілігі NV15942 зерттеудің тиісті емдеу топтарындағы көрсеткіштермен сәйкес келді.

Балалар

Созылмалы В гепатиті

YV25718 зерттеуі 3 жастан 17 жасқа дейінгі (51% <12 жас) бұрын ем алмаған педиатриялық пациенттердің қатысуымен HBeAg -оң СВГ және АЛТ >ҚЖШ деңгейімен, бірақ зерттелетін препараттың бірінші дозасын енгізгенге дейін 6 ай бойы ≥ 14 күн ішінде алынған екі қан <10 $\times$ ҚЖШ үлгісінде жүргізілді. Бұл зерттеуге бауыр циррозы бар пациенттер енгізілмеген. Жалпы алғанда, үдеусіз фиброзбен 151 пациент Пегасис препаратын қабылдау тобына (А тобы, n=101) немесе бақылау тобына (В тобы, N=50) 2:1 рандомизацияланды. Айқын фиброзы бар пациенттер Пегасис препаратымен емдеу тобына рандомизацияланды (С тобы, n=10). А және С (n=111) топтарындағы пациенттер BSA санаттарына сәйкес 48 апта бойы аптасына бір рет Пегасис препаратын алды, ал В тобындағы пациенттер 48 апта бойы (негізгі бақылау кезеңі) бақыланды. В тобындағы пациенттер негізгі бақылау кезеңінің 48-ші аптасынан кейін Пегасис препаратымен емдеуге ауысу мүмкіндігіне ие болды. Барлық пациенттерді емдеуден кейін 24 апта ішінде (А және С топтары) немесе операциядан кейінгі бақылау кезеңінде (В тобы) бақылаған. 24 апталық бақылаудан кейін А, В және С топтарындағы пациенттер ұзақ мерзімді бақылау кезеңіне кірді (емдеу аяқталғаннан кейін 5 жыл бойы жалғасады). 24 апта бақылау аяқталғаннан кейін А және В топтарындағы жауаптардың жиілігі 22-кестеде келтірілген. Пегасис препаратымен емдеуге С тобындағы жауаптың тиімділігі А тобындағы көрсеткіштерге сәйкес келді. Педиатриялық пациенттерде А-D генотиптерінен ерекшеленетін ВГВ вирусының генотиптерінде тиімділік анықталмаған.

22 кесте. СВГ бар педиатриялық пациенттердегі серологиялық, вирусологиялық және биохимиялық жауаптар

	А тобы (Пегасис) (N=101)	В тобы ** Ем алма- ғандар (N=50)	Қауіп аракаты- насы (95% ҚА)	р-мәні
HBeAg сероконверсиясы	25.7%	6.0%	5.4 (1.5 – 19.2)	0.0043 ¹
ДНҚ ВГВ <20000 ХБ/мл*	33.7%	4.0%	12.2 (2.9 – 108.3)	<0.0001 ²
ДНҚ ВГВ <2000 ХБ /мл	28.7%	2.0%	19.7 (3.0 – 822.2)	<0.0001 ²
АЛТ деңгейі қалыпқа келуі	51.5%	12.0%	7.8 (2.9 – 24.1)	<0.0001 ²

HBsAg сероконверсиясы	7.9%	0.0%	-	0.0528 ²
HBsAg жойылуы	8.9%	0.0%	-	0.0300 ²

* COBAS AMPLICOR HBV MONITOR тест-жүйесінің көмегімен өлшеу кезінде СВГ ДНҚ соңғы нүктесімен $<10^5$ копий /мл ұқсас: СВГ ДНҚ (ХБ / мл) = СВГ ДНҚ (копий /мл) / 5.26

** Пациенттер бақылау кезеңінен кейін және кейінгі бақылаудың 24-ші аптасына дейін Пегасис препаратын қабылдауға көшті және емдеуге жауап бермегендер ретінде анықталды.

¹ Кохран-Мантел-Хейнцель тесті, вирустың генотипі бойынша (А-ға қарсы –А емес) және АЛТ белсенділігінің бастапқы деңгейі бойынша ($<5 \times \text{ҚЖШ}$ және $\geq 5 \times \text{ҚЖШ}$) стратификацияланған)

² Фишердің дәл тесті

Нbeag сероконверсиясы кезінде жауап беру жылдамдығы ВГВ вирусының D генотипі бар пациенттерде, сондай-ақ бастапқы деңгейден АЛТ белсенділігінің жоғарылауы ең аз немесе жоқ пациенттерде төмен болды (23-кестені қараңыз).

