

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია

პეგასისი ®

PEGASYS®

პეგინტერფერონი ალფა – 2

1. აღწერილობა

1.1 თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი:

იმუნომასტიმულირებელი აგენტი/ციტოკინი, ათქ კოდი: L03A B11

1.2 დოზირების ფორმა

პეგასისი გამოშვებულია საინექციოდ გამზადებული შპრიცების და ამპულების სახით

- საინექციოდ გამზადებული შპრიცი შეიცავს 180მკგ პეგინტერფერონ ალფა-2ა-ს გახსნილს 0.5 მლ საინექციო ხსნარში.

- საინექციოდ გამზადებული შპრიცი შეიცავს 135მკგ პეგინტერფერონ ალფა-2ა-ს გახსნილს 0.5 მლ საინექციო ხსნარში

- ერთჯერადად გამოყენებადი 1 მლ-იანი ამპულა, შეიცავს 180მკგ პეგინტერფერონ ალფა-2ა-ს

- ერთჯერადად გამოყენებადი 1 მლ-იანი ამპულა, შეიცავს 135მკგ პეგინტერფერონ ალფა-2ა-ს

1.3 შეყვანის ფორმა: კანქვეშა ინექცია

1.4 სტერილობა/ რადიოაქტიური მდგომარეობა: მონაცემები არ მოიპოვება

1.5 თვისობრივ-რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: პეგინტერფერონ ალფა-2ა

დამხმარე ნივთიერებები: ნატრიუმის ქლორიდი, პოლისორბატი 80, ბენზილის სპირტი, ნატრიუმის აცეტატი, ძმარმუჟავა, საინექციო წყალი

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1. თერაპიული ჩვენებები:

ქრონიკული B ჰეპატიტი: პეგასისი ნაჩვენებია ორივე ფორმის HBeAg -დადებითი და HBeAg -უარყოფითი ქრონიკული B ჰეპატიტის სამკურნალოდ ციროზიან და ციროზული დაზიანების გარეშე ღვიძლის კომპენსირებული დაავადების მქონე პაციენტებისათვის; ასევე, B ჰეპატიტის ვირუსის რეპლიკაციის და ღვიძლის ანთებითი რეაქციის შემთხვევაში.

ქრონიკული C ჰეპატიტი: პეგასისი მონოთერაპიის სახით ან კოპეგუსთან კომბინაციაში ნაჩვენებია ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ ციროზიან და ციროზული დაზიანების გარეშე ღვიძლის კომპენსირებული დაავადების მქონე პაციენტებისათვის. ასევე, პეგასისი/კოპეგასისის კომბინაცია ნაჩვენებია არანამკურნალებ და პეგილირებული ან სტანდარტული ალფა-ინტერფერონის მონო- ან რიბავირინთან კომბინირებული თერაპიის მიმართ რეზისტენტული ქრონიკული C ჰეპატიტის სამკურნალოდ. პეგასისის ეფექტურობა დადასტურებულია აივ-თან თანაინფექციის შემთხვევაშიც.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ქრონიკული B ჰეპატიტი

ქრონიკული B ჰეპატიტის HBeAg -დადებითი და HBeAg -უარყოფითი ფორმების დროს პეგასისის ნაჩვენებია 180 მკგ/კვირაში დოზით 48 კვირის განმავლობაში. ინექცია ტარდება კანქვეშ მუცლის ან ბარძაყის მიდამოში.

ქრონიკული C ჰეპატიტი

ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს როგორც მონოთერაპიის, ისე კომბინაციის (რიბავირინთან) კომბინაციაში პეგასისის რეკომენდირებული დოზაა 180 მკგ/კვირაში. ინექცია ტარდება კანქვეშ მუცლის ან ბარძაყის მიდამოში. კომბინაციის მიღება ხდება საკვებთან ერთად. პეგასისით მონოთერაპიის დროს მკურნალობის რეკომენდირებული ხანგრძლივობაა 48 კვირა. პეგასისისა და რიბავირინის კომბინაციით მკურნალობისას მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია C ჰეპატიტის გენოტიპზე:

C ჰეპატიტის პირველი გენოტიპის დროს მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირაში განსაზღვრადი HCV რნმ-ის შემთხვევაში რეკომენდირებულია მკურნალობა 48 კვირის განმავლობაში. C ჰეპატიტის პირველი გენოტიპის შემთხვევაში მკურნალობის დაწყებისას დაბალი ვირუსული დატვირთვით (< 800,000 IU/მლ) ან მეოთხე გენოტიპის შემთხვევაში მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირაში არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის შემთხვევაში, რაც არაგანსაზღვრადი რჩება ასევე მკურნალობის დაწყებიდან 24 კვირის შემდეგ. მკურნალობის ხანგრძლივობაა 24 კვირა. თუმცა მთელს პოპულაციაში მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირება 24 კვირამდე ზრდის რეციდივის რისკს 48 კვირიან მკურნალობასთან შედარებით. ასეთ პაციენტებში გასათვალისწინებელია კომბინირებული თერაპიის ამტანობა და ფიბროზის ხარისხი. მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირება 24 კვირამდე გენოტიპი 1-ის, მაღალი ვირუსული დატვირთვის (> 800,000 IU/მლ) და ამასთან, არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის შემთხვევაში მკურნალობის დაწყება მე-4 და 24 კვირაზე კიდევ უფრო საფრთხილოა, რადგანაც არსებობს მწირი მონაცემები, რომ ასეთ პაციენტებში მკურნალობის კურსის შემოკლება უარყოფიად მოქმედებს მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევაზე (იხ. ცხრილი 1 და თავი 3.1.2.-კლინიკური ეფექტურობის კვლევები). 2 და 3 გენოტიპის დროს მეოთხე კვირაზე არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის შემთხვევაში საწყისი ვირუსული დატვირთვის მიუხედავად მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს 24 კვირას. მკურნალობის 16 კვირიანი კურსი შეიძლება საკმარისი იყოს 2 და 3 გენოტიპის, დაბალი საწყისი ვირუსული დატვირთვის და მეოთხე კვირაზე არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის მქონე პაციენტებისათვის. მკურნალობის 16 კვირიანი კურსი 24 კვირიან კურსთან შედარებით ხასიათდება რეციდივის უფრო მაღალი სიხშირით (იხ. თავი 3.1.2.-კლინიკური ეფექტურობის კვლევები). მკურნალობის კურსის შემცირების გადაწყვეტისას გასათვალისწინებელია კომბინირებული თერაპიის ამტანობა და ფიბროზის ხარისხი. მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირება 16 კვირამდე 2 და 3 გენოტიპის, მაღალი საწყისი ვირუსული დატვირთვის და მეოთხე კვირაზე არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის მქონე პაციენტებში საფრთხილოა, რადგან მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირებამ შეიძლება გაზარდოს რეციდივის რისკი (იხ. თავი 3.1.2.-კლინიკური ეფექტურობის კვლევები). HCV 5 და 6 გენოტიპის მქონე პაციენტების შესახებ მონაცემები შეზღუდულია; ამიტომ რეკომენდირებულია მხოლოდ 1000-1200მგ რიბავირინით მკურნალობა

ცხრილი 1. C ჰეპატიტის კომბინაციური თერაპიის დოზირების რეკომენდაციები

გენოტიპი	პეგასის ის დოზა	კოპეგუს ის დოზა	ხანგრძლივ ობა
გენოტიპი 1 დაბალისაწყისივირუსულიდატვირთვასწრაფივირუსულიპასუხი*	180მკგ	<75კგ – 1000მგ >75კგ – 1200მგ	24 ან 48 კვირა
გენოტიპი 1. მაღალისაწყისივირუსულიდატვირთვა. სწრაფივირუსულიპასუხი*	180მკგ	<<75კგ – 1000მგ >75კგ – 1200მგ	48 კვირა
გენოტიპი 4. სწრაფი ვირუსული პასუხი*	180მკგ	<75კგ – 1000მგ >75კგ – 1200მგ	24 ან 48 კვირა
გენოტიპი 1 ან 4. სწრაფი ვირუსული პასუხის გარეშე*	180მკგ	<75კგ – 1000მგ >75კგ – 1200მგ	48 კვირა
გენოტიპი 2,3 დაბალისაწყისივირუსულიდატვირთვა. სწრაფივირუსულიპასუხი**	180მკგ	800მგ	16 ან 24 კვირა
გენოტიპი 2,3 მაღალისაწყისივირუსულიდატვირთვასწრაფივირუსულიპასუხი**	180მკგ	800მგ	24 კვირა
გენოტიპი 2,3 . სწრაფი ვირუსული პასუხი**	180მკგ	800მგ	24 კვირა

*სწრაფივირუსულიპასუხი= სისხლშიC3ჰეპატიტისვირუსისრნმ- არაღმონდამკურნალობისდაწყებიდან 4 და 24 კვირაზე
 **სწრაფივირუსულიპასუხი= სისხლშიარაგანსაზღვრადიHCVრნმ- ისშეფასებამკურნალობისდაწყებიდან 4 კვირაზე
 დაბალივირუსულიპასუხი= ≤ 800,000 IU/ml
 მაღალივირუსულიპასუხი= > 800,000 IU/ml

მკურნალობის მიმართულის ტენდენტული ქრონიკული C3 ჰეპატიტი

ამ ჯგუფის პაციენტებში რეკომენდირებულია კომბინირებული თერაპია პეგასისით 180 მკგ/კვირაში + კოპეგუსთ (რიბავირინი). პეგასისის ინექცია ტარდება კანქვეშა მუცლის ნაბარძაყის მიდამოში. კოპეგუსის მიღება ხდება საკვებთან ერთად. 75 კგ-ზე პაციენტებში კოპეგუსი ინიშნება 1000 მგ დოზით, 75 კგ-ზე მეტი წონის პაციენტებში 1200 მგ დოზით. 1 და 4 გენოტიპის შემთხვევაში მკურნალობის რეკომენდირებული ხანგრძლივობაა 72 კვირა, ხოლო 2 და 3 გენოტიპის შემთხვევაში - 48 კვირა.

აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექცია

რეკომენდირებულია პეგასისი 180 მკგ კვირაში ერთხელ კანქვეშა ინექციის სახით მონოთერაპია ან 800 მგ კოპეგუსთან კომბინაციაში 48 კვირის განმავლობაში ვირუსის გენოტიპის მიუხედავად. აივ პაციენტებში 800 მგ-ზე მაღალი დოზით კოპეგუსის მიღებისას მისი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების კვლევები არ ჩატარებულა.

მკურნალობის პროგნოზი C ჰეპატიტის არანამკურნალებ, ახლადდიაგნოსტირებული შემთხვევებში

მკურნალობაზე პასუხის წინასწარ განსაზღვრა (ადრეული ვირუსული პასუხი) ხდება მკურნალობის მე-12 კვირაზე. თუ მოხდა ვირუსის რაოდენობის შემცირება 2-ლოგარითმით ან მეტით ან ვლინდება არაგანსაზღვრადი HCV რნმ, სავარაუდოდ მკურნალობის ბოლოს მიიღწევა სტაბილური ვირუსული პასუხი (ცხრილი 2).

ცხრილი 2. მკურნალობის პროგნოზი მე-12 კვირაზე ადრეული ვირუსული პასუხის მიხედვით სხვადასხვა გენოტიპის ვირუსის დროს

გენოტიპი	უარყოფითი ეფექტი			დადებითი ეფექტი		
	არამოპასუხე მე-12 კვირაზე	სტაბილურიპასუხი არ მიიღწა	ადრეული პროგნოზირება	მოპასუხე მე-12 კვირაზე	სტაბილურიპასუხი მიიღწა	ადრეული პროგნოზირება
1 (n=569)	102	97	55% (97/102)	467	271	58% (271/467)
2, 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

მყარი ვირუსული პასუხის უარყოფითი პროგნოზი პეგასისით მონოთერაპიის შემთხვევაში შეადგენს 98%-ს. აიჟ+ C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს პეგასისის მონოთერაპიის და კოპეგუსთან კომბინირების შემთხვევაში უარყოფითი პროგნოზის სიდიდე შესაბამისად 100% და 98%-ია. დადებითი პრედიქტული მაჩვენებელი 45% და 70% აღინიშნება შესაბამისად 1 და 2/3 გენოტიპების მქონე პაციენტთა კომბინირებული მკურნალობისას.

მკურნალობის პროგნოზის ჩატარებული მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული C ჰეპატიტის შემთხვევებში

ჩატარებული მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული C ჰეპატიტის შემთხვევებში 72 კვირიანი მკურნალობისას განკურნების საუკეთესო პრედიქტორია ვირუსის სუპრესია 12 კვირაზე (HCV RNA < 50 IU/ml). ვირუსის სუპრესიის უარყოფითი პროგნოზული მაჩვენებელი 12 კვირაზე არის 96% (324/339), დადებითი კი 57% (57/100).

2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

პეგასისის დოზის მოდიფიკაცია

ზოგადინაწილი:

დოზის მოდიფიკაცია საჭირო ხდება საშუალოდ ამ მიმდევრდითი ეფექტების გამომდინარე შემთხვევაში (კლინიკური ან ლაბორატორიული). პრეპარატის დოზამცირდება 135 მკგ-მდე. ზოგ შემთხვევაში დოზის შემცირება საჭირო ხდება 90 მკგ ან 45 მკგ-ით. დოზის შემდგომი მომატება საწყის დოზამდე განიხილება გვერდითი მოვლენების საფუძველზე (იხ, თავი 2.4 განსაკუთრებული მითითებები და 2.6. არასასურველი გვერდითი ეფექტები და 3.8).

ჰემატოლოგია დოზის შემცირება რეკომენდებულია თუ ნეიტროფილების რაოდენობა

(ANC) ნაკლებია 750 უჯრედი/მმ³ -ზე,

ხოლო თუ ნეიტროფილების რაოდენობა მდაბალია 500 უჯრედი/მმ³ - მდე,

მკურნალობა უნდა შეწყდეს, სანამ მათი რაოდენობა არ მიაღწევს 1000 უჯრედი/მმ³-ს.

მკურნალობა უნდა დაიწოს პეგასისის 90 მკგ დოზით,

აუცილებლად ნეიტროფილების რაოდენობის კონტროლის ქვეშ.

ასევე აუცილებელია დოზის შემცირება
თუ თრომბოციტების რაოდენობა ნაკლებია
თერაპია უნდა შეწყდეს თრომბოციტების რაოდენობის
მდე შემცირების შემთხვევაში.

