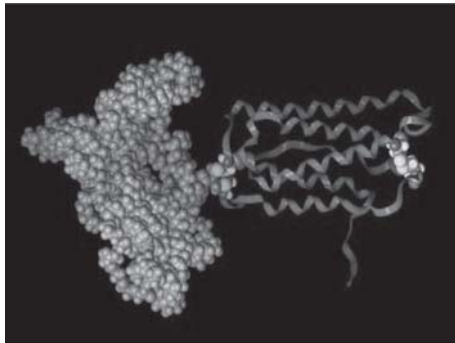


ยานำรู้

Peginterferon alfa - 2b

จรรยา ตั้งก่อพันธุ์ ภ.บ.*



1. ประเภทของยา (Therapeutic Category)

Immunomodulator

2. ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบ ซี ชนิดเรื้อรัง ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยที่มีตับที่ยังอยู่ในภาวะที่ฟื้นตัวได้ การรักษาที่เหมาะสมสำหรับโรคตับอักเสบ ซี ชนิดเรื้อรัง คือ การให้ Peginterferon alfa - 2b ร่วมกับ Ribavirin

3. รูปแบบของยา (Dosage Forms)

Lyophilized powder บรรจุอยู่ในปากกาชนิดใช้แล้วทิ้ง

4. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

4.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

การศึกษาในหลอดทดลองและสิ่งมีชีวิตพบว่า ฤทธิ์ของ Peginterferon alfa - 2b เป็นฤทธิ์ที่เกิดจาก interferon alfa - 2b ออกฤทธิ์ในระดับเซลล์

โดยจับกับตัวรับเฉพาะซึ่ง อยู่บนผิวเซลล์ ซึ่งมีความจำเพาะกับสายพันธุ์ อย่างไรก็ตามพบว่า ลิงบางพันธุ์ เช่น พันธุ์ริซัส เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยอินเตอร์เฟอรอน ประเภทที่ 1 ที่ได้จากคน สามารถแสดงผลทางเภสัชพลศาสตร์ของอินเตอร์เฟอรอนได้

เมื่ออินเตอร์เฟอรอนจับกับผนังของเซลล์แล้ว จะเกิดกระบวนการภายในเซลล์ที่ซับซ้อนตามมาโดยมีการเหนี่ยวนำเอนไซม์บางชนิดด้วย เชื่อว่ากระบวนการเหล่านี้เป็นการตอบสนองของเซลล์ต่ออินเตอร์เฟอรอน รวมทั้งการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสภายในเซลล์ที่ติดเชื้อ การขัดขวางการแบ่งเซลล์ และเสริมระบบภูมิคุ้มกันด้วยการเสริมฤทธิ์เม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจในการทำลายเชื้อโรคและการเสริมฤทธิ์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ ฤทธิ์เหล่านี้ฤทธิ์ใดฤทธิ์หนึ่งหรือทั้งหมดอาจอธิบายฤทธิ์การรักษาของอินเตอร์เฟอรอน

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

4.2 เกสัชจลนศาสตร์

Peginterferon alfa - 2b มีส่วนประกอบทางเคมี เป็น interferon alfa - 2b ชนิดรีคอมบิแนนต์คอนจูเกตอยู่กับ mono methoxy polyethyleneglycol (Peg-glylate) ซึ่งทำให้ plasma half - life นานขึ้น

การดูดซึม : Maximal serum concentration (Tmax) อยู่ในช่วง 15 - 44 ชม. (post - dose) AUC และ Cmax เพิ่มขึ้นร้อยละ 70 เมื่อรับประทานอาหารไขมันสูง

การกระจาย : Mean apparent volume of distribution = 0.99 l/kg

การกำจัด : กำจัดออกทางไตได้ประมาณร้อยละ 30 มีค่า Mean elimination half - life ประมาณ 40 ชม. Apparent clearance 22 ml/hr*kg

ผู้ที่ไตบกพร่อง : Cl ลดลงร้อยละ 50 ถ้าผู้ป่วยมี CrCl น้อยกว่า 50 ml/min

5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ก่อนใช้ยา Peg-Intron ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจเลือด ตรวจค่าทางชีวเคมี และตรวจภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ และทำการตรวจ

ซ้ำเป็นระยะๆ ในระหว่างการใช้ ค่าเริ่มต้นควรเป็นดังนี้

- เกร็ดเลือด (Platelets) > 100,000 / ลบ.มม.
- เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (Neutrophils) > 1,500 / ลบ.มม.

