

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje

Ena viala z 1 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a*.

Vrednost se nanaša na vsebnost interferona alfa-2a v molekuli peginterferona alfa-2a, brez upoštevanja polietilenglikolnih verig.

*Učinkovina peginterferon alfa-2a je kovalentni konjugat beljakovine interferona alfa-2a, pridobljene iz celične kulture *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, z molekulo bis-[monometoksi-polietilenglikol].

Jakosti tega zdravila ne smete primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda. Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom: benzilalkohol (10 mg/1 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kronični hepatitis B

Odrasli bolniki

Zdravilo Pegasys je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B (CHB - *Chronic Hepatitis B*), ki so HBeAg (*Hepatitis B envelope Antigen*) pozitivni ali negativni, imajo kompenzirano jetrno bolezen, dokazano virusno replikacijo, zvišane vrednosti alanin-aminotranferaze (ALT) ali histološko potrjeno vnetje jeter in/ali fibrozo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrični bolniki, stari 3 leta in več

Zdravilo Pegasys je indicirano za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 3 leta ali več, brez ciroze s CHB, ki so HBeAg (*Hepatitis B envelope Antigen*) pozitivni in imajo dokazano virusno replikacijo in dolgotrajno zvišane serumske vrednosti ALT. Glede odločitve o začetku zdravljenja pri pediatričnih bolnikih glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.

Kronični hepatitis C

Odrasli bolniki

Zdravilo Pegasys je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC) pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede genotipa virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.2 in 5.1.

Pediatrični bolniki, stari 5 let in več

Zdravilo Pegasys je v kombinaciji z ribavirinom indicirano za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 5 let ali več, ki imajo predhodno nezdravljen CHC in so pozitivni na ribonukleinsko kislino virusa hepatitisa C (HCV RNA) v serumu.

Pri odločanju o tem, ali boste z zdravljenjem pričeli v otroštvu ali ga odložili na odraslo obdobje, je pomembno upoštevati, da kombinirano zdravljenje povzroča zastoj rasti. Ne moremo zagotovo reči, da je zastoj rasti reverzibilen. Odločitev za zdravljenje je potrebno sprejeti za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hepatitisom B ali C.

Če zdravilo Pegasys uporabljate v kombinaciji z drugimi zdravili, si preberite tudi povzetek glavnih značilnosti (SmPC) za ta zdravila.

Samostojno zdravljenje hepatitisa C uvedemo le v primerih kontraindikacij drugih zdravil.

Odmerjanje

Kronični hepatitis B – odrasli bolniki

Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja z zdravilom Pegasys tako za HBeAg pozitivni kot tudi za HBeAg negativni CHB je 180 mikrogramov enkrat na teden 48 tednov. Za informacije glede napovednih vrednosti za odziv med zdravljenjem glejte poglavje 5.1.

Kronični hepatitis C

Odrasli bolniki, ki se še niso zdravili

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys je 180 mikrogramov enkrat na teden, ki je dan v kombinaciji s peroralnim ribavirinom ali kot monoterapija.

Odmerek ribavirina, ki se uporablja v kombinaciji z zdravilom Pegasys, je naveden v preglednici 1. Odmerek ribavirina je treba zaužiti s hrano.

Trajanje zdravljenja – dvojno zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom

Trajanje kombiniranega zdravljenja z ribavirinom pri CHC je odvisno od virusnega genotipa. Bolnike, okužene s HCV genotipom 1, ki imajo merljivo koncentracijo HCV RNA v 4. tednu, zdravimo ne glede na virusno breme pred začetkom zdravljenja 48 tednov.