90

მკგ-მდე,
50000/მმ³-ზე,
25000/მმ³-

ღვიძლის ფუნქციები: ქრონიკული ჰეპატიტისათვის დამახასიათებელია ღვიძლის ფუნქციების ცვლილებები.

როგორც ყველა ალფაინტერფერონით მკურნალობის ფონზე, პეგასისით მკურნალობის დროს ცალინიწნება ალტ-ს დონის მომატებას იწვევს. ალტ-ს პროგრესული მატების დროს ჰეპატიტით დაავადებულ შემთავდაპირველად დოზა უნდა შემცირდეს 135 მკგ-მდე.

სდონემატულობაში უხედავად დოზის შემცირებისა, სავარაუდოა ბილირუბინის დონის მატება ცდა ღვიძლის დეკომპენსირებული დაზიანება, ასეთ დროს საჭიროა მკურნალობის შეწყვეტა (თავი 2.4 განსაკუთრებული მითითებები).

B ჰეპატიტის შემთხვევაში ალტ-ს დონე ზოგჯერ 10-ჯერ აღემატება ნორმულ ზედა ზღვარს. ალტ-ს დონის მომატებისას რეკომენდირებულია ღვიძლის ფუნქციების უფრო ხშირი კონტროლი. პეგასისის დოზის შემცირების ან მკურნალობის შეწყვეტის შემთხვევაში ტრანსამინაზების დონის დარეგულირების შემდეგ შესაძლებელია მკურნალობის განახლება და შემცირებული დოზის გაზრდა. (თავი 2.4 განსაკუთრებული მითითებები).

კოპეგუსის დოზირება კომბინირებული თერაპიის დროს.

მკურნალობასთან დაკავშირებული ანემიის მართვის მიზნით კოპეგუსის დოზა ასევე უნდა შემცირდეს 600 მკგ-მდე (200 მკგ დილით და 400 მკგ საღამოს) შემდეგ პაციენტებში:

- პაციენტები გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის გარეშე ჰემოგლობინის <10 გ/დლ და >8.5 გ/დლ-მდე შემცირებით.
- პაციენტები სტაბილური კარდიოვასკულური დაავადებით, ჰემოგლობინის >2 გ/დლ-მდე შემცირებით მკურნალობის 4 კვირის განმავლობაში.

კოპეგუსით მკურნალობა უნდა შეწყდეს შემდეგი გარემოებების დროს:

- თუ პაციენტს კარდიო-ვასკულური დაავადების გარეშე, აღენიშნება ჰემოგლობინის შემცირება <8.5 გ/დლ-მდე;
- თუ პაციენტს სტაბილური კარდიოვასკულური დაავადების ფონზე, აღენიშნება ჰემოგლობინის შემცირება <12 გ/დლ-მდე 4 კვირის მანძილზე დოზის შემცირების მიუხედავად;

თუ კოპეგუსის მიღება შეჩერებულია ლაბორატორიული მაჩვენებლების ან კლინიკური გამოვლინებების გამო, მისი მიღება უნდა განახლდეს დაბალი დოზით 600 მკგ-ით დღეში და გაიზარდოს თანდათანობით 800 მკგ-მდე დღეში ექიმის რეკომენდაციის გათვალისწინებით. მკურნალობის კურსის განმავლობაში არ არის რეკომენდებული კოპეგუსის მაქსიმალური დოზის (1000 მკგ ან 1200 მკგ-ს) გამოყენება.

კოპეგუსის აუტანლობის შემთხვევაში, მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს პეგასისით მონოთერაპიის სახით.

დოზირების ინსტრუქციები სპეციალურ პოპულაციაში იხ. ქვეთავებში 2.5.3, 2.5.4, 2.5.5 და 2.5.6

2.3 უკუჩვენებები:

პეგასისი უკუნაჩვენებია იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ჰიპერმგრძობელობა ალფა ინტერფერონების, E.Coli-ის წარმოებულების, პოლიეთილენგლიკოლის ან სხვა კომპონენტების მიმართ.

პეგასისი უკუნაჩვენებია:

- აუტომუნური ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში.
- დეკომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტებში.
- დეკომპენსირებული ციროზის დროს
- ახალშობილებში და 3 წლამდე ასაკის ბავშვებში.
- პეგასისი/რიბავირინის კომბინირებული თერაპია უკუნაჩვენებია ორსულ ქალებში
- პეგასისით მკურნალობის დაწყება უკუნაჩვენებია ქულათა სისტემით შეფასებისას 6 ქულაზე მეტის შემთხვევაში, თუ ეს ქულა მიღებული არ არის ატაზანავირისა და ინდინავირის მიერ გამოწვეული ჰიპერბილირუბინემიით. რეკომენდებულია კოპეგუსის ინსტრუქციის გაცნობა, პეგასისის კოპეგუსთან კომბინაციაში დანიშვნის შემთხვევაში.

2.4 განსაკუთრებული მითითებები

2.4.1 ზოგადი მითითებები

პეგასისით მკურნალობა, როგორც მონო- ასევე კომბინირებული თერაპიის სახით უნდა ჩატარდეს კვალიფიციური ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ.

ლაბორატორიული ნორმების შესამოწმებლად, იხილეთ რიბავირინის ინსტრუქცია

პეგასისით ან პეგასის/რიბავირინით კომბინირებულ მკურნალობას თან ახლავს ნეიტროფილების და ლეიკოციტების რაოდენობის შემცირება, ხშირად ამ ცვლილებებს ადგილი აქვს მკურნალობის მე-2 კვირის ბოლოს. კლინიკურ კვლევებში სისხლის ელემენტების რაოდენობის შემცირება მე-4, მე-8 კვირაზე ძალიან იშვიათია. დოზის კორექცია რეკომენდებულია, როდესაც ნეიტროფილების რაოდენობა მცირდება <750 უჯრედი/მმ³ - მდე. (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი). იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება 500 უჯრედი/მმ³-ზე ქვემოთ, საჭიროა მკურნალობის დროებით შეწყვეტა, სანამ მათი რაოდენობა არ აიწევს 1000 უჯრედი/მმ³-მდე. კლინიკურ კვლევებში პეგასისით ან პეგასის/კოპეგუსით კომბინირებული მკურნალობისას, ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება შექცევადია დოზის მოდიფიკაციის ან დროებითი შეწყვეტის პირობებში.

პეგასისით ან პეგასის/რიბავირინით კომბინირებულ მკურნალობაა ხშირად ასევე ახლავს თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება. აღნიშნული მაჩვენებელი უბრუნდება საწყის ნორმალურ დონეს მკურნალობის შემდგომ პერიოდში (იხ.2.6.გვერდითი ეფექტები). დოზის შემცირება რეკომენდებულია თუ თრომბოციტების დონე შეადგენს < 50000 /მმ³, ხოლო მკურნალობის შეწყვეტა - თუ მათი რაოდენობა 25000/მმ³-ზე დაბალია. (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი) ანემია (ჰემოგლობინი <10 გ/ლ) აღენიშნებოდა კვლევაში ჩართულ პაციენტთა 13%-ს, რომლებსაც უტარდებოდათ პეგასისისა და რიბავირინის (1000მგ ან 1200მგ დოზით) კომბინირებული თერაპიის კურსი 48 კვირის განმავლობაში და იმ პაციენტების 3%-ს, რომლებიც დებულობდნენ პეგასის/რიბავირინის დოზით 800მგ 24 კვირის განმავლობაში (იხ. თავი 2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები-ჰემოგლობინი და ჰემატოკრიტი). ჰემოგლობინის მაქსიმალური დაქვეითება აღინიშნება რიბავირინით მკურნალობის მე-4 კვირის ბოლოს. რეკომენდებულია რიბავირინით მკურნალობის შეწყვეტა მკურნალობის პროცესში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მუშაობის გაუარესების შემთხვევაში, იხილეთ, რიბავირინის ინსტრუქცია. (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი). გთხოვთ ასევე გაცნობთ, კოპეგუსის საინფორმაციო ფურცელს

პეგასისისა და კოპეგუსის კომბინაციის გამოყენება მკურნალობის მიმართ რეზისტენტულ პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობა შეუწყდათ ჰემატოლოგიური დარღვევების გამო შესწავლილი არ არის, ამიტომ მკურნალობის დაწყებამდე კარგად უნდა იყოს შეფასებული მკურნალობის სარგებლობა და რისკი.

რეკომენდებულია მკურნალობის პროცესში ტარდებოდეს სისხლის რუტინული გამოკვლევები. პეგასისით მონოთერაპია ან პეგასის/კოპეგუსით კომბინირებული თერაპია სიფრთხილით უნდა დაენიშნოს პაციენტებს, რომელთა ნეიტროფილების საწყისი რაოდენობა < 1500 უჯრედი/მმ³ - ზე, თრომბოციტების საწყისი რაოდენობა < 90000 /მმ³ - ზე და საწყისი ჰემოგლობინი < 12 გ/დლ- ზე. (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

სხვა ინტერფერონების მსგავსად პეგასისი მიეღოს უპრესორულ პრეპარატებთან ერთად ძალიან დიდი სიფრთხილით გამოიყენება. რიბავირინისა და აზათიოპრინის ერთად მიღებისას მკურნალობის 3-დან მე-7 კვირამდე პერიოდში ვლინდება პანციტოპენია და ძვლის ტვინის სუპრესია. ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტივირუსული პრეპარატის მოხსნიდან 4-6 კვირაში ზემოთაღწერილი ცვლილებები უკუგანვითრდება. იხ. 2.4.4

ღვიძლისა და სხვა ტრანსპლანტაციის არსებობისას პეგასისისა და კოპეგუსის ეფექტურობა და უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის. სხვა ინტერფერონების მოქმედების მსგავსად, პეგასისით და პეგასისი+კოპეგუსით მკურნალობისას დაფიქსირდა ტრანსპლანტაციის მოცილების რეაქციები.

ინფექციები

ვინაიდან ტემპერატურული რეაქცია დაკავშირებულია გრიპისმაგვარ სიმპტომებთან, რომლებიც ასოცირდება ინტერფერონით მკურნალობასთან, საჭიროა გამოირიცხოს ტემპერატურული რეაქციის სხვა მიზეზები, განსაკუთრებით პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ნეიტროპენია. ალფა ინტერფერონით მკურნალობისას შეიძლება გამოვლინდეს სერიოზული ინფექციები (ბაქტერიული, ვირუსული ან ფუნგალური). ასეთ შემთხვევაში საჭიროა დაუყოვნებლივ დაიწყოს ინფექციის საწინააღმდეგო თერაპია და დაისვას ძირითადი მკურნალობის გაგრძელება-შეწყვეტის საკითხი.

აუტომუნური დაავადებები

აუტომუნური დაავადებების გამწვავება შეიძლება აღინიშნებოდეს ალფა ინტერფერონით მკურნალობის დროს. ამიტომ, სიფრთხილით უნდა მოხდეს პეგასისის და რიბავირინით მკურნალობის დაწყება აუტომუნური დაავადების მქონე პაციენტებში.

ალფა ინტერფერონების გამოყენებისას აღინიშნებოდა ფსორიაზის გამწვავება. ამ დროს უნდა განიხილებოდეს პეგასისით და რიბავირინით მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის შესაძლებლობები.

ენდოკრინული სისტემა

სხვა ინტერფერონების მსგავსად, პეგასის/რიბავირინის კომბინაციამ შეიძლება გაამწვავოს ჰიპოთირეოიდიზმი ან ჰიპერთირეოიდიზმი. მკურნალობის შეწყვეტის საკითხი დგება, როდესაც ვერ ხერხდება თირეოიდული ცვლილებების მკურნალობა-მართვა. გარდა ამისა, ინტერფერონებით მკურნალობის პროცესში შეიძლება დაფიქსირდეს ჰიპერგლიკემია და ჰიპოგლიკემია. თუ ვერ ხერხდება ამ სიმპტომების მედიკამენტოზური კონტროლი, არ უნდა დავიწყოთ პეგასისით მკურნალობა, როგორც მონო-, ასევე კომბინირებული თერაპიის სახით. თუ ეს სიმპტომები გაჩნდა მკურნალობის პროცესში და ვერ ხერხდება მათი

მედიკამენტოზური მართვა, რეკომენდებულია პეგასისით ან პეგასის/რიბავირინით მკურნალობის შეწყვეტა.

ნეიროფსიქიატრიული მოვლენები

მძიმე ფსიქიატრიული გვერდითი მოვლენები წარმოადგენენ როგორც სხვა ინტერფერონების, ასევე პეგასისით ან პეგასისის/რიბავირინით მკურნალობის გვერდით მოვლენებს. დეპრესია, სუიციდური ფიქრები, ან მცდელობები შეიძლება გაჩნდეს მკურნალობის პროცესში დამოუკიდებლად იმისა, აღენიშნებოდა თუ არა ადრე პაციენტს ფსიქონევროლოგიური დარღვევები. პეგასისით, როგორც მონო-, ასევე კომბინირებული თერაპიის დაწყება საფრთხილოა ფსიქიური აშლილობის მქონე პაციენტებში. მკურნალობის პროცესში საჭიროა მსგავსი სიმპტომების კონტროლი და მართვა. ექიმი ვალდებულია მსგავსი გვერდითი მოვლენების შესახებ გააფრთხილოს პაციენტი და დაარიგოს, რომ მსგავსი სიმპტომების გაჩენისთანავე აცნობოს ექიმს. ზოგ შემთხვევებში შესაძლოა საჭირო გახდეს მკურნალობის შეწყვეტაც. (იხ. თავი 2.6 გვერდითი ეფექტები). პედიატრიულ პაციენტებში პეგასისის დანიშვნისას საჭიროა განსაკუთრებული სიფრთხილის გამოჩენა და მუდმივი მონიტორინგი დეპრესიის სიმპტომებზე, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომელთაც ანამნეზში ჰქონდათ ან აქვთ თანმხლები ფსიქიატრიული დარღვევები.