23 кесте. ВГВ генотипіне және АЛТ белсенділігінің бастапқы деңгейіне байланысты НBeAg сероконверсия жылдамдығы (%)

	А тобы (Пегасис) (N=101)	В тобы** Ем алмағандар (N=50)	Қауіп арақаты- насы (95% ҚА)
ВГВ А вирус генотипі	3/9 (33.3%)	1/3 (33.3%)	1.0 (0.04,78.4)
В	7/21 (33.3%)	0/6 (0.0%)	-
С	13/34 (38.2%)	1/23 (4.3%)	13.62 (1.7,604.5)
D*	3/31 (9.7%)	1/18 (5.6%)	1.8 (0.1,101.2)
Басқалары	0/6 (0.0%)	0/0	-
АЛТ $<1 \times \text{ҚЖШ}$	0/7 (0.0%)	0/5 (0.0%)	-
$\geq 1 \times \text{ҚЖШ}$ - $<1.5 \times \text{ҚЖШ}$	2/22 (9.1%)	0/8 (0.0%)	-
$\geq 1.5 \times \text{ҚЖШ}$ - $<2 \times \text{ҚЖШ}$	7/19 (36.8%)	0/11 (0.0%)	-
$\geq 2 \times \text{ҚЖШ}$ - $<5 \times \text{ҚЖШ}$	15/43 (34.9%)	1/17 (5.9%)	8.6 (1.1,383.0)
$\geq 5 \times \text{ҚЖШ}$ - $<10 \times \text{ҚЖШ}$	2/8 (25.0%)	2/9 (22.2%)	1.2 (0.06,20.7)
$\geq 10 \times \text{ҚЖШ}$	0/2 (0.0%)	0/0	-

* D генотипі бар пациенттердің кіші тобы басқа генотиптері бар (16/70) топтармен салыстырғанда АЛТ $<1.5 \times \text{ҚЖШ}$ (13/31) бастапқы деңгейімен неғұрлым жоғары пропорцияда болды)

** Пациенттер бақылау кезеңінен кейін және кейінгі бақылаудың 24-ші аптасына дейін Пегасис препаратын қабылдауға көшті және емдеуге жауап бермегендер ретінде анықталды

Шектеулі мәліметтерге негізделген эксплорациялық талдаулар емнің 12-ші аптасында ВГВ ДНҚ деңгейінің едәуір төмендеуі бар педиатриялық пациенттердің бақылаудың 24-ші аптасында НBeAg сероконверсиясына қол жеткізу мүмкіндігі жоғары екенін көрсетеді (24-кесте).

24 кесте. Педиатриялық пациенттерде Пегасис препаратымен емдеудің бастапқы деңгейінен 12-ші аптасына дейін ВГВ ДНҚ деңгейінің төмендеуіне байланысты HBeAg (%) сероконверсия жылдамдығы

	Сероконверсия жылдамдығы және HBeAg	Емдеудің бастапқы деңгейінен 12-ші аптасына дейін ВГВ ДНҚ төмендеуі (ХБ/мл)		
		Төмендеуі <1 log ₁₀	Төмендеуі 1 - <2 log ₁₀	Төмендеуі ≥2 log ₁₀
Барлық генотиптер (N=101)				
Емге жауап берген пациенттер	26/101 (25.7%)	6/44 (13.6%)	5/24 (20.8%)	15/30 (50.0%)
Генотип-A (N=9)				
Емге жауап берген пациенттер	3/9 (33.3%)	0/6 (0.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
Генотип-B (N=21)				
Емге жауап берген пациенттер	7/21 (33.3%)	1/6 (16.7%)	1/5 (20.0%)	5/10 (50.0%)
Генотип-C (N=34)				
Емге жауап берген пациенттер	13/34 (38.2%)	3/10 (30.0%)	2/12 (16.7%)	8/12 (66.7%)
Генотип-D (N=31)				
Емге жауап берген пациенттер	3/31 (9.7%)	2/20 (10.0%)	0/5 (0.0%)	1/5 (20.0%)

Созылмалы С гепатиті

CHIPS демеушілігімен жүргізілген зерттеуде (Халықаралық педиатриялық зерттеу аясында созылмалы С гепатитін зерттеу) созылмалы СГВ инфекциясы бар 65 бала мен жасөспірім (6-18 жас) аптасына бір рет тері астына 100 мкг/м² дозада Пегасис препаратымен және 24 апта (2 және 3 генотиптер) немесе 48 апта (қалған барлық генотиптер) бойы тәулігіне 15 мг/кг дозада рибавиринмен ем алды. Алдын ала және шектеулі қауіпсіздік деректері ССГ бар ересектерде біріктірілімде қолдану кезінде белгілі қауіпсіздік бейінінен айқын ауытқуды көрсеткен жоқ, бірақ, ең бастысы, өсуге потенциалды әсер етуі туралы хабарланған жоқ. Тиімділік нәтижелері ересектерде сипатталған нәтижелерге ұқсас болды.