• ระดับ Thyroid stimulating hormone (TSH) ต้องอยู่ในช่วงปกติ

6. ขนาดยา

การรักษาแบบใช้ยาเดี่ยว : ใช้ขนาด 0.5 - 1.0 ไมโครกรัม / กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 6 เดือน ดังตารางที่ 1 การเลือกขนาดยาขึ้นกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย หากภายใน 6 เดือนผู้ป่วยตรวจไม่พบ HCV - RNA ผู้ป่วยควรได้รับยาต่ออีก 6 เดือน รวมเป็น 1 ปี ผู้ป่วยอาจฉีดยาเองได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ ถ้าผู้ป่วยฉีดยาเอง ควรแนะนำให้ผู้ป่วยย้ายตำแหน่งบริเวณที่ฉีดยาในแต่ละครั้ง หากภายใน 6 เดือนยังคงตรวจพบ HCV - RNA ในผู้ป่วย ควรพิจารณาหยุดใช้ยา

Body Weight (kg)	0.5 µg / kg		1.0 µg / kg	
	Vial / Pen Strength (µg / 0.5 ml)	Administer Once Weekly (ml)	Vial / Pen Strength (µg / 0.5 ml)	Administer Once Weekly (ml)
30 – 35	50*	0.15	50	0.3
36 – 45	50*	0.2	50	0.4
46 – 56	50*	0.25	50	0.5
57 – 72	50	0.3	80	0.4
73 – 88	50	0.4	80	0.5
89 – 106	50	0.5	100	0.5
> 106 **	80	0.4	120	0.5

* Must use vial. Minimum delivery for pen is 0.3 ml.

** For patients > 120 kg , use 80 µg / 0.5 ml vial

การรักษาแบบสูตรควบ (Combination Therapy): ใช้ยา เพ็คอินตรอน ขนาด 1.5 ไมโครกรัม/กก./สัปดาห์ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ร่วมกับการรับประทาน ยาไรบาไวรีนแคปซูล ขนาดยาไรบาไวรีนที่ใช้ขึ้นกับ น้ำหนักตัวผู้ป่วย ดังตารางที่ 2 โดยแบ่งรับประทาน วันละ 2 ครั้ง (เช้าและเย็นพร้อมอาหาร)

Body Weight (kg)	PegIntron		Ribavirin Capsules	
	Vial / Pen Strength (µg / 0.5 ml)	Administer Once Weekly (ml)	Total Daily Dose (mg)	Number of Capsule (200 mg)
< 40	50	0.5	800	4 ^a
40 – 50	80	0.4	800	4 ^a
51 – 64	80	0.5	800	4 ^a
65 – 75	100	0.5	1,000	5 ^b
76 – 85	120	0.5	1,000	5 ^b
> 85	150	0.5	1,200	6 ^c

a : 2 morning , 2 evening

b : 2 morning , 3 evening

c : 3 morning , 3 evening

7. ระยะเวลาในการรักษา

การรักษาโรคตับอักเสบ ซี ชนิดเรื้อรัง จากผลการรักษาทางคลินิก แนะนำให้รักษาอย่างน้อย 6 เดือน ในระหว่างการศึกษากทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหลังจาก 6 เดือนของการรักษา (ยังคงตรวจพบ HCV - RNA ภายหลัง 6 เดือนของการรักษา) มีโอกาสน้อยมากที่จะตอบสนองต่อการรักษา

Genotype 1 : ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มี viral load ต่ำ (น้อยกว่า 2,000,000 copies/ml) ซึ่งตรวจไม่พบ HCV - RNA ที่สัปดาห์ 4 จนถึงสัปดาห์ 24 สามารถหยุดการรักษาลงสัปดาห์ที่ 24 ได้หรือให้การรักษาต่ออีก 24 สัปดาห์ (รวมเป็นเวลา 48 สัปดาห์ของการรักษา) แต่อย่างไรก็ตามการรักษา

เพียง 24 สัปดาห์อาจเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำได้สูงกว่าการรักษา 48 สัปดาห์

Genotype 2 หรือ 3 : แนะนำให้รักษา 24 สัปดาห์ (6 เดือน) ยกเว้นถ้ามีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ให้ทำการรักษา 48 สัปดาห์