ოფთალმოლოგიური მოვლენები

ინტერფერონებით მკურნალობამ მათ შორის პეგასისით ან პეგასის/რიბავირინით, შესაძლოა გამოიწვიოს სერიოზული ოფთალმოლოგიური დარღვევები, მხედველობის მნიშვნელოვან დაქვეითებამდეც. მკურნალობის დაწყების წინ აუცილებელია პაციენტს ჩაუტარდეს სრული ოფთალმოლოგიური გამოკვლევა. თუ პაციენტს ანამნეზში აღენიშნება ოფთალმოლოგიური დარღვევები მკურნალობის პროცესში აუცილებელია მათი პერიოდული კონტროლი. მკურნალობის პროცესში გამოვლენილი სიმპტომები პაციენტმა უნდა აცნობოს ექიმს, რომელიც გადაწყვეტს მკურნალობის გაგრძელების საკითხს.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა

ვინაიდან კარდიალურ მოვლენებს ამწვავებს მკურნალობის დროს რიბავირინით გამოწვეული ანემია, იმ პაციენტებს რომელთაც ბოლო 6 თვის განმავლობაში ანამნეზში აღენიშნებათ კარდიალური პათოლოგია არ უნდა დაენიშნოთ რიბავირინი. მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა ეკგ-ს გადაღება. თუ ინტერფერონით მკურნალობის შედეგად გართულდა გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგია დგება მკურნალობის დროებით ან სრულ შეწყვეტის საკითხი (იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი. გაცნათ ასევე რიბავირინის საინფორმაციო ფურცელს.)

ჰიპერმგრძობელობა

აღფა ინტერფერონით მკურნალობისას შეიძლება აღინიშნებოდეს ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები (მაგ. ურტიკარია, ანგიოედემა, ბრონქოკონსტრიქცია, ანაფილაქსია). თუ მსგავსი სიმპტომები გაჩნდა მკურნალობის პროცესში, სასწრაფოდ უნდა შეწყდეს მკურნალობა და ჩატარდეს ალერგიის საწინააღმდეგო ღონისძიებები. გარდამავალი გამონაყარი არ საჭიროებს მკურნალობის შეწყვეტას.

რესპირატორული სისტემა

აღფა ინტერფერონებით მკურნალობისას შეიძლება გაჩნდეს გვერდითი მოვლენები სასუნთქი სისტემის მხრივ, მათ შორის: დისპნოე, ინფილტრატები, პნევმონია და პნევმონიტი. აუხსნელი გენეზის ინფილტრატების გამოვლენის ან ფილტვების ფუნქციის გაუარესების შემთხვევაში რეკომენდებულია მკურნალობის შეწყვეტა.

ღვიძლის ფუნქციები

პაციენტებისათვის, რომელთაც პეგასისით ან პეგასისი/კოპეგუსით მკურნალობის პროცესში განუვითარდათ ღვიძლის ფუნქციის უეცარი დეკომპენსაცია, რეკომენდებულია მკურნალობის შეწყვეტა.

C ჰეპატიტი: ისევე როგორც სხვა აღფა ინტერფერონებით მკურნალობისას, პეგასისით ან პეგასისი/კოპეგუსის თერაპიული კურსის განმავლობაში შეიძლება აღინიშნებოდეს ალტ-ს მომატება ნორმის ზედა ზღვრამდე მიუხედავად ვირუსოლოგიური პასუხისა. თუ ალტ-ს მატება გრძელდება დოზის შემცირების მიუხედავად, რასაც თან სდევს ბილირუბინის მომატებაც, საჭირო ხდება მკურნალობის შეწყვეტა (იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

B ჰეპატიტი: C ჰეპატიტისაგან განსხვავებით, B ჰეპატიტის მკურნალობისას მოსალოდნელია დაავადების გამწვავება, რაც ხასიათდება ალტ-ს დონის მნიშვნელოვანი მატებით. კლინიკური კვლევების მიხედვით, პეგასისით B ჰეპატიტის მკურნალობისას ტრანსამინაზების მატებას თან ახლავს ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევა დეკომპენსაციის ნიშნების გარეშე. შემთხვევათა ნახევარში ტრანსამინაზების მაჩვენებლის ზედა ზღვართან შედარებით 10 ჯერ მატებისას, საჭიროა პეგასისის მიღების შეწყვეტა; დანარჩენი სხვა პრეპარატებით მკურნალობა კი უნდა გაგრძელდეს. პეგასისით B ჰეპატიტის მკურნალობისას რეკომენდირებულია ღვიძლის ფუნქციის მკაცრი კონტროლი.

აივ+C ჰეპატიტის კონინფექცია

აივ+C ჰეპატიტის კონინფექციის დროს ციროზიან პაციენტებში პეგასისისა და რიბავირინის კომბინაციასთან ერთად მაღალაქტიურმა ანტირეტროვირუსულმა თერაპიამ - HAART შეიძლება გაზარდოს ღვიძლის დეკომპენსაციის რისკი. ამიტომ, ასეთ შემთხვევაში, საჭიროა ღვიძლის დეკომპენსაციის ნიშნების, მათ შორის ასციტის, ენცეფალოპათიის, ვარიკოზული ვენებიდან სისხლდენის, ღვიძლის სინთეზური ფუნქციის დაქვეითების შეფასება –მაგ. Child-Pugh \geq 7 ქულა. ქულათა ჯამი შეიძლება შეიცვალოს მკურნალობასთან დაკავშირებული პარამეტრების ცვლილებით-მაგ. ჰიპერბილირუბინემიითა და ჰიპოალბუმინემიით და, არ არის აუცილებელი დაკავშირებული იყოს ღვიძლის დეკომპენსაციასთან. ღვიძლის დეკომპენსაციის გამოვლენის შემთხვევაში სასწრაფოდ უნდა შეწყდეს მკურნალობა.

ზრდა და განვითარება (პედიატრიული პაციენტები)

პეგასისის და რიბავირინის კომბინირებული თერაპიის შედეგად პედიატრიულ პაციენტებში შეინიშნა წონაში და სიმაღლეში ჩამორჩენა საწყის მაჩვენებელთან შედარებით და მეტად შესამჩნევი იყო 48-კვირიანი მკურნალობის შემდეგ. წონისა და სიმაღლის ასაკის შესაბამისი z-მაჩვენებელი ისევე, როგორც წონისა და სიმაღლის პოპულაციური ნორმის პროცენტული მაჩვენებელი, მკურნალობის განმავლობაში შემცირდა. უმეტეს შემთხვევაში მკურნალობის შემდეგ 2 წლიანი დაკვირვების დასრულებისას ზრდის ნორმის (წონის და სიმაღლის) პროცენტული მაჩვენებლები დაუბრუნდა საწყის (ასაკის შესაბამისი საშუალო

წონის საწყისი პროცენტული მანვენებელი იყო 64% და მკურნალობის დასრულებიდან 2 წლის შემდეგ 60%; ასაკის შესაბამისი საშუალო სიმაღლის საწყისი პროცენტული მანვენებელი იყო 54% და მკურნალობის დასრულებიდან 2 წლის შემდეგ 56%). მკურნალობის დასრულებისას პაციენტების 43%-ს აღენიშნა წონის მანვენებლის 15%-ით და მეტი შემცირება, 25%-ს სიმაღლის მანვენებლის 15%-ით და მეტი შემცირება ზრდის ნორმებთან შედარებით. მკურნალობის დასრულებიდან 2 წლის შემდეგ, შემთხვევითა 16%-ში საწყის პროცენტულ მანვენებელთან შედარებით შეინიშნებოდა წონის 15%-ით და მეტი ერთეულით შემცირება, და 11%-ში სიმაღლის საწყის პროცენტულ მანვენებელთან შედარებით სიმაღლის 15%-ით და მეტი ერთეულით შემცირება.

2.4.2 ზეგავლენა მანქანის ტარებაზე

პაციენტებისათვის, რომლებსაც აღენიშნებათ ძილიანობა, დაღლილობა ან სხვა მსგავსი სიმპტომები, მკურნალობის პროცესში დაუშვებელია მანქანის მართვა.

2.4.3 ლაბორატორიული გამოკვლევა

მკურნალობის დაწყების წინ საჭიროა ჰემატოლოგიური და ბიოქიმიური ლაბორატორიული ტესტების ჩატარება. მკურნალობის პროცესში ჰემატოლოგიური ტესტების ჩატარება საჭიროა 2- 4 კვირაში ერთხელ, ხოლო ბიოქიმიური ტესტების - 4 კვირაში ერთხელ. დამატებითი ლაბორატორიული ტესტების ჩატარება შეიძლება საჭირო გახდეს მკურნალობის პროცესში. პეგასისით და პეგასის/კოპეგუსით ჩატარებულ კვლევებში ჩართვის კრიტერიუმებად მიღებული იყო შემდეგი ლაბორატორიული მანვენებლები:

- თრომბოციტები $>90000/\text{მმ}^3$.
- ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) >1500 უჯრედი/ მმ^3 ;
- ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების TSH და T4-ის ნორმალური დონე ან ფარისებრი ჯირკვლის ადექვატურად კომპენსირებული ფუნქცია;
- აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კო-ინფექცია: $\text{CD}_4 \geq 200/\mu\text{ლ}$ ან $\text{CD}_4 \geq 100/\mu\text{ლ}$ - $<200/\mu\text{ლ}$ აივ-1 რნმ <5000 კოპია/მლამპლიკორ რნმ-1 მონიტორინგის ტესტის ვერსია 1.5 გამოყენებით (Amplivor HIV-1 Monitor Test, v 1.5)

2.4.4 ურთიერთქმედება სხვა პრეპარატებთან და სხვა სახის ურთიერთქმედება

C ჰეპატიტის პეგასისისა და კოპეგუსის კომბინაციით მკურნალობისას პეგასისისა და რიბავირინის შორის ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება არ გამოვლენილა.

ასევე, არ არის გამოვლენილი B ჰეპატიტის პეგასისისა და ლამივუდინით მკურნალობისას ლამივუდინის გავლენა პეგასისის ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებზე. პეგასისი 180 მკგ/კვირაში დოზით გამოყენებისას 4 კვირის განმავლობაში ჯანმრთელ მამაკაცებში არ ახდენდა გავლენას ტორბუტამიდის (CYP 2C9, მეფენიტონის (CYP 2C19), დებრისზოქინის (CYP 2D6) და დაფსონის (CYP 3A4) ფარმაკოკინეტიკაზე.

პეგასისი ციტოქრომ P-450 ფერმენტის ინჰიბიტორია და ზრდის თეოფილინის AUC-ს 25%-ით. თეოფილინის AUC –ს ასეთივე ცვლილება ხდება სტანდარტული ალფა-ინტერფერონით მკურნალობისას.

ალფა-ინტერფერონები აინჰიბირებენ ღვიძლის მიკროსომულ ფერმენტს ციტოქრომ P-450-ს. პეგასისის ან პეგასისის/რიბავირინის კომბინირებულ კურსთან პარალელურად თეოფილინის მიღებისას რეკომენდირებულია თეოფილინის კონცენტრაციის მონიტორინგი სისხლის შრატში და, საჭიროების შემთხვევაში, თეოფილინის დოზის შეცვლა.

კლინიკურ კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა C ჰეპატიტით დაავადებული 24 პაციენტი, რომლებიც იმყოფებოდნენ მეთადონის ჩანაცვლებით მკურნალობაზე საშუალო დოზით 95მგ(30-150 მგ) და მკურნალობდნენ პეგასისით 180 მკგ/კვირაში სისხლში, აღინიშნათ მეთადონის 10-15%-ით მაღალი კონცენტრაცია საწყის დონესთან შედარებით. ამ მონაცემების კლინიკური მნიშვნელობა არ არის ცნობილი, თუმცა ასეთ შემთხვევებში საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი მეთადონით ინტოქსიკაციის თავიდან ასაცილებლად.

12 კვირიან კლინიკურ კვლევაში, რომლითაც განისაზღვრებოდა რიბავირინის მოქმედება ზოგიერთი ნუკლეოტიდის ტრანსკრიპტაზას შექცევადი ინჰიბიტორის (ლამივუდინი, ზიდოვუდინი, სტავუდინი) უჯრედშიდა ფოსფორილირებაზე, ჩართული იყო 47 პაციენტი აივ+Cჰეპატიტის ვირუსის კოინფექციით. ნუკლეოტიდების შექცევადი ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორები არ ახდენენ გავლენას რიბავირინის ექსპოზიციაზე. რიბავირინისა და დიდანოზინის ერთად მიღება არ შეიძლება დიდანოზინისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების დიდოქსიადენოზინის, 5'-ტრიფოსფატის ექსპოზიციის გაზრდის გამო.

რიბავირინის გამოყენებისას გამოვლინდა ღვიძლის უკმრისობის (ლეტალური გამოსავლით), პერიფერიული ნეიროპათიის, პანკრეატიტის, სიმპომური პიპერლაქტატემიის/ლაქტაზური აციდოზის შემთხვევები.

კომპანია „როშის“ მიერ ჩატარებული კვლევების გარდა არსებობს, ასევე, კლინიკური კვლევა, სადაც პეგილირებული ალფა 2a ინტერფერონის-180 მკგ/კვირაში და ტელბიფურიდით მკურნალობისას აღინიშნა ნეიროპათიის განვითარების რისკის გაზრდა. ამ შედეგის მექანიზმი უცნობია. ნეიროპათიის ასეთივე მაღალი რისკი არ გამოირიცხება სხვა სტანდარტული და პეგილირებული ინტერფერონების გამოყენებისას. არ არის დაზუსტებული პეგილირებული ან სტანდარტული ინტერფერონის უპირატესობა ტელბიფურიდთან კომბინაციაში სამკურნალოდ.