NV17424 (PEDS-C) зерттеуінде бұрын ем алмаған 5 жастан 17 жасқа дейінгі (<12 жастағы пациенттердің 55%) СГВ вирусының РНҚ деңгейімен анықталатын және компенсацияланған ССГ бар педиатриялық пациенттер Пегасис препаратын монотерапияда 48 апта бойы аптасына 1 рет 180 мкг×ДБА/1.73 м² дозада немесе тәулігіне 15 мг/кг дозада рибавиринмен біріктіріп алды. Емдеу аяқталғаннан кейін барлық пациенттер 24 апта бойы бақылауда болды. Жалпы алғанда 55 пациент Пегасис препаратымен + плюс рибавирин алғашқы біріктірілген емін алды, оның 51%-ы әйел жынысты, 82%-ы европеоидтік нәсілге жататын және 82%-ы СГВ вирусының 1 генотипін жұқтырған. Осы пациенттер үшін тиімділікті зерттеу нәтижелері 25-кестеде келтірілген.

25 кесте. NV17424 зерттеуіндегі тұрақты вирусологиялық жауап

	Пегасис 180 мкг×ДБА/1.73 м² + Рибавирин 15 мг/кг (N=55)*
СГВ** вирус генотипінің барлығы	29 (53%)
СГВ вирусының 1 генотипі	21/45 (47%)
СГВ вирусының 2 және 3 генотипі	8/10 (80%)

*Нәтижелер AMPLICOR HCV test –жүйесінің, 2-нұсқасы көмегімен өлшеу кезінде СГВ вирусының анықталмаған РНҚ деңгейін (емдеу аяқталғаннан кейін 24 аптадан соң 50 ХБ/мл-ден аз) көрсетеді.

** Емнің жоспарланған ұзақтығы вирустың генотипіне қарамастан 48 апта болды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Пегасис препаратының 180 мкг дозасын бір рет тері астына енгізгеннен кейін дені сау еріктілер үшін сарысудағы пегинтерферон альфа-2а концентрациясы 3-6 сағат ішінде анықталады. 24 сағат ішінде қан сарысуындағы концентрация ең жоғарысының 80%-на жуыққа жетеді. Пегасис препаратының абсорбциясы ұзақ, сарысудағы ең жоғары концентрациялары препаратты енгізгеннен кейін 72-96 сағаттан кейін анықталады. Пегасис препаратының абсолютті биожетімділігі 84% құрайды және интерферон альфа-2а осындайға ұқсас.

Таралуы

Пегинтерферон альфа-2а негізінен қан мен жасушадан тыс сұйықтықта анықталады, вена ішіне енгізгеннен кейін адамда 6-дан 14 литрге дейін тепе-теңдік күйдегі (V_d) таралу көлемі осыны көрсетеді. Масс-спектрометрия, тіндерге таралу және ауторадиолюминография бойынша егеуқұйрықтарды зерттеу нәтижесінде алынған пегинтерферон альфа-2а қанда, сондай-ақ бауырда, бүйректе және сүйек кемігінде жоғары концентрацияда кездеседі.

Биотрансформациясы

Пегасис препаратының метаболизмі толық зерттелмеген; дегенмен, егеуқұйрықтардағы зерттеулер бүйрек таңбаланған материалды шығарудың негізгі органы болатынын айғақтайды.

Элиминациясы

Адамдағы пегинтерферон альфа-2а жүйелік клиренсі жергілікті альфа-2а интерферонына қарағанда шамамен 100 есе төмен. Вена ішіне енгізгеннен кейін дені сау еріктілерде пегинтерферон альфа-2а терминалды жартылай шығарылу кезеңі әдеттегі интерферон жағдайындағы 3-4 сағатпен салыстырғанда шамамен 60-тан 80 сағатқа дейінді құрайды. Тері астына енгізгеннен кейін пациенттерде жартылай шығарылудың терминалдық кезеңі ұлғайтылды және шамамен 160 сағатты (84-тен 353 сағатқа дейін) құрайды. Жартылай шығарылудың терминалдық кезеңі элиминация фазасын ғана емес, сонымен қатар пегинтерферон альфа-2а сіңіру ұзақтығын да көрсетуі мүмкін.