Genotype 4 : ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Genotype 4 จะรักษายากกว่า Genotype อื่น และจำนวนผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษาก็มีจำนวนน้อย จึงแนะนำให้ทำการรักษาเหมือน Genotype 1

8. แนวทางการปรับขนาดยา

ในการรักษาแบบใช้ยาเดี่ยวหรือแบบสูตรควบ จะทำการปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบรุนแรง หรือมีค่าทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ลดขนาดยา PegIntron ลงครึ่งหนึ่ง	หยุดใช้ยา PegIntron
Neutrophils	< 0.75 x 10 ⁹ / l	< 0.5 x 10 ⁹ / l
Platelets	< 50 x 10 ⁹ / l	< 25 x 10 ⁹ / l

ในการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่รักษาแบบใช้ยาเดี่ยวที่เข้าขนาด 0.5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ ต้องลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง แต่ถ้าผู้ป่วยเข้าขนาด 1.0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ จะลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งหรือปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

9. ประชากรกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

การรักษาแบบใช้ยาเดี่ยว : ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลาง (CrCl 30 - 50 ml/min) ขนาดยาเริ่มต้นควรลดลงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl 10 - 29 ml / min) รวมทั้งผู้ที่ได้รับการล้างไต ขนาดยาที่เริ่มต้นควรลดลงร้อยละ 50 ถ้าการทำงานของไตลดลงระหว่างการรักษา ควรหยุดใช้ยา Peg-Intron

การรักษาแบบสูตรควบ : ห้ามใช้ยา Peg-Intron ร่วมกับยา Ribavirin ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl < 50 ml / min เมื่อมีการใช้ร่วมกับยา Ribavirin ควรติดตามดูแลผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างใกล้ชิดถึงการเกิดโลหิตจาง ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการตรวจสอบการทำงานของไตก่อนจะเริ่มการรักษาด้วย Peg-Intron ควรติดตามดูแลผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลางอย่างใกล้ชิด และควรลดขนาดยา Peg-intron ถ้าจำเป็น ต้องหยุดยาเมื่อค่า Serum Creatinine สูงมากกว่า 2 mg / dl

การใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง : ห้ามใช้ Peg-Intron ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง เนื่องจากไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) : ไม่พบว่าอายุมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Peg-Intron อย่างไรก็ตามเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่อายุน้อย ควรมีการตรวจการทำงานของไตก่อนเพื่อการคำนวณขนาดยา

การใช้ในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี : ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงไม่แนะนำให้ใช้

การใช้ในผู้ป่วยหญิง : Peg-Intron ทำให้แท้งลูก

ได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและ Ribavirin ก่อให้เกิดทารกวิรูป ห้ามใช้ยา Peg-Intron และ Ribavirin ในสตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์และคู่ครองต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษา และในระหว่าง 6 เดือนภายหลังการรักษาเสร็จสิ้นลง

การใช้ในหญิงให้นมบุตร : ยังไม่ทราบแน่ชัดว่ายาถูกขับทางน้ำนมหรือไม่ ดังนั้นต้องหยุดให้นมบุตรก่อนเริ่มการรักษา เนื่องจากยาอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารก

10. การบริหารยา (Administration)

ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

11. ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่แพ้ตัวยาสสำคัญ หรือ Interferon หรือองค์ประกอบอื่นที่ใช้ทำยาฉีด

- สตรีมีครรภ์ ห้ามใช้ Peg-Intron ร่วมกับ Ribavirin จนกว่ามีรายงานจากการตรวจสอบว่าไม่ตั้งครรภ์ ก่อนเริ่มทำการรักษา

- ชายที่ภรรยากำลังตั้งครรภ์ ห้ามใช้ยา Peg-Intron ร่วมกับ Ribavirin ยกเว้น มีการควบคุมกำเนิดโดยวิธีใช้ถุงยางอนามัยอย่างมีประสิทธิภาพ

- ผู้ที่มีภาวะตับอักเสบเนื่องจากภูมิแพ้ตัวเอง (Autoimmune Hepatitis) หรือมีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้ตัวเอง

- ผู้ที่เป็นโรคตับที่ไม่อาจฟื้นตัวได้
- ผู้ที่มีต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการใช้ยา