ახათიოპრინი: რიბავირინმა ინოზინმონოფოსფატის დეჰიდროგენაზაზე ინჰიბიტორული მოქმედების გზით შეიძლება შეაფერხოს ახათიოპრინის მეტაბოლიზმი და 6-მეთილთიოინოზინ მონოფოსფატის (6-MTIMP) აკუმულაცია, რომელსაც ახასიათებს მიელოტოქსიური მოქმედება ახათიოპრინით ნამკურნალებ პაციენტებში. ცალკეულ შემთხვევებში, როდესაც რიბავირინისა და ახათიოპრინის კომბინაციის სარგებლობა რისკს აღემატება, შესაძლებელია ამ კომბინაციის გამოყენება, თუმცა რეკომენდებულია ჰემატოლოგიური მაჩვენებლების კონტროლი და, საჭიროების შემთხვევაში, მკურნალობის შეწყვეტა. (იხ. ქვეთავი 2.4.1 ზოგადი მითითებები)

2.5. გამოყენება სპეციალურ პოპულაციაში

2.5.1. ორსულობა

დაუშვებელია პეგასისის გამოყენება ორსულებში. პეგასისის მოქმედება რეპროდუქციის უნარზე ქალებში შესწავლილი არ არის. სხვა ალფა ინტერფერონების მსგავსად პეგასისის მიღებისას მაიმუნებში აღინიშნა მენსტრუალური ციკლის გახანგრძლივება, 17-ბეტა-ესტრადიოლისა და პროგესტერონის პიკური კონცენტრაციების მიღწევის შეფერხება. პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ აღდგა ნორმალური მენსტრუალური ციკლი. პეგასისის მოქმედება მამაკაცების პოპულაციაში რეპროდუქციის უნარზე არ არის შესწავლილი. მამრ რეზუს მაიმუნებში ალფა – 2a ინტერფერონის 25×10^6 IU/კგ/დღეში მიღებისას რეპროდუქციული დარღვევები არ გამოვლენილა. არ არის შესწავლილი, ასევე, პეგასისის ტერატოგენული ეფექტები. ალფა – 2a ინტერფერონი სარწმუნოდ ზრდის ბუნებრივი აბორტების რისკს მაიმუნებში. მიუხედავად იმისა, რომ ალფა-2 a ინტერფერონით მკურნალობისას ორსული

მაიმუნების შთამომავლებში ტერატოგენული ეფექტები არ გამოვლენილა, პეგასისის მიღებისას მაინც რეკომენდირებულია კონტრაცეპტივების გამოყენება.

პეგასისის გამოყენება რიბავირინთან კომბინაციაში

რიბავირინს გააჩნია ტერატოგენული და ემბრიოგენული მოქმედება, ამიტომ რიბავირინით მკურნალობა წინააღმდეგნაჩვენებია ორსულებსა და ორსულების პარტნიორებში. რიბავირინით მკურნალობისას რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებმა და მათმა პარტნიორებმა მკურნალობისას და მკურნალობის დასრულებიდან 6 თვის განმავლობაში უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეპციული საშუალება 2 სახეობა. პეგასისის რიბავირინთან კომბინაციაში გამოყენებისას იხ. კოპეგუსის (რივაბირინის) გამოყენების ინსტრუქცია.

2.5.2 ლაქტაციის პერიოდი

არ არის დადგენილი, ხდება თუ არა პეგასისი/კოპეგუსი დედის რძეში. ყოველ შემთხვევაში, არასასურველი რეაქციების თავიდან ასაცილებლად უნდა შეწყდეს მისი მიღება ლაქტაციის პერიოდში სარგებლიანობა/რისკის გათვალისწინებით.

2.5.3 გამოყენება პედიატრიაში

პეგასისის ეფექტურობა და უსაფრთხოება არ არის შესწავლილი 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში. აღსანიშნავია, რომ პეგასისი საინექციო ხსნარი შეიცავს ბენზილ-ალკოჰოლს. აღწერილია ჭარბი ბენზილ-ალკოჰოლის ზემოქმედებით გამოწვეული ახალშობილთა სიკვდილობის იშვიათი შემთხვევები. დაუშვებელია პეგასისის გამოყენება ახალშობილებსა და ბავშვებში. (იხ. თავი 2.3 წინააღმდეგნაჩვენებები)

2.5.4 ხანდაზმული პაციენტები

კლინიკური კვლევებით დადგენილია, რომ არ არის საჭირო სპეციალური დოზირება ხანდაზმულ პაციენტებში

2.5.5 თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის ტერმინალური სტადიის დროს რეკომენდირებულია პეგასისის 135 მკგ/კვირაში საწყისი დოზის გამოყენება(იხ. ქვეთავი 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ შემთხვევებში). თირკმლის ფუნქციის დარღვევის დროს, დარღვევის ხარისხისა და საწყისი დოზირების მიუხედავად, აუცილებელია პაციენტების მკაცრი მონიტორინგი და გვერდითი ეფექტების გამოვლენისას დოზის შემცირება. რიბავირინის გამოყენებისას იხ. ასევე კოპეგუსის გამოყენების ინსტრუქცია

2.5.6 ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

კომპენსირებული ციროზის მქონე პაციენტებში (მაგ. Child Pugh A), პეგასისის გამოყენება უსაფრთხოა. დეკომპენსირებული ციროზის (მაგ. Child Pugh B/C ან სისხლდენა ვარიკოზულად გაგანიერებული ვენებიდან), შემთხვევაში პეგასისის უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის (იხ.2.3 წინააღმდეგნაჩვენებები) Child-Pugh კლასიფიკაციით პაციენტები იყოფა“მსუბუქ”, “ზომიერ” და “ძიმე” ჯგუფებად, რაც შეესაბამება 5-6, 7-9 და 10-15 ქულას შესაბამისად.

შეფასება	დაზიანების ხარისხი	ქულა
ენცეფალოპათია	არარსებობა	1
	1-2 ხარისხი	2

	3-4* ხარისხი	3
ასციტი	არარსებობა	1
	მსუბუქი	2
	ზომიერი	3
S-ბილირუბინი (მგ/დლ) SI ერთეული=მიუმოლი/ლ	<2	1
	2-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-ალბუმინი(გ/დლ)	>3.5	1
	3.5-2.8	2
	<2.8	3
INR	<1.7	1
	1.7-2.3	2
	>2.3	3

* ქულებით შეფასება ხდება Trey, Burns და Saunders მიხედვით (1966).

2.6. არასასურველი გვერდითი ეფექტები

პეგასისით ან პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას მოსალოდნელია ალფა-ინტერფერონებისათვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტების განვითარება.

2.6.1. კლინიკური კვლევები

პეგასისისა და პეგასისი/რიბავირინის, ალფა-ინტერფერონის და ალფა ინტერფერონი/რიბავირინის ჯგუფებში ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები ერთნაირი სიხშირითა და სიმძიმით ვლინდება. პეგასისითა და პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმისაა და არ საჭიროებს პრეპარატის დოზის ცვლილებას ან მკურნალობის შეწყვეტას.

ქრონიკული B ჰეპატიტი

კლინიკურ კვლევებში 48 კვირიანი მკურნალობისას და მკურნაობის დასრულებიდან 24 კვირის განმავლობაში დაკვირვების პერიოდში ქრონიკული B და C ჰეპატიტების შემთხვევაში პეგასისის უსაფრთხოების პროფილი ერთნაირი იყო, თუმცა გამოვლენილი გვერდითი ეფექტების სიხშირე შესამჩნევად ნაკლები იყო ქრონიკული B ჰეპატიტის დროს. (იხ. ცხრილი 3). გვერდითი ეფექტები პეგასისით მკურნალობისას გამოვლინდა 88%-ში, ლამივუდინით მკურნალობისას -53%-ში, სერიოზული გვერდითი ეფექტები კი გამოვლინდა პეგასისის ჯგუფის 6%-ში და ლამივუდინის ჯგუფის 4%-ში.

მკურნალობის შეწყვეტა გვერდითი ეფექტებისა და ლაბორატორიული ცვლილებების განვითარების გამო საჭირო გახდა პეგასისით ნამკურნალები პაციენტების 5%-ში, ლამივუდინის ჯგუფში კი 1%-ზე ნაკლებში. პაციენტებში ციროზის დიაგნოზით პრეპარატების მოხსნის საჭიროების სიხშირე ისეთივე იყო, როგორც ჩვეულებრივ პოპულაციაში. პეგასისზე ლამივუდინის დამატება არ ცვლიდა პეგასისის უსაფრთხოების პროფილს.

ქრონიკული C ჰეპატიტი

48 კვირიანი თერაპიული კურსის განმავლობაში პეგასისის მონოთერაპიის შემთხვევაში გვერდითი ეფექტების გამოვლენის სიხშირე შეადგენდა 9%-ს და პეგასისი/კოპეგუსი 1000-1200 მგ-ის კომბინაციური თერაპიის შემთხვევაში კი 13%-ს. მკურნალობის შეწყვეტა გვერდითი ეფექტებისა და ლაბორატორიული ცვლილებების განვითარების გამო საჭირო გახდა 1% და 3%-ში შესაბამისად.

პაციენტებში ციროზის დიაგნოზით პრეპარატების მოხსნის საჭიროების სიხშირე ისეთივე იყო, როგორც ჩვეულებრივ პოპულაციაში. პეგასისი+კოპეგუსი 1000-1200 მგ-ის კომბინაციის დროს მკურნალობის ხანგრძლივობის 24 კვირამდე შემცირებამ ან კოპეგუსის დოზის შემცირებამ 1000-1200 მგ-დან 800 მგ-დე სერიოზული გვერდითი ეფექტები შეამცირა 11%-დან 3%-დე, მაშინ როცა, მკურნალობის შეწყვეტის აუცილებლობამ მოიკლო 13%-დან 5%-დე და კოპეგუსის დოზის შემცირება აღინიშნა 39% დან 19%-დე.

პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b-ს მიმართ რეზისტენტული ქრონიკული C ჰეპატიტი

პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b რეზისტენტულ პაციენტებში 72 კვირიანი მკურნალობის კურსის დროს მკურნალობის შეწყვეტა გვერდითი ეფექტებისა და ლაბორატორიული ცვლილებების განვითარების გამო საჭირო გახდა პეგასისის ჯგუფის 12%-ში და კოპეგუსისი ჯგუფის 13%-ში, 48 კვირიანი მკურნალობის კურსის დროს კი 6% და 7%-ში შესაბამისად. ციროზიან პაციენტებში, 72 კვირიანი მკურნალობის კურსის დროს პრეპარატის მიღების შეწყვეტის აუცილებლობა (13% - 15% პეგასისისა და კოპეგუსის ჯგუფებში) უფრო მაღალი იყო 48 კვირიანი მკურნალობის ჯგუფთან შედარებით- 6% -7%- შესაბამისად. კვლევის დასაწყისშივე გამოირიცხა პაციენტთა ჯგუფი, რომელთაც ჩატარებული მკურნალობის შედეგად აღინიშნათ ჰემატოლოგიური დარღვევები.

მეორე კვლევაში, სადაც ჩართულნი იყვნენ პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b-ს მიმართ რეზისტენტული პაციენტები ფიბროზის ან ციროზის თანაარსებობისას (იშაკის შკალით 3-6 ქულა) და თრომბოციტების რიცხვით $>50,000/მმ^3$, ამასთან, მკურნალობა გრძელდებოდა 48 კვირის განმავლობაში, პირველი 20 კვირაში გამოვლინდა შემდეგი ლაბორატორიული ცვლილებები: ჰემოგლობინ <10 გ/დლ-26.3%, ნეიტროფილები $<750/მმ^3$ -30%, თრომბოციტები $<50,000/მმ^3$ 13%-ში, (იხ. 2.4)

აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექცია

აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს კლინიკური გვერდითი ეფექტები პეგასისის მონოთერაპიისა და პეგასისი/კოპეგუსის ჯგუფებში არ განსხვავდებოდა C ჰეპატიტის ვირუსის მონოინფექციის ჯგუფებში გამოვლენილი გვერდითი ეფექტებისაგან.

48 კვირიანი NR15961 კვლევაში, ჩართული პაციენტებისათვის (N = 51) $CD4 < 200/\mu l$ -ით, მკურნალობის დროს გამოვლენილი გვერდითი ეფექტებისა და ლაბორატორიული ცვლილებების განვითარების გამო მკურნალობის შეწყვეტა პეგასისის ჯგუფში საჭირო გახდა 16%-ში, პეგასისი+800 მგ კოპეგუსის ჯგუფში- 15%, აქედან ლაბორატორიული ცვლილებების გამო 4% - 3%-ში შესაბამისად.

აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს კომბინირებული თერაპიის ჯგუფში პეგასისის დოზის შემცირება საჭირო გახდა 39%-ში, კოპეგუსის დოზის შემცირება კი 37%-ში. სერიოზული გვერდითი ეფექტები გამოვლინდა 21% და 17%-ში პეგასისის მონოთერაპიის და პეგასისი/კოპეგუსის ჯგუფში შესაბამისად. პეგასისით მკურნალობა ასოცირებული იყო $CD4+$ აბსოლუტური რიცხვის შემცირებასთან $CD4+$ უჯრედების პროცენტობის შემცირების გარეშე. მკურნალობის დასრულების შემდეგ დაკვირვების პერიოდში $CD4+$ უჯრედების რიცხვი დაუბრუნდა საწყის მნიშვნელობას. დაკვირვების პერიოდში პეგასისის უარყოფითი გავლენა აივ ვირემიაზე არ გამოვლენილა.