24-tedensko zdravljenje lahko vpeljemo pri bolnikih, ki so okuženi:

- z genotipom 1 in imajo nizko virusno breme pred začetkom zdravljenja (≤ 800.000 i.e./ml) ali
- z genotipom 4,

pri katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja. Vendar pa je skupna dolžina zdravljenja 24 tednov lahko povezana z večjim tveganjem ponovitve bolezni kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1). Pri teh

bolnikov je pri odločanju o trajanju zdravljenja treba razmisliti o prenašanju kombiniranega zdravljenja in dodatnih prognostičnih dejavnikov, kot je stopnja fibroze. Pri skrajševanju trajanja zdravljenja pri bolnikih z genotipom 1 in visokim virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja (> 800.000 i.e./ml), ki postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja, je potrebna še večja pozornost, saj so na voljo le omejeni podatki, ki kažejo, da to lahko signifikantno negativno vpliva na trajen virološki odziv.

Bolnike, okužene s HCV z genotipom 2 ali 3, ki imajo merljivo koncentracijo HCV RNA v 4. tednu, zdravimo 24 tednov, ne glede na virusno breme pred začetkom zdravljenja. Krajše 16-tedensko zdravljenje lahko vpeljemo pri izbranih bolnikih, ki so okuženi z genotipom 2 ali 3 in imajo nizko virusno breme pred začetkom zdravljenja (≤ 800.000 i.e./ml), ter pri bolnikih, katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 16. tednu zdravljenja. 16-tedensko zdravljenje je lahko povezano z manjšo možnostjo odziva in tveganje za ponovitev bolezni je večje kot pri 24-tedenskem zdravljenju (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je pri odločanju o odstopanju od standardnega 24-tedenskega zdravljenja treba razmisliti o prenašanju kombiniranega zdravljenja in prisotnosti dodatnih kliničnih ali prognostičnih dejavnikov, kot je stopnja fibroze. Pri skrajševanju zdravljenja pri bolnikih z genotipom 2 ali 3 in visokim virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja (> 800.000 i.e./ml), katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja, je potrebna večja pozornost, saj lahko to signifikantno negativno vpliva na trajni virološki odziv (glejte preglednico 1).

Na voljo je malo podatkov za bolnike, okužene z genotipom 5 ali 6. Zato je zanje priporočljivo 48-tedensko kombinirano zdravljenje z odmerki 1000/1200 mg ribavirina.

Preglednica 1: Priporočila odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C

Genotip	Odmerek zdravila Pegasys	Odmerek ribavirina	Trajanje
Genotip 1, nizko virusno breme in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ali 48 tednov
Genotip 1, visoko virusno breme in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tednov
Genotip 4 in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ali 48 tednov
Genotip 1 ali 4, brez hitrega virološkega odziva*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tednov
Genotip 2 ali 3, brez hitrega virološkega odziva**	180 mikrogramov	800 mg	24 tednov
Genotip 2 ali 3, nizko virusno breme in hiter virološki odziv**	180 mikrogramov	800 mg ^(a)	16 tednov ^(a) ali 24 tednov
Genotip 2 ali 3, visoko virusno breme in hiter virološki odziv**	180 mikrogramov	800 mg	24 tednov

*Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 4 in nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 24.

**Hiter virološki odziv = bolnik je HCV RNA negativen v 4. tednu.

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml.

^(a)Za zdaj še ni jasno, če večji odmerek ribavirina (npr. 1000/1200 mg na dan glede na telesno maso) povzroči višji delež trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg na dan, kadar je zdravljenje skrajšano na 16 tednov.

Končni klinični učinek skrajšanja začetnega zdravljenja s 24 na 16 tednov, ki upošteva potrebo po ponovnem zdravljenju bolnikov, ki se na zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila, ni znan.

Priporočeno trajanje samostojnega zdravljenja z zdravilom Pegasys je 48 tednov.

Že zdravljeni odrasli bolniki

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys v kombinaciji z ribavirinom je 180 mikrogramov enkrat na teden s subkutano aplikacijo. Bolnikom, lažjim od 75 kg, dajemo 1000 mg dnevni odmerek, bolnikom s 75 kg ali več pa 1200 mg dnevni odmerek ribavirina, ne glede na genotip.