- โรคลมชัก และ/หรือ มีประวัติเป็นผู้ที่มีภาวะทางจิตผิดปกติอย่างรุนแรง หรือมีประวัติเป็นโรคจิตอย่างรุนแรง

12. ข้อควรระวัง

ภาวะทางจิตและระบบประสาทส่วนกลาง : ถ้าผู้ป่วยเกิดความผิดปกติทางจิตหรือประสาท รวมทั้งมีอาการซึมเศร้า ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา ระหว่างรับการรักษาและช่วง 6 เดือนของการติดตามผลการรักษา ถ้าเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องระมัดระวังเพื่อป้องกันเหตุร้ายที่อาจเกิดขึ้น ถ้าอาการทางจิตคงอยู่

หรือเลวลง หรือมีความคิดที่จะฆ่าตัวตายหรือแสดงพฤติกรรมก้าวร้าวต่อผู้อื่น ควรหยุดใช้ Peg-Intron แบบสูตรควบและให้การรักษาทางจิตอย่างเหมาะสมต่อผู้ป่วย

โรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด : ควรติดตามผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจล้มเหลวเลือดคั่ง (Congestive heart failure) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ / หรือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ อย่างใกล้ชิด

13. อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reactions)

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : หัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย

ระบบประสาทส่วนกลาง : อ่อนเพลีย (ร้อยละ 66) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 62) กังวล อารมณ์แปรปรวน กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ ซึมเศร้า เวียนศีรษะ เกร็ง ชา ชัก

ผิวหนัง : ผื่น ร่วง เป็นผื่น ผิวแห้ง เหงื่อออกมาก หน้าแดง

ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ปากแห้ง ท้องผูก

กล้ามเนื้อ : ปวดกระดูกและกล้ามเนื้อ เกร็ง rhabdomyolysis

ระบบอื่นๆ : ไข้ เจ็บ/อักเสบตรงตำแหน่งที่ฉีด คออักเสบ นิ่วท่อน้ำดี ต่อมไทรอยด์ผิดปกติ น้ำหนักลด

14. อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interactions)

การใช้ Peg-Intron ร่วมกับ Ribavirin อย่างต่อเนื่อง ไม่พบปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างกัน

การศึกษา (Multiple-dose) probe study เพื่อประเมินสารตั้งต้น P450 ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบซี ชนิดเรื้อรัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Peg-Intron สัปดาห์ละครั้ง (1.5 มก./กก.) 4 สัปดาห์ ไม่พบว่าการยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, 3A4 หรือ N-acetyltransferase พบว่าเอนไซม์ CYP2C8/9 และเอนไซม์ CYP2D6 ทำงานเพิ่มขึ้น ควรใช้ Peg-Intron ด้วยความระมัดระวัง เมื่อใช้ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยน

แปลงด้วย CYP2C8/9 และ CYP2D6 โดยเฉพาะกลุ่มที่มี therapeutic indices แคบ

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อภูมิคุ้มกันโรคบกพร่องร่วมด้วยและได้รับยาต้านไวรัส อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ Peg-Intron และ Ribavirin ร่วมกับ HAART

15. วิธีการเก็บรักษา และความคงตัวของยา (Storage and Stability)

- เก็บในอุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส (เก็บในตู้เย็น) และห้ามแช่แข็ง

- หลังจากละลายผงยาแล้ว ควรใช้สารละลายที่ได้ทันทีหรือภายใน 24 ชั่วโมง หากเก็บที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส (เก็บในตู้เย็น) ทั้งสารละลายที่เหลือจากการใช้

- ไม่ใช้ Peg-Intron หากผงยามีการเปลี่ยนสี
- เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

บรรณานุกรม

1. Complete Peginterferon Alfa - 2b information. www.drugs.com/ppa/peginterferon-alfa-2b.html.
2. Pegintron? Product Monograph. Schering - Plough.
3. Charles F. Lacy, Lora L.Armstrong, Morton P.Goldman and Leonard L.Lance. Drug Information Handbook. 12th edition. Ohio: 120-122.
4. Piratvisuth T. et al. The Efficacy of Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin Combination in Thai Patients with Chronic Hepatitis C. Thai J Gastroenterol 2004;5(1): 2-7.
5. Zeuzem S. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa - 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Journal of Hepatology 2006; 44: 97-103.