ცხრილში ნაჩვენებია გვერდითი ეფექტები, რომლებიც ვლინდებოდა პეგასისით ან პეგასისი+ რიბავირინის ან ინტერფერონ ალფა 2b+რიბავირინის ჯგუფებში 10%-ზე მაღალი სიხშირით

ცხრილი 3. გვერდითი ეფექტები (10%-ზე მაღალი სიხშირით გამოვლენილი

სხვადასხვა ჯგუფებში)

	B ჰეპატიტი	C ჰეპატიტი				აივ+ ჰეპატიტი C	ჰეპ- ინტერფერონ ალფა2b მიმართ რეზისტენ- ტიული ჰეპატიტი C
	პეგასისი 180 µg 48 კვირის განმ. (WV16240 + WV16241)	პეგასისი 180 µg 48 კვირა (NV15801 + მონო- თერაპია)	პეგასისი 180 µg+ რიბა- ვირინი 800 მგ 24 კვირა (NV15942)	პეგასისი 180 µg+ რიბა- ვირინი 1000-1200 მგ 48 კვირა (NV15801 + NV15942)	ინტერ- ფერონ ალფა2b 180 µg+ რიბა- ვირინი 1000-1200 მგ 48 კვირა (NV15801)	პეგასისი 180 µg+ რიბა- ვირინი 800 მგ 24 კვირა პეგასისი 180 µg+ რიბა- ვირინი 800 მგ 24 კვირა	პეგასისი 180 µg+ რიბა- ვირინი 1000-1200 მგ 72 კვირა (MV17150)
	N=448	N=827	N=207	N=827	N=443	N=288	N=156
	%	%	%	%	%	%	%
<i>მეტაბოლური და კვების დარღვევები</i>							
ანორექსია	13	16	20	27	26	23	15
წონის კლება	4	5	2	7	10	16	9
<i>ფსიქიატრიული დარღვევები</i>							
უძილობა	6	20	30	32	37	19	29
დეპრესია	4	18	17	21	28	22	16
გალიზიანება	3	17	28	24	27	15	17
კონცენტრაციის უნარის დაქვეითება	2	9	8	10	13	2	5
აფორიაქება	3	6	8	8	12	8	6
<i>ნერვული სისტემის დარღვევები</i>							
თავის ტკივილი	23	52	48	47	49	35	32
თავბრუსხვევა ვერტიგოს ჩათვლით	6	15	13	15	15	7	10
<i>რესპირატორული სისტემა</i>							
ქოშინი	1	5	11	13	14	7	11
ხველა	2	4	8	13	7	3	17
<i>საჭმლის მომხელებელი სისტემა</i>							
გულისრევა	6	24	29	28	28	24	24
ფაღარათი	6	16	15	14	10	16	13
მუცლის ტკივილი	4	15	9	10	9	7	9
<i>კანი და კანქვეშა ქსოვილი</i>							
ალოპეცია	17	23	25	24	33	10	18

ქავილი	6	13	25	21	18	5	22
დერმატიტი	<1	9	15	16	13	1	1
კანის სიმშრალე	1	5	13	12	13	4	17
<i>ძვალ-სახსროვანი სისტემა</i>							
მიალგია	25	37	42	38	49	32	22
ართრალგია	10	26	20	22	23	16	15
<i>სხვადასხვა</i>							
დაღლილობა	21	49	45	49	53	40	36
ტემპერატურული რეაქცია	52	35	37	39	54	41	20
	6	30	30	25	34	16	12
ინფექცია	7	22	28	21	16	10	12
ტკივილი	1	11	9	10	9	6	6
ასთენია	11	7	18	15	16	26	30

- კლინიკურ კვლევებში 450 პაციენტიმ კურნალობდა პეგასისი+ლამიფუდინით. დანარჩენ შემთხვევებში ლამიფუდინს პეგასისის სუსაფრთხოების პროფილზე გაეყენა არ ჰქონია.

გვერდითი ეფექტები 1%-ზე მეტი და 10%-ზე ნაკლები სისხრით, რომლებიც გამოვლინდა B3 კეპატივის,

C3 კეპატივის და აივ+C3 კეპატივის ვირუსის კონფექციის პეგასისის მონოთერაპიის სანკომ ბინირებულ ითერაპიის სახით მკურნალობისას:

ინფექციები: მარტივი ჰერპესი, საშარდე გზების ინფექციები, ბრონქიტი, კანდიდოზი.

ჰემატოლოგიური და ლიმფურის სისტემა: ლიმფადენოპათია, ანემია, თრომბოციტოპენია

ენდოკრინული სისტემა: ჰიპოთირეოიდიზმი, ჰიპერთირეოიდიზმი.

ნერვული სისტემის და ფსიქიატრიული დარღვევები: მესხიერების დაქვეითება, გემოს შეგრძნების დარღვევა, პარესთეზია, ჰიპერესთეზია, ტრემორი, სისუსტე, ემოციურია შლილობები, ხასიათის ცვლილება, ნევროზი, აგრესია, ლიბიდოს დაქვეითება, შაკიკი, სომნოლენცია, კოშმარები, სინკოპე.

ოფთალმოლოგიური მოვლენები: მხედველობის დაბინდვა, ქსეროფთალმია, თვალის ანთებითი დაავადებები,

ყური და ღვიძლის: ვერტიგო, ყურის ტკივილი

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: გულის ფრიალი, პერიფერიული შეშუპება, ტაქიკარდია

სისხლძარღვების და ზიანება: შეწითლებები

რესპირატორული სისტემა: ყელის ტკივილი, რინიტი, ნაზოფარინგიტი, სინუსების შეშუპება, ცხვირიდან სისხლდენა, ქოშინი და ტვირთვისას

გასტრო-ინტესტინური სისტემის დარღვევები: დებინება, დისპეფსია, მეტეორიზმი, პირის სიმშრალე, პირის ღრუს დაწყლულება, ღრძილებიდან სისხლდენა, სტომატიტი, დისფაგია, გლოსიტი.

კანი და კანქვეშა ქსოვილი: კანის დაზიანება, სიწითლე, ეგზემა, ფსორიაზი, ურტიკარია, ფოტომგრძობელობის რეაქციები, ოფლიანობა, ღამის ოფლიანობა

ძვალ-კუნთოვანი და შეამერთებელ ქსოვილოვანი სისტემა: ძვლების, ზურგის, კისრის ტკივილი, კუნთების კრამპები, კუნთოვანი სისუსტე, ძვლებისა და კუნთების ტკივილი, ართრიტი

რეპროდუქციული სისტემა და სარძევე ჯირკვლები: იმპოტენცია.

სხვადასხვა: გრიპისმაგვარი დაავადება, ლეთარგია, წამოსურება, ტკივილი გულმკერდში, წყურვილის გაძლიერება,

გვერდითი ეფექტები 1%-ზე მეტი და 2%-ზე ნაკლები სიხშირით, რომლებიც გამოვლინდა აივ+ C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის პეგასისი+რიბავირინით მკურნალობისას იყო: ჰიპერლაქტაციდემია, ლაქტატური აციდოზი, გრიპი, პნევმონია, აფექტური რეაქციები, აპათია, ტინიტუსი, ხახისა და ხორხის ტკივილი, ქეილიტი, შექნილი ლიპოდისტროფია და ქრომატურია. სხვა ალფა ინტერფერონების მსგავსად პეგასისი/რიბავირინი ან პეგასისით მკურნალობას შეიძლება თან ახლდეს ნაკლებად დამახასიათებელი-იშვიათი გვერდითი ეფექტები: ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციები, კანის ინფექციები, ოტიტი, ენდოკარდიტი, სუიციდი, დოზის გადაჭარბება, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა, ღვიძლის გაცხიმოვნება, ქოლანგიტი, ღვიძლის ავთვისებიანი ნეოპლაზია, კუჭისა და 12გოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადება, გასტრო-ინტესტინური სისხლდენა, პანკრეატიტი, სხვადასხვა არითმია, მათ შორის მოციმციმე არითმია, პერიკარდიტი, აუტოიმუნური დაავადებები (მაგ. იდიოპათიური თრომბოციტოპენიური პურპურა, ფსორიაზი, რევმატოიდული ართრიტი, წითელი მგლურა), მიოზიტი, პერიფერიული ნეიროპათია, სარკოიდოზი, ფატალური ინტერსტიციული პნევმონიტი, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია, რქოვანას დაწყლულება, ცერებრული ჰემორაგია, თრომბოზული თრომბოციტოპენიური პურპურა, ფსიქოზური აშლილობა, ჰალუცინაციები. სხვა ალფა ინტერფერონების მსგავსად, პეგასისი+კოპეგუსით მკურნალობისას იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს პანციტოპენია და აპლაზიური ანემია.

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

C ჰეპატიტის კომბინაციური მკურნალობისას იხილეთ ასევე რიბავირინის ინსტრუქცია და რიბავირინის მოქმედება ლაბორატორიულ პარამეტრებზე.

ჰემატოლოგია

სხვა ალფა-ინტერფერონების მსგავსად, პეგასისითა და პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას აღინიშნება ჰემატოლოგიური მანევრებლების რაოდენობრივი შემცირება, რაც ძირითადად შექცევადია დოზის შემცირების შედეგად და მკურნალობის შეწყვეტიდან 4-8 კვირაში უბრუნდება საწყის მანევრებლებს.(იხ.2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები და 2.2.1 დოზირების ინსტრუქციები განსაკუთრებულ შემთხვევებში). თრომბოციტოპენია და ანემია ძირითადად ვლინდება აივ+ C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს.

ამ ცვლილებების უმეტესობის უკუგანვითარება ხდება დოზის შემცირების და ზრდის ფაქტორების მიღებით და იშვიათად საჭიროებს მკურნალობის შეწყვეტას.

ჰემოგლობინი და ჰემატოკრიტი

C ჰეპატიტის პეგასისით მონოთერაპიის დროს პაციენტთა მხოლოდ 1 %-ს , მათ შორის პაციენტებს ციროზის დიაგნოზით, აღენიშნებათ ჰემოგლობინისა და ჰემატოკრიტის შემცირება და ესაჭიროებათ პრეპარატის დოზის მოდიფიცირება(შემცირება). პეგასისი+ 1000/1200 მგ რიბავირინით მკურნალობისას პაციენტთა დაახლოებით 10%-ს მკურნალობის 48 კვირაზე ესაჭიროება პრეპარატის დოზის შემცირება ანემიის გამო. აივ+ C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს პეგასისით მონოთერაპიის და პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას ანემია (<10გ/დლ) აღენიშნა 7% და 14%-ში შესაბამისად.

ლეიკოციტები

პეგასისით მკურნალობისას მცირდება ლეიკოციტებისა და ნეიტროფილების რაოდენობა. ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება 500 უჯრედი/მმ³-მდე გამოვლინდა პეგასისით მკურნალობისას B ჰეპატიტის მქონე პაციენტების 4%-ში, პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას კი C ჰეპატიტის 5%-ში. აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება 500

უჯრედი/მმ³-მდე 13% და 11 % ში შესაბამისად პეგასისის მონოთერაპიით და კომბინაციური მკურნალობის დროს.

თრომბოციტები

კლინიკურ კვლევებში C ჰეპატიტის პეგასისით მკურნალობისას თრომბოციტების რიცხვის შემცირება 50000 უჯრედი/მმ³-მდე აღინიშნა 5%-ში, რაც ძირითადად გამოვლინდა ღვიძლის ციროზით გართულების მქონე და პაციენტთა იმ ჯგუფში, რომელთა შემთხვევაშიც კვლევაში ჩართვისას თრომბოციტების რიცხვი შეადგენდა 75000 უჯრედი/ მმ³ ან უფრო ნაკლებს. B ჰეპატიტის შემთხვევაში თრომბოციტების რიცხვის შემცირება 50000 უჯრედი/მმ³-დე აღინიშნა კლინიკურ კვლევებში ჩართულ პაციენტებს საწყისი თრომბოციტოპენიით. აივ+ C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექციის დროს თრომბოციტების რიცხვის შემცირება 50000 უჯრედი/მმ³-დე აღინიშნა 10% და 8%- ში პეგასისით მონოთერაპიის და პეგასისი/ რიბავირინით მკურნალობისას შესაბამისად.

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციები

პეგასისით მკურნალობისას შეიძლება გამოვლინდეს ფარისებრი ფუნქციის კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევები. (იხ.2.4.) პეგასისით მკურნალობის ფონზე გამოვლენილი ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევების სისშირე ისეთივეა, როგორც სხვა ინტერფერონებით მკურნალობისას.

თრიგლიცერიდები

ინტერფერონით და შესაბამისად პეგასისით მკურნალობისას აღინიშნება ტრიგლიცერიდების დონის მატება.

ანტი-ინტერფერონული ანტიბიოტისხეულები

პეგასისით ან პეგასისი/რიბავირინით მკურნალობისას ინტერფერონის საწინააღმდეგო ანტიბიოტისხეულების დაბალი ტიტრი გამოვლინდა C ჰეპატიტიანი პაციენტების 3%-ში(25/835). ანტიბიოტისხეულების პათოლოგიურ-კლინიკური მნიშვნელობა არ არის ცნობილი. ასევე, არ აღინიშნებოდა კორელაცია ინტერფერონის საწინააღმდეგო ანტიბიოტისხეულების წარმოაქმნასა და მკურნალობის ეფექტურობას ან გვერდითი ეფექტების განვითარებას შორის.

2.6.2. პოსტმარკეტინგული მონაცემები

პეგასისითა და რიბავირინით მკურნალობისას პოსტმარკეტინგულ პერიოდში ცალკეულ შემთხვევებში გამოვლინდა მულტიფორმული ერითემა, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი - ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი, წითელი უჯრედების აპლაზია PRCA და სუციდის აზრები. დეჰიდრატაციის შემთხვევები გამოვლინდა იშვიათად. ასევე, სხვა ინტერფერონებით მკურნალობის მსგავსად, პეგასისისა და კოპეგუსით მკურნალობისას აღინიშნა ბადურის აშრეების შემთხვევები. სხვა ინტერფერონებით მკურნალობის მსგავსად, პეგასისით მონოთერაპიის ან კოპეგუსთან კომბინაციური მკურნალობისას აღინიშნა ღვიძლისა და თირკმლის ტრანსპლანტატის მოცილების რეაქციები.

2.7. ჭარბი დოზირება

აღწერილია ერთკვირიანი ინტერვალის ნაცვლად ორ დღეში ორი ინექციის და ყოველდღიურად ერთი კვირის განმავლობაში პრეპარატის გამოყენება საერთო დოზით – 1260 მკგ/კვირაში. რაიმე სერიოზული გვერდითი მოვლენა არ არის რეგისტრირებული. პეგასისი თირკმლის კარცინომისა და ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის დროს კვლევებში გამოყენებულია 540-630 მკგ/კვირაში დოზით შესაბამისად. ჭარბი დოზით მიღებასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტებია: დაღლილობა, ღვიძლის ფერმენტების მატება, ნეიტროპენია და

თრომბოციტოპენია. კლინიკურ კვლევებში არ დაფიქსირებულა დოზის გადაჭარბების შემთხვევა. იხილეთ რიბავირინის გამოყენების ინსტრუქცია.

3. ფარმაკოლოგიური მოქმედება და ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

PEG რეაგენტის (ბი-მონომეთ-ოქსიპოლიეთილენ-გლიკოლი) ინტერფერონ ალფა2 a -სთან კონიუგაციით მიიღება პევილირებული ალფა2 a ინტერფერონი. პევილირებული ალფა2 a ინტერფერონის მიღება ხდება ბიოსინთეზის გზით რეკომბინანტული დნმ ტექნოლოგიის გამოყენებით და წარმოადგენს პროდუქტს, რომლის სინთეზი ხდება *E. coli* -ში ჩაშენებული ადამიანის კლონირებული ლეიკოციტების ინტერფერონის ექსპრესირებული გენით. PEG რეაგენტის სტრუქტურა პირდაპირ გავლენას ახდენს პეგასისის ფარმაკოლოგიაზე. კერძოდ, PEG ნაწილაკის ზომა (40 კდა), და განტოტება განაპირობებს მის შეწოვას, განაწილებას და ელიმინაციას. რიბავირინის ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლების შესახებ ინფორმაცია იხილეთ რიბავირინის საინფორმაციო ბუკლეტში.