Bolniki, pri katerih lahko določimo virus v 12. tednu, naj zdravljenje prekinajo. Priporočeno skupno trajanje zdravljenja je 48 tednov. Če nameravamo zdraviti bolnike z genotipom 1, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom in ribavirinom niso odzvali, je priporočeno skupno trajanje zdravljenja 72 tednov (glejte poglavje 5.1).

Odrasli bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys, samega ali v kombinaciji z ribavirinom, je 180 mikrogramov enkrat na teden subkutano 48 tednov. Bolnikom, okuženim s HCV genotipom 1, dajemo 1000 mg ribavirina (lažjim od 75 kg) oziroma 1200 mg ribavirina (tistim s 75 kg ali več) na dan. Bolnikom, ki so okuženi z drugimi HCV genotipi, razen genotipa 1, dajemo 800 mg ribavirina na dan. Zdravljenja, krajšega od 48 tednov, niso zadostno proučevali.

Trajanje zdravljenja, če zdravilo Pegasys uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili

Za zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Pegasys, glejte povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

Napoved odzivnosti in neodzivnosti pri dvojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom – bolniki, ki se še niso zdravili

Zgodnji virološki odziv do 12. tedna, opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za dve logaritemski enoti ali kot nemerljiva koncentracija HCV RNA, se je pokazal kot napovedovalen za trajni odziv (glejte preglednici 2 in 13).

Preglednica 2: Napovedna vrednost virološkega odziva v 12. tednu pri priporočenem odmerjanju med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom Pegasys pri odraslih bolnikih s kroničnim hepatitisom C

Genotip	Negativen			Pozitiven		
	Ni odziva do 12. tedna	Ni trajnega odziva	Napovedna vrednost	Odziv do 12. tedna	Trajni odziv	Napovedna vrednost
Genotip 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotip 2 in 3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negativna napovedna vrednost trajnega odziva pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pegasys pri samostojnem zdravljenju, je bila 98 %.

Podobno negativno napovedno vrednost so opazili pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom Pegasys (100 % (130/130) ali kombinirano zdravljenje z ribavirinom (98 % (83/85)). Pozitivne napovedne vrednosti so pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, opazili v 45 % (50/110) za genotip 1 in v 70 % (59/84) za genotip 2/3.

Napoved odzivnosti in neodzivnosti pri dvojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom – že zdravljeni bolniki

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje niso odzvali in so jih ponovno zdravili 48 ali 72 tednov, je bila virusna supresija v 12. tednu (nemerljiva koncentracija HCV RNA, definirana kot < 50 i.e./ml) napovedni dejavnik za trajni virološki odziv. Če bolniki v 12. tednu zdravljenja niso dosegli virusne supresije, je bila verjetnost, da ne bodo dosegli trajnega virološkega odziva, pri 48-tedenskem zdravljenju 96 % (363 od 380), pri 72-tedenskem pa 96 % (324 od 339). Če so bolniki v 12. tednu

zdravljenja dosegli virusno supresijo, pa je bila verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv, pri 48-tedenskem zdravljenju 35 % (20 od 57), pri 72-tedenskem pa 57 % (57 od 100).

Prilagajanje odmerkov zaradi neželenih učinkov pri odraslih bolnikih

Splošni

Kadar moramo prilagajati odmerke zaradi zmernih do hudih neželenih učinkov (klinični in/ali laboratorijski), običajno pri odraslih bolnikih zadošča začetno zmanjšanje odmerka na 135 mikrogramov. V nekaterih primerih moramo odmerek zmanjšati na 90 mikrogramov ali 45 mikrogramov. Če neželeni učinki izzvenijo, razmislimo o ponovnem zvečanju odmerka proti prvotnemu ali na prvotni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Hematološki (glejte tudi preglednico 3)

Pri odraslih je zmanjšanje odmerka priporočljivo, če je absolutno število nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) 500 do < 750 celic/mm³. Pri bolnikih z ANC < 500 celic/mm³ moramo zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti ANC ne vrnejo na > 1000 celic/mm³. Zdravljenje ponovno vpeljemo z odmerkom 90 mikrogramov zdravila Pegasys, število nevtrofilcev pa moramo spremljati.