Дозаға тәуелділігі/дозаға байланыссыздығы

Пегасис препаратын аптасына 1 рет енгізген кезде дені сау еріктілерде және СВГ немесе ССГ бар пациенттерде препарат экспозициясының дозаға тәуелді ұлғаюы байқалады. СВГ немесе ССГ бар пациенттерде пегинтерферон альфа-2а тепе-тең концентрациясына аптасына бір рет емнің 6-8 аптасынан кейін қол жеткізіледі, ол бір рет енгізгеннен кейінгіден 2-3 есе жоғары. Емдеудің 8-ші аптасынан кейін препаратты аптасына бір рет енгізгенде одан әрі кумуляция болмайды. Емнің 48 аптасынан кейін ең жоғары және ең төмен концентрацияның арақатынасы шамамен 1.5-2.0 құрайды. Сарысудағы пегинтерферон альфа-2а концентрациясы енгізгеннен кейін апта бойы (168 сағат) сақталады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Клиникалық зерттеуде ССГ бар және бүйрек функциясының бұзылуының орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) немесе ауыр (креатинин клиренсі 30 мл/мин төмен) дәрежесі бар 50 пациент, сондай-ақ созылмалы гемодиализді талап ететін бүйрек жеткіліксіздігінің

терминалдық сатысы бар пациенттер бағаланды. Аптасына бір рет 180 мкг дозада Пегасис препаратын қабылдаған, бүйрек функциясы ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылған пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда плазмадағы пегинтерферон альфа-2а ұқсас экспозициялары байқалды. Аптасына бір рет 180 мкг дозада Пегасис препаратын қабылдаған ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде пегинтерферон альфа-2а экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты пациенттерге қарағанда 60% жоғары болды, осылайша ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Пегасис препаратының дозасын аптасына бір рет 135 мкг дейін төмендету ұсынылады. Созылмалы гемодиализ жүргізуді талап ететін бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысы бар 13 пациентте Пегасис препаратын аптасына бір рет 135 мкг дозада қолдану бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда пегинтерферон альфа-2а экспозициясының 34%-ға төмендеуіне әкелді. Алайда, бірнеше тәуелсіз зерттеулер 135 мкг дозасы бүйрек жеткіліксіздігінің терминалды сатысы бар пациенттерде қауіпсіз, тиімді және жағымды екенін көрсетті (4.2 бөлімді қараңыз).

Жынысы

Дені сау ер және әйел еріктілердегі Пегасис препаратының фармакокинетикалық көрсеткіштері бір рет тері астына инъекциядан кейін салыстырмалы болды.

Балалар

Пегасис препаратының фармакокинетикасы СВГ (YV25718) бар педиатриялық пациенттерде, сондай-ақ популяциялық фармакокинетика әдісін пайдалана отырып, ССГ (NR16141) бар педиатриялық пациенттерде сипатталған. Екі зерттеуде де Пегасис препаратының болжамды клиренсі және таралуының болжамды көлемі дене параметрлерімен, яғни ДБА (NR16141) немесе дене салмағымен (YV25718) дозаға тәуелді байланыста болды.

YV25718 зерттеуінде 3 жастан 17 жасқа дейінгі СВГ бар педиатриялық пациенттер (31) ФК-ны субзерттеуге қатысты және ДБА негізінде дозалау режиміне сәйкес Пегасис препаратын алды. Популяциялық фармакокинетикалық модель негізінде ДБА-ның әрбір санаты үшін дозалау аралығы ішінде орташа экспозиция (AUC) 180 мкг белгіленген дозаны алған ересектердікімен салыстырмалы болды.

NR16141 зерттеуінде ССГ бар 2 жастан 8 жасқа дейінгі 14 бала 180 мкг×ДБА/1.73 м² дозада Пегасис препаратымен монотерапия алды. Осы зерттеу негізінде әзірленген фармакокинетикалық модель зерттелетін жас ауқымында препараттың болжамды клиренсінің дене бетінің ауданына дозалық тәуелділігін көрсетеді.