3.1.1. მოქმედების მექანიზმი

პეგასისი *in vitro* ავლენს ინტერფერონ ალფა2a-ს ანტივირუსულ და ანტიპროლიფერაციულ თვისებებს. ინტერფერონი ურთიერთქმედებს უჯრედის ზედაპირზე განლაგებულ სპეციფიურ რეცეპტორებთან, რითიც იწყება რთული უჯრედშიდა სიგნალის გადაცემა და გენის ტრანსკრიპციის სწრაფი გააქტივება. ინტერფერონის მიერ გააქტივებული გენი იწვევს მრავალ ბიოლოგიურ ეფექტს და მათ შორის ინფიცირებულ უჯრედში ვირუსის რეპლიკაციის და უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირებას და იმუნომოდულაციას. პეგასისის მიღებისას ქრ. C ჰეპატიტის დროს C ჰეპატიტის ვირუსის რნმ-ის ცვლილება ხდება ორ ფაზად. C ჰეპატიტის ვირუსის რნმ-ის პირველი შემცირება აღინიშნება პეგასისის პირველი დოზის მიღებიდან 24-36 სთ-ში. მეორედ შემცირება აღინიშნება მყარი ვირუსული პასუხის შემთხვევაში პეგასისისით მკურნალობიდან 4-16 კვირაში. პეგასისი 180 მკგ/კვირაში დოზით სტანდარტულ ალფა ინტერფერონთან შედარებით აუმჯობესებს ვირუსულ პასუხს და მკურნალობის შედეგს. პეგასისი ასტიმულირებს ეფექტორი პროტეინების შრატის ნეოპტერინისა და 2',5'-ოლიგოადენილატსინთაზას და რაც დოზა-დამოკიდებული პროცესია. 2',5'-ოლიგოადენილატსინთაზას მაქსიმალური სინთეზი ხდება პეგასისის 135-180 მკგ/კვირაში დოზირებისას და მისი კონცენტრაცია მაქსიმალური რჩება მთელი კვირის განმავლობაში. 2',5'-ოლიგოადენილატსინთაზას სინთეზი და აქტივობა შემცირებულია 62 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში და თირკმლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის დროს კერძოდ, კრეატინინის კლირენსი შეადგენს 20-40 მლ/წთ. ამ მონაცემების შესაბამისობა პეგასისის ფარმაკოდინამიკურ მარკერებთან არ არის ცნობილი

3.1.2. კლინიკური ეფექტურობის კვლევები

B ჰეპატიტი

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პეგასისი მონოთერაპიის სახით ეფექტურია როგორც HBeAg -დადებითი, ისე HBeAg-უარყოფითი-ანტი HBeAg-დადებითი ფორმის ქრონიკული B ჰეპატიტის შემთხვევაში

კლინიკური ეფექტურობის დამადასტურებელი კლინიკური კვლევები

კვლევებში ჩართული იყვნენ პაციენტები ქრონიკული B ჰეპატიტით, B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ-ის აქტიური რეპლიკაციით, ალანინამინოტრანსფერაზის მომატებული დონით და ღვიძლის ბიოფსიით გამოვლენილი ქრონიკული ჰეპატიტის სურათით. WV16240 კვლევაში ჩართული იყო HBeAg –დადებითი პაციენტები, WV16241 კვლევაში კი პაციენტები HBeAg-უარყოფითი - ანტი HBeAg-დადებითი ტესტით. ორივე კვლევაში მკურნალობა გრძელდებოდა 48 კვირის განმავლობაში და მკურნალობის დასრულების შემდეგ დაკვირვება გრძელდებოდა 24 კვირის განმავლობაში. ორივე კვლევაში ხდებოდა პეგასისისა და პლაცებოს, პეგასისისა და ლამიფუდინის კომბინაციის ლამიფუდინის მონოთერაპიასთან შედარება. კვლევებში არ იყვნენ ჩართული პაციენტები აივ+ B ჰეპატიტის კოინფექციით. ვირუსული პასუხი ორივე კვლევის ჯგუფებში მოტანილია ცხრილში 4. B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ-ის განსაზღვრა ხდებოდა Cobas Amplicor მეთოდით (დეტექციის ზღვარი 100 ერთეული/მლ).

ცხრილი 4. სეროლოგიული, ვირუსული და ბიოქიმიური პასუხი B ჰეპატიტის მკურნალობის დროს

	WV16240 კვლევა HBeAg –დადებითი პაციენტები			WV16241 კვლევა HBeAg-უარყოფითი - ანტი HBeAg- დადებითი პაციენტები		
	პეგასისი 180 მკგ და პლაცე- ბო (N=271)	პეგასისი 180 მკგ და ლამიფუდინი 100 მკგ (N=271)	ლამიფუდინი 100 მკგ (N=272)	პეგასისი 180 მკგ და პლაცებო (N=177)	პეგასისი 180 მკგ და ლამიფუდინი 100 მკგ (N=179)	ლამიფუდინი 100 მკგ (N=181)
HBeAg სეროკონვერსია	32% ¹	27%	19%	არ ნატარებულა	არ ნატარებულა	არ ნატარებულა
B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ*	32% ²	34%	22%	43% ⁵	44%	29%
ALT –ს ნორმალიზაცია	41% ³	39%	28%	59% ⁶	60%	44%
HBsAg სეროკონვერსია	3% ⁴	3%	0%	3%	2%	0%

* HBeAg-დადებითი პაციენტებისათვის: B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ<105 ერთ/მლ

HBeAg-უარყოფითი - ანტი HBeAg-დადებითი პაციენტებისათვის: B ჰეპატიტის ვირუსის დნმ<2 x 10⁴ ერთ/მლ

1 შეფარდება (95% CI) vs. ლამიფუდინი = 2.00 (1.34 – 2.97), p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით)<0.001

2 შეფარდება (95% CI) vs. ლამიფუდინი = 1.64 (1.12 – 2.42), p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით) = 0.012

3 შეფარდება (95% CI) vs. ლამიფუდინი = 1.77 (1.23 – 2.54), p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით) = 0.002

4 შეფარდება –განუსაზღვრეელია. p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით) = 0.004

5 შეფარდება (95% CI) vs. ლამიფუდინი = 1.84 (1.17 – 2.89), p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით) = 0.007

6 შეფარდება (95% CI) vs. ლამიფუდინი = 1.86 (1.22 – 2.85), p(კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტით) = 0.004

C ჰეპატიტი

კლინიკური კვლევებით დადასტურებულია, რომ პეგასისი მონოთერაპიის სახით ან კომპლექსურად (რიბავირინი) კომბინირებული მკურნალობისას ეფექტურია

ქრონიკული C ჰეპატიტის მათ შორის ღვიძლის კომპენსირებული ციროზის და აიუ+ C ჰეპატიტის კონფექციის დროს ეფექტურობის დამადასტურებელი კლინიკური კვლევები არანამკურნალებ ახლადდიაგნოსტირებულ პაციენტებში

კვლევებში ჩართული იყვნენ პაციენტები ქრონიკული C ჰეპატიტით, განსაზღვრადი HCV რნმ-ით, ალანინამინოტრანსფერაზის მომატებული დონით და ღვიძლის ბიოფსიით გამოვლენილი ქრონიკული C ჰეპატიტით.

NV15495 კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები ციროზის ჰისტოლოგიური (80%) დიაგნოზით ან ციროზის გარდამავალი ფორმით (20%). კვლევაში ჩართული პაციენტების მკურნალობა, მკურნალობის ხანგრძლივობა და გამოსავალი იხ., ცხრილებში 5 და 6. ვირუსულ პასუხად ითვლება არაგანსაზღვრადი HCV რნმ განსაზღვრული Cobas Amplicor მეთოდით, ვერსია 2.0 (დეტექციის ზღვარი 100 ერთეული/მლ ექვივალენტი- 50 IU/მლ). მყარ ვირუსული პასუხად ითვლება არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-ის გამოვლენა მკურნალობის დასრულებიდან 6 თვის შემდეგ.

ცხრილი 5. ვირუსული პასუხი ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს

	მონოთერაპია პეგასისით				კომბინირებული თერაპია პეგასუსით		
	პაციენტები ციროზით და ციროზის გარეშე		პაციენტები ციროზით		პაციენტები ციროზით და ციროზის გარეშე		
	NV15496 + NV15497 + NV15801 კვლევა		NV15942 კვლევა		NV15942 კვლევა	NV15801 კვლევა	
	პეგასისი 180 მგ	ინტერფერონი ალფა 2a 6MIU 3MIU და 3MIU	NV15942 კვლევა	ინტერფერონი ალფა 2a 3MIU	NV15942 კვლევა	NV15942 კვლევა	ინტერფერონი ალფა 2b 3MIU და რიბავირინი 1000-1200მგ
	N=701 48 კვირა	N=478 48 კვირა	N=87 48 კვირა	N=88 48 კვირა	N=436 48 კვირა	N=453 48 კვირა	N=444 48 კვირა
ვირუსული პასუხი მკურნალობის ბოლოს	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
საბოლოო მყარი ვირუსული პასუხი	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**
95% CI: 11% - 33%, p ≤0.001(კოჰრან-მანტელ-ჰენსხელის ტესტი)							
95% CI: 3% - 16%, p ≤0.003(კოჰრან-მანტელ-ჰენსხელის ტესტი)							

პეგასისითა და რიბავირინის კომბინირებული მკურნალობის შედეგად მიღწეული ვირუსული პასუხი ვირუსულ დატვირთვასა და გენოტიპთან დაკავშირებით მოცემულია ცხრილში №6. NV15942 კვლევის მონაცემები იძლევა პრეპარატის რაციონალური არჩევის შესაძლებლობას ვირუსის გენოტიპის მიხედვით (იხ. ცხრილი №1). გენოტიპის მიხედვით პრეპარატის მიმართ მგრძობილობაზე გავლენას არ ახდენდა საწყისი ვირუსული დატვირთვა ან ციროზის

არსებობა/არარსებობა. ამდენად, გენოტიპი 1, 2 და 3 C ჰეპატიტის მკურნალობასთან დაკავშირებული რეკომენდაციები არ არის დამოკიდებული ამ საწყის მახასიათებლებზე.

ცხრილი. 6 მყარი ვირუსული პასუხი ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს გენოტიპისა და საწყისი ვირუსული დატვირთვის მიხედვით პეგასისის და რიბავირინის კომბინირებული მკურნალობის შემთხვევაში.

	NV15942 კვლევა			NV15801 კვლევა		
	პეგასისი 180 მკგ და რიბავირინი 800მგ 24 კვირის განმავლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბავირინი 1000-1200მგ 24 კვირის განმავლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბავირინი 800მგ 48 კვირის განმავლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბავირინი 1000-1200მგ 48 კვირის განმავლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბავირინი 1000-1200მგ 48 კვირის განმავლობაში	ინტერფერონ ალფა2b3 MIU და რიბავირინი 1000-1200მგ 48 კვირის განმავლობაში
გენოტიპი1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
გენოტიპი2,3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
გენოტიპი 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

* პეგასისი 180 მკგდარიბავირინი 1000-1200მგ 48 კვირისგანმავლობაშიvs. პეგასისი 180 მკგდარიბავირინი 800მგ 48 კვირისგანმავლობაში95% CI: 1.52 (1.07-2.17), p<0.003 (კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელისტესტი)

* პეგასისი 180 მკგდარიბავირინი 1000-1200მგ 48 კვირისგანმავლობაშიvs. პეგასისი 180 მკგდარიბავირინი 800მგ 24 კვირისგანმავლობაში95% CI: 2.12 (1.3-3.46), p<0.002 (კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელისტესტი)

კლინიკური კვლევებით დადგენილია, რომ პეგასისი ინტერფერონ-ალფა-2a-თან შედარებით ავლენს მეტეფექტურობას როგორც ჰისტოლოგიური პასუხის მხრივ, ისე ენტეპეშიციროზის დიაგნოზით, ასევე აივ+C ჰეპატიტის კონფექციის დროს. მკურნალობის კურსის 24

კვირამდე შემოკლების შესაძლებლობა შესწავლილი იქნა NV15942 კვლევაში 1 და 4 გენოტიპის პაციენტებში, რომელთაც კონდატსწრაფი მყარი ვირუსული პასუხი მკურნალობის მეოთხე კვირის შემდეგ (იხ. ცხრილი 7).

ცხრილი 7. მყარი ვირუსული პასუხის წრაფი ვირუსული პასუხის შემდეგ მკურნალობის მეოთხე კვირის შემდეგ პეგასისისა და რიბავირინის კომბინირებული მკურნალობის შემთხვევაში.

NV15942 კვლევა		
	პეგასისი 180 მკგ და რიბა-ვირინი 1000-1200მგ 24 კვირის განმავ-ლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბა-ვირინი 1000-1200მგ 24 კვირის განმავ-ლობაში
გენოტიპი 1 სწრაფი ვირუსული პასუხით	90% (28/31)	92% (47/51)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	93% (25/27)	96% (26/27)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	75% (3/4)	88% (21/24)
გენოტიპი 1 სწრაფი ვირუსული პასუხის გარეშე	24% (21/87)	43% (95/220)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	27% (12/44)	50% (31/62)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	21% (9/43)	41% (64/158)
გენოტიპი 4 სწრაფი ვირუსული პასუხით	(5/6)	(5/5)
გენოტიპი 4 სწრაფი ვირუსული პასუხის გარეშე	(3/6)	(4/6)

დაბალი ვირუსული დატვირთვა = ≤ 800,000 IU/მლ;

მაღალი ვირუსული დატვირთვა = > 800,000 IU/მლ;

სწრაფი ვირუსული პასუხი (არაგანსაზღვრადი HCV რნმ-) მკურნალობის დაწყებიდან 4 და 24 კვირის შემდეგ.

მკურნალობის კურსის 16 კვირამდე შემოკლების შესაძლებლობა შესწავლილი იქნა NV17317 კვლევაში 2 და 3 გენოტიპის პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ სწრაფი მყარი ვირუსული პასუხი მკურნალობის მეოთხე კვირის შემდეგ (იხ. ცხრილი №8). NV17317 კვლევაში პაციენტები 2 და 3 გენოტიპის 2 და 3 გენოტიპის ვირუსით იტარებდნენ კომბინირებულ თერაპიას პეგასისი 180 მკგ/კვირაში+რიბა-ვირინი 800 მგ დღეში და დაყოფილნი იყვნენ 2 ჯგუფად- 16 და 24 კვირიანი მკურნალობის ჯგუფებად. 16 და 24 კვირიანი მკურნალობისას ერთიანი ვირუსული პასუხი არ იყო მიღწეული. (იხ. ცხრილი №8). 16 კვირის განმავლობაში ჩატარებული მკურნალობისას აღინიშნა დაბალი სიხშირე (65%) 24 კვირიან მკურნალობასთან შედარებით (76%).