Zmanjšanje odmerka na 90 mikrogramov je priporočljivo, če je število trombocitov 25.000 do < 50.000 celic/mm³. Zdravljenje moramo prekiniti, če se število trombocitov zmanjša na < 25.000 celic/mm³.

Posebna priporočila za uravnavo anemije, ki se pojavi med zdravljenjem pri odraslih: odmerek ribavirina zmanjšamo na 600 miligramov/dan (200 miligramov zjutraj in 400 miligramov zvečer), če: (1) se pri bolniku brez pomembnega srčnožilnega obolenja pojavi zmanjšanje hemoglobina na < 10 g/dl in ≥ 8,5 g/dl ali (2) če se pri bolniku s stabilnim srčnožilnim obolenjem pojavi padec hemoglobina za ≥ 2 g/dl kadar koli med štiritedenskim zdravljenjem. Vrnitev na prvotni odmerek ni priporočljiva. Ribavirin prenehamo dajati v naslednjih primerih: (1) pri bolniku brez pomembnega srčnožilnega obolenja se pojavi padec hemoglobina na < 8,5 g/dl; (2) pri bolniku s stabilnim srčnožilnim obolenjem ostaja vrednost hemoglobina na < 12 g/dl kljub štiritedenskemu zmanjšanemu odmerku. Če se stanje popravi, lahko ponovno vpeljemo ribavirin v odmerku 600 miligramov na dan, nato pa odmerek povečujemo do 800 miligramov na dan po navodilu lečečega zdravnika. Vrnitev na prvotni odmerek ni priporočljiva.

Preglednica 3: Prilagajanje odmerkov zaradi neželenih učinkov pri odraslih bolnikih (za nadaljnja navodila glejte tudi zgornje besedilo)

	Zmanjšamo odmerek ribavirina na 600 mg	Ribavirina ne dajemo	Zmanjšamo odmerek zdravila Pegasys na 135/90/45 mikrogramov	Zdravila Pegasys ne dajemo	Prekinemo kombinirano terapijo
Absolutno število nevtrofilcev			500 do < 750 celic/mm ³	< 500 celic/mm ³	
Število trombocitov			25.000 do < 50.000 celic/mm ³		< 25.000 celic/mm ³
hemoglobin - brez srčnega obolenja	< 10 g/dl in ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
hemoglobin - stabilno srčno obolenje	zmanjšanje za ≥ 2 g/dl v 4 tednih	< 12 g/dl kljub 4-tedenskemu zmanjšanemu odmerku			

Če bolnik ribavirina ne prenaša, moramo nadaljevati s samostojnim zdravljenjem z zdravilom Pegasys.

Delovanje jeter

Pri bolnikih s CHC so fluktuacije patoloških rezultatov testov jetrnih funkcij pogoste. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pegasys, so opazili zvečanje koncentracij ALT nad izhodiščnimi vrednostmi (BL - *baseline*), vključno z bolniki z virološkim odzivom.