Осылайша, баланың ДБА неғұрлым аз болса, препараттың клиренсі соғұрлым төмен болады және қорытынды экспозиция жоғары болады. Балаларда препаратты қабылдау арасындағы аралықтағы экспозицияның орташа деңгейі (AUC) 180 мкг белгіленген дозада препаратты қабылдайтын ересек пациенттерге қарағанда 25-70%-ға жоғары болады деп болжанады.

Егде жастағы пациенттер

62 жастан асқан пациенттерде 180 мкг бір реттік тері астына инъекциядан кейін Пегасис препаратының сіңірілуі жас дені сау еріктілермен салыстырғанда баяу (алайда тұрақты) болды (t_{max} тиісінше 82 сағатқа қарсы 115 сағат). AUC мәні 62 жастан асқан пациенттерде (1295 нг*сағ/мл-ге қарсы 1663) сәл жоғарылаған, бірақ 62 жастан асқан және одан жас пациенттерде ең жоғары концентрациялар ұқсас (тиісінше 10.3 нг/мл-ге қарсы 9.1). Препарат экспозициясының, фармакодинамикалық жауаптың және педиатриялық пациенттерде препараттың бастапқы дозасын төмендетуге төзімділік деректерінің негізінде талап етілмейді (4.2 бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Дені сау еріктілерде және В немесе С гепатиті бар пациенттерде Пегасис препаратының фармакокинетикасының параметрлері ұқсас. Бауыр циррозы бар пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) экспозициясы және фармакокинетикалық бейіні циррозсыз пациенттердегі осындаймен салыстырарлық.

Инъекцияны енгізу орны

Пегасис препаратын тері астына енгізу алдыңғы құрсақ қабырғасы мен жамбас аймағымен шектелуі тиіс, өйткені АУС негізіндегі абсорбция дәрежесі осы аумақтағы инъекциядан кейін 20-30%-ға жоғары болды. Пегасис препаратының экспозициясы алдыңғы құрсақ қабырғасының аймағына енгізумен салыстырғанда Пегасис препаратын иық аймағына енгізген зерттеулерде төмендеді.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Пегасис препаратының уыттылығын клиникаға дейінгі зерттеу интерферондардың түр ерекшелігін ескере отырып, шектеулі сипатта болды. Жедел және созылмалы уыттылықты зерттеу Яван макакаларында жүргізілді, пегинтерферон дозасын алған жануарларда байқалған нәтижелер интерферон альфа-2а енгізілгеннен кейін алынған нәтижелерге ұқсас болды. Пегасис препаратының репродуктивтік уыттылығына зерттеу жүргізілген жоқ. Басқа альфа интерферондары жағдайындағыдай, маймыл ұрғашыларына пегинтерферон альфа-2а енгізгеннен кейін етеккір оралымының ұзаруы байқалды. Интерферон альфа-2а қолдану макака-резуста түсік түсіру белсенділігінің статистикалық маңызды өсуіне әкелді. Уақытында туылған ұрпақтарда тератогендік әсерлердің болмауына қарамастан, адамда жағымсыз әсерлердің дамуын жоққа шығаруға болмайды.

Пегасис препараты плюс рибавирин

Пегасис препаратын рибавиринмен біріктірілімде қолданғанда маймылдарда бұрын пегинтерферон альфа-2а енгізген кезде байқалмаған қандай да бір әсерді туғызбаған. Жүргізілген еммен байланысты елеулі өзгерістерге жеңілден орташа ауырлық дәрежесіне дейінгі қайтымды анемия жатады; бұл ретте анемияның ауырлық дәрежесі тек пегинтерферон альфа-2а пайдаланғанға қарағанда жоғары болды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Натрий хлориді

Бензил спирті

Натрий ацетаты

Мұзды сірке қышқылы

Полисорбат 80

Натрий ацетаты 10% ерітіндісі рН 6.0 дейін

Сірке қышқылы 10% ерітіндісі рН 6.0 дейін

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі

Үйлесімділікті зерттеудің болмауына байланысты осы дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

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

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 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.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Пайдаланылмаған дәрілік препараттың кез келген мөлшерін немесе қалдықтарды жергілікті

талаптарға сәйкес жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124,

4070 Базель, Швейцария

тел. + 41 61 688 11 11

факс: 41 61 691 93 91

info@roche.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Рош Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

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

тел: +7 (727) 321 24 24

kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ -5№012328

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 22 тамыз 2008

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 26 желтоқсан 2018

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>