იმ პაციენტების რეტროსპექტიული ანალიზით, რომელთაც ჰქონდათ დაბალი საწყისი ვირუსული დატვირთვა და არაგანსაზღვრადი HCV რნმ, მკურნალობიდან მეოთხე კვირის შემდეგ დადგინდა, რომ მყარი ვირუსული პასუხი 16 და 24 კვირიანი მკურნალობის ჯგუფებში შეადგენდა შესაბამისად 89% და 94%-ს (იხ. ცხრილი8).

ცხრილი8. სწრაფ ვირუსულ პასუხზე დაფუძნებული მყარი ვირუსული პასუხი მკურნალობიდან მეოთხე კვირის შემდეგ 2 და 3 გენოტიპის C ჰეპატიტის ვირუსის დროს პეგასისისა და რიბა-ვირინის კომბინირებული მკურნალობისას NV17317 კვლევაში.

NV17317 კვლევა		
	პეგასისი 180 მკგ და რიბა-ვირინი 800მგ 16 კვირის განმავ- ლობაში	პეგასისი 180 მკგ და რიბა-ვირინი 800მგ 24 კვირის განმავ- ლობაში
გენოტიპი 2 ან 3	65% (443/679)	76% (478/630)

გენოტიპი 2 ან 3 სწრაფი ვირუსული პასუხით	82% (378/461)	90% (370/410)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	89% (147/166)	94% (141/150)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	78% (231/295)	88% (229/260)
გენოტიპი 2 ან 3 სწრაფი ვირუსული პასუხის გარეშე	30% (65/218)	49% (108/220)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა	44% (22/50)	50% (25/50)
მაღალი ვირუსული დატვირთვა	26% (43/168)	49% (83/170)

დაბალი ვირუსული დატვირთვა = $\leq 800,000$ IU/მლ;

მაღალი ვირუსული დატვირთვა = $> 800,000$ IU/მლ;

სწრაფი ვირუსული პასუხი (არაგანსახდურადი HCV რნმ) მკურნალობის დაწყებიდან 4 შემდეგ.

პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b + რიბავირინით ჩატარებული მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული ქრონიკული C ჰეპატიტი

MV17150 კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები ქრ. C ჰეპატიტით, რომელთაც არ აღენიშნათ ვირუსული პასუხი პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b+ რიბავირინით მკურნალობისას. პაციენტები დაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი- პეგასისი 360 მკგ/კვირაში 12 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 180 მკგ/კვირაში 60 კვირის განმავლობაში. II ჯგუფი- პეგასისი 360 მკგ/კვირაში 12 კვირის განმავლობაში, შემდეგ 180 მკგ/კვირაში 36 კვირის განმავლობაში. III ჯგუფი- პეგასისი 180 მკგ/კვირაში 72 კვირის განმავლობაში. IV ჯგუფი- პეგასისი 180 მკგ/კვირაში 48 კვირის განმავლობაში. ოთხივე ჯგუფს პარალელურად უტარდებოდა მკურნალობა რიბავირინით 1000-1200 მგ/დღეში. პაციენტებზე დაკვირვება ხდებოდა მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირის განმავლობაში. სტაბილური ვირუსული პასუხის დამოკიდებულება პეგასის დოზირებასთან მოცემულია ცხრილში 9.

ცხრილი 9. სტაბილური ვირუსული პასუხი პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2b+რიბავირინით ჩატარებული მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს

MV17150	72 კვირიანი ჯგუფები N=473	48 კვირიანი ჯგუფები N = 469	360 მკგ- ჯგუფები N = 473	180 მკგ- ჯგუფები N = 469
სტაბილური ვირუსული პასუხი	16%*	8%*	13%	10%

*სარწმუნოების ინტერვალი (95%)-1.40-3.52, p = 0.00061

სტაბილური ვირუსული პასუხი პეგასისისით მკურნალობის ჯგუფებში უფრო ხშირი იყო 48 კვირიან ჯგუფებთან შედარებით. MV17150 კვლევაში სტაბილური ვირუსული პასუხის განსხვავებული მაჩვენებლები მკურნალობის ხანგრძლივობისა და დემოგრაფიული მახასიათებლების მიხედვით მოცემულია ცხრილში 10.

ცხრილი 10. პეგასისითა და რიბავირინით მკურნალობის შედეგად მიღებული

სტაბილური ვირუსული პასუხი პეგილირებული ინტერფერონი ალფა2ბ+რიბავირინის კომბინაციის მიმართ რეზისტენტულ პაციენტებში

	ალფა2ბ+რიბავირინის კომბინირებული კურსის მიმართ რეზისტენტული პაციენტები, რომელთაც უტარდებოდათ ხელახალი მკურნალობა 48 კვირის განმავლობაში (N) %	ალფა2ბ+რიბავირინის კომბინირებული კურსის მიმართ რეზისტენტული პაციენტები, რომელთაც უტარდებოდათ ხელახალი მკურნალობა 72 კვირის განმავლობაში (N) %
ალფა2ბ+რიბავირინის კომბინირებული მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული პაციენტების საერთო რაოდენობა	8% (38/469)	16% (74/473)
გენოტიპი 1/4	7% (33/450)	15% (68/457)
გენოტიპი 2/3	25% (4/16)	33% (5/15)
გენოტიპი		
1	7% (31/426)	14% (60/430)
2	0 (0/4)	33% (1/3)
3	33% (4/12)	33% (4/12)
4	8% (2/24)	30% (8/27)
საწყისი ვირუსული დატვირთვა		
მაღალი ვირუსული დატვირთვა (>800,000 IU/ml)	7% (25/363)	12% (46/372)
დაბალი ვირუსული დატვირთვა (<=800,000 IU/ml)	13% (11/84)	31% (27/86)

HALT-C კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები ქრონიკული C ჰეპატიტითა და ღვიძლის ფიბროზით, რომელთაც აღენიშნათ რეზისტენტობა ალფა ინტერფერონის ან პეგილირებული ალფა ინტერფერონის მონოთერაპიის ან რიბავირინთან კომბინირებული თერაპიის მიმართ. პაციენტებს ჩაუტარდათ 180 მკგ პეგასისის/კვირაში+ 1000-1200 მგ რიბავირინი დღეში კურსით მკურნალობა. 20 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ იმ პაციენტებს, რომელთაც სისხლში აღარ აღმოაჩნდათ C ჰეპატიტის ვირუსი, გაუგრძელდათ იგივე მკურნალობა 48 კვირამდე. მკურნალობის დასრულების შემდეგ 24 კვირის განმავლობაში გრძელდებოდა დაკვირვება. მყარი ვირუსული პასუხი დამოკიდებული იყო მკურნალობაზე, რომლის მიმართაც პაციენტები იყვნენ რეზისტენტული. ყველაზე ცუდი გამოსავალი აღენიშნათ იმ პაციენტებს, რომლებიც რეზისტენტულნი იყვნენ პეგილირებული ინტერფერონისა და რიბავირინის კომბინირებული კურსის მიმართ. ამ ჯგუფში აღინიშნა მყარი ვირუსული პასუხის ისეთი სისშირე, როგორიც MV17150 კვლევის 48 კვირიან ჯგუფში. ინტერფერონის ან პეგილირებული ინტერფერონით მონოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობის დროს მყარი ვირუსული პასუხის მიღწევა უფრო ხშირია პეგილირებული ინტერფერონისა და რიბავირინის კომბინირებული თერაპიის მიმართ

რეზისტენტულ პაციენტებთან შედარებით, მაგრამ მნიშვნელოვნად ნაკლებია არანამკურნალებ პაციენტებთან შედარებით. იხ. ცხრილი 11.

ცხრილი 11. მყარი ვირუსული პასუხის განვითარების სიხშირე მკურნალობის ხანგრძლივობის მიხედვით

მკურნალობის ხანგრძლივობა	ინტერფერონი	პეგილირებული ინტერფერონი	ინტერფერონი +რიბავირინი	პეგილირებული ინტერფერონი +რიბავირინი
48 კვირა	27% (70/255)*	34% (13/38)*	13% (90/692)*	11% (7/61)* 8%(38/469)**
72 კვირა	-	-	-	- 16%(74/473)**

* HALT-C კვლევის მონაცემები
 ** MV17150 კვლევის მონაცემები

ნამკურნალები რეციდიული ქრონიკული C ჰეპატიტის

კვლევაში ჩართული იყვნენ ძირითადად I გენოტიპის პაციენტები C ჰეპატიტით, რომელთაც პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2a + რიბავირინი 48 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ აღენიშნათ რეციდივი. პაციენტებს 72 კვირის განმავლობაში უტარდებოდათ მკურნალობა პეგასისით 180მკგ+ წონაზე გადაანგარიშებული რიბავირინით დღეში ან ინტერფერონით 9 მკგ/დღეში + გადაანგარიშებული რიბავირინით. სტაბილური ვისუსული პასუხი მიღწეული იქნა იმ პაციენტების 42%-ში, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პეგასისით 180მკგ+ წონაზე გადაანგარიშებული რიბავირინით დღეში.

ღია კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო II და III გენოტიპის პაციენტები ქრ. C ჰეპატიტით, რომელთაც პეგილირებული ინტერფერონ ალფა2a + რიბავირინი 24 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ აღენიშნათ რეციდივი. პაციენტებს 48 კვირის განმავლობაში უტარდებოდათ მკურნალობა პეგასისით 180მკგ/კვირაში + რიბავირინი 100-1200 მგ (წონაზე გადაანგარიშებით) დღეში და დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ პრეპარატის მოხსნიდან 24 კვირის განმავლობაში. სტაბილური ვისუსული პასუხი მიღწეული იქნა იმ პაციენტების 64%-ში.

აივ+C ჰეპატიტის ვირუსის კონფექცია

NR15961 კვლევაში 860 პაციენტი აივ+HCV კონფექციით დაიყო 3 კგუფად. I ჯგუფს უტარდებოდა მკურნალობა პეგასისი 180მკგ/კვირაში+პლაცებო, II ჯგუფს - პეგასისი 180მკგ/კვირაში+ კოპეგუსი 800 მგ დღეში, III ჯგუფს - ინტერფერონი ალფა-2a 3 MIU კვირაში სამჯერ +კოპეგუსი 800 მგ/დღეში 48 კვირის განმავლობაში და შემდეგ გრძელდებოდა დაკვირვება მკურნალობის გარეშე 24 კვირის განმავლობაში. სტაბილური ვირუსული პასუხი სამივე ჯგუფისთვის ყველა ტიპის პაციენტისა და I და II გენოტიპის შემთხვევაში მოცემულია ცხრილში 12.

ცხრილი 12.სტაბილური ვირუსული პასუხი აივ+ HCV კონფექციის დროს

	პეგასისი 180მკგ+პლაცებო 48 კვირის განმავლობაში	პეგასისი 180მკგ+ კოპეგუსი 800 მგ 48 კვირის განმავლობაში	ინტერფერონი ალფა-2a 3 MIU +კოპეგუსი 800 მგ 48 კვირის
--	--	---	--

			განმავლობაში
ყველა ტიპის პაციენტი	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
I გენოტიპი	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
II გენოტიპი	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

* პეგასისი 180მკგ + კოპეგუსი 800 მგ vs. ინტერფერონი ალფა-2a 3 MIU + კოპეგუსი 800 მგ: 95% CI სხვაობისათვის: 22% - 35%, $p \leq 0.0001$ (კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტი)

* პეგასისი 180მკგ + კოპეგუსი 800 მგ vs. პეგასისი 180მკგ: 95% CI სხვაობისათვის 13% - 27%, $p \leq 0.0001$ (კოჰრან-მანტელ-ჰენსზელის ტესტი)

3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

პეგასისის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილია ჯანმრთელ მოხალისეებში და C ჰეპატიტის ვირუსის მტარებელ პაციენტებში. იხ. ცხრილი 13. B ჰეპატიტის შემთხვევაში აღინიშნა C ჰეპატიტის ანალოგიური მაჩვენებლები

3.2.1. აბსორბცია

ჯანმრთელ მოხალისეებში 180 მიკროგრამი პეგასისის ერთჯერადი კანქვეშა ინექციის შემდეგ სისხლის შრატში პრეპარატის კონცენტრაციის განსაზღვრა წარმოებს 3-6 საათში. შრატში პრეპარატის კონცენტრაციის პიკის 80% აღინიშნება 24-48 საათში, ხოლო სრული აბსორბცია 72-96 საათში. მისი ბიოშედწევადობა შეადგენს 84%-ს და, ამ მხრივ, იგი უტოლდება ინტერფერონ ალფა-2a-ს იგივე მაჩვენებელს.

3.2.2 განაწილება

პეგასისი ძირითადად ნაწილდება სისხლში და ექსტრაცელულურ სითხეში. ინტრავენური შეყვანის შემდეგ პრეპარატის განაწილების მოცულობა შეადგენს 6 – 14 ლიტრს. ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევების მონაცემებით, პეგასისი აგრეთვე ნაწილდება ღვიძლში, თირკმელებსა და ძვლის ტვინში.

3.2.3. მეტაბოლიზმი

პეგასისის მეტაბოლიზმი, რაც პეგასისის კლირენსის მთავარ მექანიზმს წარმოადგენს, არ არის სრულად შესწავლილი.

ადამიანებში პეგასისის სისტემური კლირენსი შეადგენს 100 მლ/სთ-ში, რაც 100-ჯერ ნაკლებია ინტერფერონ ალფა-2a-ს კლირენსზე. ვირთაგვებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ თირკმელები წარმოადგენენ ნიშანდებულ პეგასისის გამოყოფის ძირითად ორგანოს. პეგასისი გამოიყოფა, ასევე, ნაღვლის მუავებთან ერთად. შარდით გამოყოფილი პრეპარატის მხოლოდ 10 % გამოიყოფა უცვლელი სახით, თუმცა PEG –ის ნახევარი მეტაბოლიზმის შემდეგაც რჩება დაკავშირებული ინტერფერონთან.