Med kliničnimi preskušnji CHC pri odraslih bolnikih, so pri 8 od 451 bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, opazili posamezne primere zvišanja ALT (≥ 10 -kratna zgornja referenčna vrednost (ULN - *Upper Limit of Normal*) ali ≥ 2 -kratna BL pri bolnikih z BL ALT ≥ 10 -kratna ULN), ki pa so se normalizirala brez prilagajanja odmerkov. Če je zvečanje koncentracij ALT progresivno ali vztrajno, odmerek v začetku zmanjšamo na 135 mikrogramov. Če so zvečanja koncentracij ALT progresivna kljub zmanjšanju odmerka ali če jih spremlja zvišan bilirubin ali znaki jetrne dekompenzacije, zdravljenje prekinemo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s CHB prehodna nihanja vrednosti ALT, ki včasih presegajo 10-kratno ULN, niso redka in lahko odražajo imunsko čiščenje. Zdravljenja normalno ne smemo začeti, če so vrednosti ALT večje kot 10-kratna ULN. Med nihanji vrednosti ALT je vredno premisliti o nadaljevanju zdravljenja s pogostejšimi kontrolami jetrne funkcije. Če odmerek zdravila Pegasys zmanjšamo ali dajanje začasno prekinemo, lahko zdravljenje nadaljujemo, ko se nihanja umirijo (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine

Starejši bolniki

Prilagoditve priporočenega odmerka 180 mikrogramov enkrat na teden pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Pegasys pri starejših bolnikih niso potrebne (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni potrebna. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo je priporočen zmanjšan odmerek 135 mikrogramov enkrat na teden (glejte poglavje 5.2). Če se pojavijo neželeni učinki, moramo bolnike nadzorovati in ustrezno prilagajati odmerek zdravila Pegasys med samim zdravljenjem, ne glede na začetni odmerek ali stopnjo ledvične okvare.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s kompenzirano cirozo (npr. stopnja Child-Pugh A) se je zdravilo Pegasys pokazalo kot učinkovito in varno zdravilo. Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (npr. stopnja Child-Pugh B ali C ali krvavitev iz varic požiralnika) zdravila Pegasys niso uporabljali (glejte poglavje 4.3).

V skladu s Child-Pughovo klasifikacijo stopenj jetrne okvare bolnike razdelimo v skupine na blage, srednje ali hude oziroma glede na število točk na stopnjo A (5 do 6 točk), B (7 do 9 točk) ali C (10 do 15 točk).

Ocena sprememb

Znak	Stopnja nepravilnosti	Število točk
Encefalopatija	odsotna	1
	stopnja 1–2	2
	stopnja 3–4*	3
Ascites	odsoten	1
	blag	2
	močan	3
S-bilirubin (mg/dl)	< 2,0	1
	2,0–3,0	2
	> 3,0	3
SI-enote (μmol/l)	< 34	1
	34–51	2
	> 51	3
S-albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5–2,8	2
	< 2,8	3
INR (mednarodno umerjeno razmerje)	< 1,7	1
	1,7–2,3	2
	> 2,3	3

*stopnja po Treyu, Burnsu in Saundersu (1966)

Pediatrična populacija

Zdravilo Pegasys je kontraindicirano pri novorojenčkih in mlajših otrocih, starih do 3 let, zaradi pomožne snovi benzilalkohol (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki, ki z zdravljenjem začnejo pred svojim 18. rojstnim dnevom, morajo odmerjanje za pediatrične bolnike ohraniti do zaključka zdravljenja.

Odmerjanje zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih je odvisno od njihove telesne površine. Za izračun telesne površine je priporočljiva uporaba Mostellerjeve formule:

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{višina (cm)} \times \text{masa (kg)}}{3600}\right)}$$

Za bolnike s CHB je priporočeno trajanje zdravljenja 48 tednov.

Pred začetkom zdravljenja CHB je treba dokumentirati dolgotrajno zvišane ravni ALT v serumu. Pri bolnikih, ki niso imeli zvišanih ravni ALT v izhodišču ali pa so bile te ravni zvišane minimalno, je bila stopnja odziva nižja (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom pri pediatričnih bolnikih s CHC odvisno od virusnega genotipa. Bolniki, okuženi z virusnim genotipom 2 ali 3, naj bi prejeli 24 tednov zdravljenja, bolniki, okuženi z drugimi genotipi, pa 48 tednov zdravljenja.

Bolniki, ki še imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA kljub 24-tedenskem zdravljenju, naj z zdravljenjem prekinejo, saj je malo verjetno, da bi z nadaljevanjem zdravljenja dosegli trajen virološki odziv.

Za otroke in mladostnike s CHB, stare od 3 do 17 let in telesno površino, večjo od 0,54 m², ter za otroke in mladostnike s CHC, stare od 5 do 17 let in telesno površino, večjo od 0,71 m², so priporočeni odmerki za zdravilo Pegasys navedeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočila za odmerjanje zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C in kroničnim hepatitisom B

Razpon telesne površine (TP) (m ²)		Tedenski odmerek (mikrogrami)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Pri pediatričnih bolnikih lahko glede na toksičnosti odmerek prilagodimo v do treh stopnjah, preden z odmerjanjem prekinemo ali ga ukinemo (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C ali kroničnim hepatitisom B

Začetni odmerek (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 1. stopnje (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 2. stopnje (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 3. stopnje (mikrogrami)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys zaradi toksičnosti pri pediatričnih bolnikih s CHB in CHC so navedena v preglednici 6.

Preglednica 6: Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys zaradi toksičnosti pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C

Toksičnost	Prilagajanje odmerka zdravila Pegasys
Nevtropenija	500 do < 750 celic/mm ³ : takojšnje zmanjšanje odmerka 1. stopnje. 250 do < 500 celic/mm ³ : prekinitiv odmerjanja, dokler ni doseženo ≥ 1000 celic/mm ³ , nato nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom 2. stopnje in spremljanje. < 250 celic/mm ³ (ali febrilna nevtropenija): ukinitiv zdravljenja.
Trombocitopenija	Trombociti 25.000 do < 50.000 celic/mm ³ : zmanjšanje odmerka 2. stopnje. Trombociti < 25.000 celic/mm ³ : prekinitiv zdravljenja.
Zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)	Pri dolgotrajno zvišanih vrednostih ali zviševanju vrednosti ≥ 5, vendar < 10-krat ULN – zmanjšanje odmerka 1. stopnje in tedensko spremljanje vrednosti ALT, da se prepričamo, ali so vrednosti stabilne oziroma se zmanjšujejo. Pri dolgotrajno zvišanih vrednostih ALT ≥ 10-krat ULN – prekinitiv zdravljenja.

Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih – dvojna terapija zdravila Pegasys in ribavirina

Za otroke in mladostnike s CHC, stare od 5 do 17 let, je priporočen odmerek ribavirina osnovan glede na bolnikovo telesno maso. Tarčni odmerek je 15 mg/kg/dan, razdeljen na dva dnevna odmerka. Za otroke in mladostnike, ki imajo 23 kg ali več, je v preglednici 7 podana shema odmerjanja za uporabo 200-mg tablet ribavirina. Bolniki in njihovi skrbniki 200-mg tablet ne smejo prelamljati.

Preglednica 7: Priporočila za odmerjanje ribavirina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C, starih od 5 do 17 let

Telesna masa kg (lbs)	Dnevni odmerek ribavirina (približno 15 mg/kg/dan)	Število tablet ribavirina
23–33 (51–73)	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
34–46 (75–101)	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
47–59 (103–131)	800 mg/dan	2 x 200-mg tableti zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
60–74 (132–163)	1000 mg/dan	2 x 200-mg tableti zjutraj 3 x 200-mg tablete zvečer
≥75 (> 165)	1200 mg/dan	3 x 200-mg tablete zjutraj 3 x 200-mg tablete zvečer

Pomembno je, da se ribavirina nikoli ne da kot monoterapijo. Pri obravnavi vseh ostalih toksičnosti je treba slediti priporočilom za odrasle, razen če ni navedeno drugače.

Pri pediatričnih bolnikih so toksičnosti, povezane z zdravljenjem z ribavirinom, kot je anemija, ki se pojavi med zdravljenjem, obvladane z zmanjšanjem celotnega odmerka. Nivoji zmanjšanja odmerka so navedeni v preglednici 8.