3.2.4. ელიმინაცია

ჯანმრთელ ინდივიდებში ინტრავენურად შეყვანის შემდეგ პეგასისის ნახევრად დაშლის პერიოდი დაახლოებით 60 სთ-ს შეადგენს, სტანდარტული ინტერფერონის ნახევრად დაშლის პერიოდი კი 3-4 სთ-ია. ტერმინალური ნახევრად დაშლის პერიოდი კანქვეშა შეყვანისას უფრო ხანგრძლივია და

საშუალოდ უდრის 160 სთ-ს (84-353სთ-ს). ტერმინალური ნახევრად დაშლის პერიოდი შეიძლება ასახავდეს არა მარტო ელიმინაციის, არამედ აბსორბციის ფაზასაც.

პეგასისის კვირაში ერთხელ გამოყენებისას ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში ქრონიკული C ჰეპატიტით აღინიშნა AUC და C_{max}-ის მაჩვენებლების ზრდა პროპორციულად. ცხრილში № 13 მოცემულია პეგასისის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები 180 მკგ პრეპარატის ერთჯერადად შეყვანისას ჯანმრთელ ინდივიდებში და 180 მკგ პრეპარატის 48 კვირის განმავლობაში მიღებისას კვირაში ერთხელ.

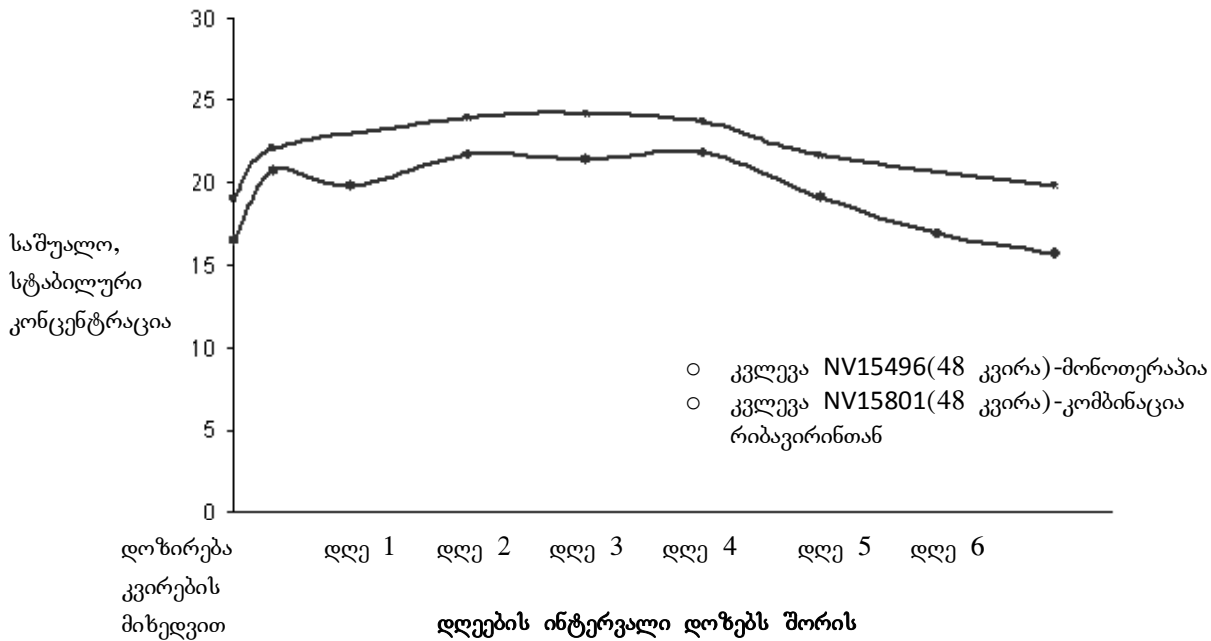
ცხრილი 13. ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლები პეგასისის 180 მკგ ერთჯერადი და მრავალჯერადი დოზირებისას

	ჯანმრთელი სუბიექტები 180 მკგ კანქვეშ (n=50)	ქრონიკული ჰეპატიტით დაავადებული პაციენტები NV15496 180 მკგ კანქვეშ მკურნალობა (n=16)	
პეგასისის ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლები	ერთჯერადი დოზა საშუალო ± ერთჯერადი დოზა [ზღვარი]	ერთჯერადი დოზა საშუალო ± ერთჯერადი დოზა [ზღვარი]	48 კვირადოზა საშუალო ± ერთჯერადი დოზა [ზღვარი]
C _{max} (ნგ/მლ)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
T _{max} (h)	92 ± 27 [48-168]	80 ± 28 [23-119]	45 ± 36 [0-97]
AUC _{1-168 h} (ng·h/mL)	1725 ± 586 [524-3013]	1820 ± 586 [846-2609]	3334 ± 994 [1265-4824]
კლირენსი/F (mL/h)	94 ± 56 [34-337]	83 ± 50 [33-186]	60 ± 25 [37-142]
კონცენტრაცია 48 კვირაზე (ნგ/მლ)	არ არის გამოყენებული	არ არის გამოყენებული	16 ± 6 [4-28]
Peak to Trough Ratio for Week 48	არ არის გამოყენებული	არ არის გამოყენებული	1.7 ± 0.4 [1.1-2.5]
აკუმულაცია (AUC _{48 კვირა} / AUC _{ერთჯერადი დოზა})	არ არის გამოყენებული	არ არის გამოყენებული	2.3 ± 1.0 [1.1-4.0]

ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში თანაბარი შემანარჩუნებელი პლაზმური კონცენტრაციები 2-3 ჯერ მაღალია ერთჯერადად გამოყენებისას მიღებულ კონცენტრაციასთან შედარებით, თანაბარი შემანარჩუნებელი პლაზმური კონცენტრაცია კი კვირაში ერთხელ მიღებისას მიიღწევა პრეპარატის მიღებიდან 5-8 კვირაში. თანაბარი შემანარჩუნებელი პლაზმური კონცენტრაციის

მიღწევის შემდეგ აღარ ხდება პრეპარატის აკუმულირება. პიკური მაჩვენებელი 48 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ 1.5-2/0 ტოლია. 2ა -პეგინტერფერონის კონცენტრაციები ნარჩუნდება სრული 1 კვირის განმავლობაში(168 სთ). იხ. სურათი 1.

სურათი 1: პეგ-ინტერფერონ ალფა 2-ა-ს კონცენტრაცია ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში 180 მკგ პეგასისით მონოთერაპიის (NV15496) და კომბინირებული თერაპიით (NV15801) კომბინირებული თერაპიით



3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციაში

თირკმლის უკმარისობა

პეგასისის ფარმაკოკინეტიკის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა 23 კაციან კვლევაში თირკმლის ნორმალური ფუნქციის და თირკმლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დარღვევის მქონე (კრეატინინის კლირენსი 20-100 მლ/წთ) ორჯგუფს შორის. თირკმლის დაავადების ტერმინალურისტადიის დროს პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ ჰემოდიალიზი, აღინიშნა პრეპარატის კლირენსის 25-45 %-ით შემცირება და 135 მკგ პრეპარატის სეითივეექსპოზიცია, როგორც აღინიშნება 180 მკგ დოზის მიღებისას თირკმლის ნორმალური ფუნქციის დროს. პრეპარატის საწყისი დოზის და თირკმლის ფუნქციის დარღვევის ხარისხის მიუხედავად თირკმლის ფუნქციის დარღვევის დროს სუცილემბელია პაციენტის მკაცრი მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში პეგასისის დოზის შემცირება (იხ. 2.2. დოზირება და მიღების წესი). იხ. ასევე რიბავირინის გამოყენების ინსტრუქცია

სქესი

პეგასისის ფარმაკოდინამიკა სხვადასხვა სქესის პაციენტებში არ განსხვავდება

ხანდაზმული პაციენტები

AUC (area under curve) ძირითადად გაზრდილია 62 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში, თუმცა ხანდაზმულ და 62 წლამდე პაციენტებში პიკური კონცენტრაციები თანაბარია. პრეპარატის ექსპოზიციის, ფარმაკოდინამიკური პასუხისა და ტოლერანტობის გათვალისწინებით ხანდაზმულ პაციენტებში პეგასისის შემცირებული დოზით საწყისი თერაპია საჭირო არ არის. (იხ.2.2. დოზირება და მიღების წესი).

პაციენტები ღვიძლის ციროზით და ციროზის გარეშე.

პეგასისის ექსპოზიცია ჯანმრთელ ინდივიდებსა და პაციენტებში ქრონიკული B ან C ჰეპატიტის დიაგნოზით ერთმანეთისაგან არ განსხვავდებოდა. პრეპარატის ექსპოზიციის ხარისხი და ფარმაკოკინეტიკური პროფილი არ განსხვავდებოდა ციროზიანი პაციენტების, ჯანმრთელ ინდივიდებისა და ღვიძლის კომპენსირებული დაავადების მქონე პაციენტების ჯგუფებს შორის.

წამლის ინექციის მიდამო

პეგასისის კანქვეშა ინექციების ჩატარება უმჯობესია მუცლის ან ბარძაყის მიდამოში. კვლევებით დადგენილია, რომ პეგასისის ექსპოზიცია შემცირებულია ინექციის მხარზე ჩატარებისას მუცლის ან ბარძაყის მიდამოსთან შედარებით.

3.3. პეგასისის პრეკლინიკური უსაფრთხოება

პეგასისზე ჩატარებული პრეკლინიკური კვლევები ინტერფერონების სპეციფიურობის გამო შეზღუდულია. მწვავე და ქრონიკული ტოქსიურობა მაიმუნებში ალფა-2აპეგინტერფერონის მწვავე და ქრონიკული ტოქსიურობის გამოვლინებები ალფა – 2ა ინტერფერონისაგან არ განსხვავდება.

პეგასისი+რიბავირინი

რიბავირინთან კომბინაციაში მიღებისას მაიმუნებში პეგასისმა არ გამოიწვია რიბავირინისაგან განსხვავებული სხვა გვერდითი ეფექტი. მკურნალობასთან დაკავშირებულ მკვეთრად გამოხატულ ცვლილებებს წარმოადგენდა გარდამავალი მსუბუქი/ზომიერი ანემია, რომლის სიმძიმეც მეტად იყო გამოხატული პეგასის/რიბავირინის ჯგუფში რიბავირინის მონოთერაპიასთან შედარებით.

3.3.1. კანცეროგენობა

პეგასისის კანცეროგენობა შესწავლილი არ არის.

3.3.2. მუტაგენობა

Ames მუტაგენური ბაქტერიული და *in vitro* ადამიანის ლიმფოციტების ქრომოსომული აბერაციული გამოკვლევებით მეტაბოლური აქტივაციის თანხლებით და მის გარეშე, პეგასისის გამოყენების შემთხვევაში არ გამოვლინდა მუტაგენური ან კლასტოგენური მოქმედება. ასევე, კოპეგუსის (რიბავირინის) გამოყენების ინსტრუქცია

3.3.3. მოქმედება ნაყოფიერებაზე

გვერდითი ეფექტები რეპროდუქციული დარღვევების სახით შესწავლილი არ არის. მღვდრ მაიმუნებში სხვა ალფა ინტერფერონების მსგავსად პეგასისი იწვევს მენსტრუალური ციკლის გახანგრძლივებას.

3.3.4. ტერატოგენობა

აღფა-2 a ინტერფერონით მკურნალობისას მაიმუნებში ორსულობის შეწყვეტის მხრივ მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ გამოვლენილა; მიუხედავად იმისა, რომ აღფა-2 a ინტერფერონით მკურნალობისას ორსული მაიმუნების შთამომავლებში ტერატოგენული ეფექტები არ აღინიშნებოდა, ადამიანებში ანალოგიური ეფექტების გამოვლენა არ არის გამორიცხული.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1. შენახვის ვადა და პირობები

პრეპარატი ინახება მაცივარში +2 +8°C ტემპერატურაზე. დაუშვებელია მისი გაყინვა და შენჯღრევა. პრეპარატი ინახება სინათლისაგან და ბავშვებისაგან დაცულ ადგილას. არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება შენახვის ვადის გასვლის შემდეგ. შენახვის ვადა აღნიშნულია კოლოფზე.

4.2. გამოყენებისა და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები

პარენტერალური პრეპარატები გამოყენებამდე კარგად უნდა დათვალიერდეს.

შპრიცებისა და ნემსების განადგურება:

შპრიცებისა და ნემსების გამოყენების შემდეგ განადგურებისას აუცილებელია შემდეგი ინსტრუქციების დაცვა:

- დაუშვებელია ნემსებისა და შპრიცების მეორედ გამოყენება;
- გამოყენების შემდეგ შპრიცები და ნემსები უნდა მოთავსდეს შპრიცებისა და ნემსების შესანახ სპეციალურ კონტეინერში ბასრი ნივთებისათვის;
- დაუშვებელია კონტეინერის შენახვა ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილზე;
- დაუშვებელია შპრიცებისა და ნემსების შესანახი სპეციალური კონტეინერის გადაგდება საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად;
- კონტეინერები უნდა განადგურდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

პრეპარატის სახლში გამოყენებისას ავადმყოფს უნდა ჰქონდეს გამოყოფილი შპრიცებისა და ნემსების შესანახი სპეციალური კონტეინერი.

გამოუყენებელი ან ვადაგასული პრეპარატების განადგურება

დაუშვებელია პრეპარატის მოხვედრა წყალში ან საყოფაცხოვრებო ნაგავთან ერთად. რეკომენდებულია, გამოუყენებელი ან ვადაგასული პრეპარატების შეგროვება ცალკეულ სისტემებში.

4.3. შეფუთვა

- პეგასისის 180მკგ საინექციო შპრიცი 1 ან 4 ცალი
- პეგასისის 135მკგ საინექციო შპრიცი 1 ან 4 ცალი
- თითოეული ამჟღავნებული ერთჯერადი დოზით შეიცავს 180მკგ 1 ან 4 ცალი
- თითოეული ამჟღავნებული ერთჯერადი დოზით შეიცავს 135მკგ 1 ან 4 ცალი

არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილზე.

ვერსია: ნოემბერი 2011

დამზადებულია შვეიცარიაში
F.Hoffmann-La Roche Ltd-ს მიერ, ბაზელი;

საწარმოო საიტის კაიზერაუსტი