Preglednica 8: Priporočila za prilagajanje odmerka ribavirina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C

Celoten odmerek (približno 15 mg/kg/dan)	Sprememba odmerka v enem koraku (približno 7,5 mg/kg/dan)	Število tablet ribavirina
400 mg/dan	200 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj
600 mg/dan	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
800 mg/dan	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
1000 mg/dan	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
1200 mg/dan	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer

Pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s CHC, starih od 3 do 5 let, ali bolnikov, ki predhodno niso prejeli ustreznega zdravljenja, so na voljo le omejene izkušnje z zdravilom Pegasys. Podatkov o pediatričnih bolnikih, sočasno okuženih z HCV in HIV ali z okvaro ledvic, ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Pegasys dajemo subkutano v trebuh ali stegno. Izpostavljenost zdravilu Pegasys je bila v študijah zmanjšana, če so ga dali v roko (glejte poglavje 5.2).

Za pripravo zdravila Pegasys uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Zdravilo Pegasys je zasnovano tako, da si ga lahko bolnik da sam ali pa mu ga da njegov skrbnik. Vsako vialo mora prejeti le ena oseba in je le za enkratno uporabo.

Če to zdravilo dajejo ljudje, ki niso zdravstveni strokovnjaki, je zanje priporočljivo ustrezno izobraževanje. Navodila za uporabnika, ki so dodana v škatli, mora bolnik skrbno upoštevati.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, interferone alfa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- avtoimunski hepatitis,
- huda motnja jetrnega delovanja ali dekompenzirana ciroza jeter,
- anamneza težkega srčnega obolenja, vključno z nestabilnim ali nekontroliranim srčnim obolenjem v predhodnih 6 mesecih (glejte poglavje 4.4),
- bolniki, ki so sočasno okuženi s HIV in HCV, imajo cirozo in število točk po Child-Pughovi klasifikaciji ≥ 6 , razen v primeru indirektna hiperbilirubinemije, ki so jo povzročila zdravila, kot sta atazanavir in indinavir,
- kombinacija s telbivudinom (glejte poglavje 4.5),
- novorojenčki in otroci do tretjega leta starosti, zaradi pomožne snovi benzilalkohola (glejte poglavje 4.4 za benzilalkohol),
- pediatrični bolniki s hudimi psihičnimi stanji ali hudimi psihičnimi stanji v anamnezi, zlasti s hudo depresijo, razmišljanjem o samomoru ali poskusom samomora.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS): Hudi neželeni učinki centralnega živčnega sistema, posebno depresija, razmišljanje o samomoru in poskus samomora, so bili pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys, opaženi med zdravljenjem in celo po končanem zdravljenju, večinoma v obdobju 6-mesečnega sledenja. Pri zdravljenju z interferoni alfa so opazili tudi druge neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno z agresivnim vedenjem (včasih proti drugim osebam, npr. razmišljanje o umoru), bipolarnimi motnjami razpoloženja, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega stanja. Pri vseh bolnikih je treba skrbno spremljati kakršne koli znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se simptomi psihiatričnih motenj pojavijo, mora lečeči zdravnik upoštevati možnost, da so ti neželeni učinki lahko resni in da bolnik lahko potrebuje ustrezno terapevtsko obravnavo. Če simptomi trajajo dalj časa, se poslabšajo ali če se ugotovi razmišljanje o samomoru, je priporočljivo, da zdravljenje z zdravilom Pegasys prekinemo, bolnika pa spremljamo in mu nudimo ustrezno psihiatrično pomoč, če je potrebno.

Bolniki s predhodnim ali obstoječim hudim duševnim stanjem: Če je zdravljenje z zdravilom Pegasys pri bolnikih s predhodnim ali obstoječim hudim duševnim stanjem potrebno, ga lahko pričnemo šele potem, ko zagotovimo ustrezno, posamezniku prilagojeno, diagnostično in terapevtsko obravnavo psihičnega stanja.

Uporaba zdravila Pegasys pri otrocih in mladostnikih s hudimi psihičnimi stanji ali hudimi psihičnimi stanji v anamnezi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z anamnezo uporabe/zlorabe psihoaktivnih substanc: Pri bolnikih, ki so okuženi z virusom hepatitisa C in imajo sočasno anamnezo zlorabe psihoaktivnih substanc (alkohol, kanabis, ipd.), obstaja povečano tveganje za nastanek novih ali poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj, če jih zdravimo z interferonom alfa. Če je zdravljenje z interferoni alfa pri teh bolnikih nujno, je treba obstoječe simptome psihiatričnih motenj in možnost jemanja drugih substanc pazljivo oceniti in ustrezno obravnavati pred pričetkom zdravljenja. Če je potrebno, je treba razmisliti o sodelovanju z drugimi specialisti kot so specialist za duševno zdravje ali specialist za zdravljenje odvisnosti, ter stanje oceniti, spremljati in bolnika zdraviti. Bolnike je treba skrbno spremljati med zdravljenjem in tudi po njegovem zaključku. Priporočljivo je, da v primeru ponovnega pojava ali pojava novih psihiatričnih motenj in jemanja psihoaktivnih substanc, ukrepamo zgodaj.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom ali brez, ki je trajalo do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, izguba telesne mase in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pričakovano korist zdravljenja je treba pri vsakem primeru posebej skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pomembno je upoštevati, da zdravljenje z zdravilom Pegasys z ribavirinom ali brez povzroči zastoj rasti med zdravljenjem, za katerega ne moremo zagotovo reči, da je reverzibilen.

Tveganje za zastoj rasti je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (opazna fibroza), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasna okužba z virusom HIV) in prognostični dejavniki odziva na zdravljenje (za okužbo s HBV večinoma genotip HBV in vrednosti ALT; za okužbo s HCV večinoma genotip HCV in vrednosti HCV-RNA) (glejte poglavje 5.1).

Kadar koli je le mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Podatkov o dolgotrajnih učinkih na spolno dozorevanje ni na voljo.

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Laboratorijske preiskave pred in med zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys so za vse bolnike priporočljive standardne hematološke in biokemične laboratorijske preiskave.

Naslednje vrednosti lahko štejemo kot izhodiščne vrednosti ob začetku zdravljenja:

- število trombocitov ≥ 90.000 celic/mm³,
- ANC ≥ 1500 celic/mm³,
- ustrezno nadzirano delovanje ščitnice (TSH in T4).

Hematološke preiskave moramo ponoviti po 2 in 4 tednih, biokemične preiskave pa po 4 tednih. Med zdravljenjem moramo periodično opravljati dodatne preiskave (vključno s spremljanjem ravnih glukoze).

Med kliničnimi preskušnji je bilo zdravljenje z zdravilom Pegasys povezano z zmanjšanjem celokupnega števila belih krvnih celic in zmanjšanjem ANC, ki se je običajno pojavilo v prvih 2 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Progresivno zmanjšanje po 8 tednih zdravljenja je bilo redko. Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev je bilo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja reverzibilno (glejte poglavje 4.2), v 8 tednih po prekinitvi zdravljenja je pri večini bolnikov doseglo normalne vrednosti, po približno 16 tednih pa se je na izhodiščno vrednost vrnilo pri vseh bolnikih.

Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano z zmanjšanjem števila trombocitov, ki pa se je v opazovanem obdobju po zdravljenju vrnilo na število pred zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pojavnost anemije (hemoglobin < 10 g/dl) so opazili pri do 15 % bolnikov s CHC v kliničnih preskušanjih kombiniranega zdravljenja zdravila Pegasys in ribavirina. Pogostnost je odvisna od trajanja zdravljenja in od odmerka ribavirina (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav anemije je večje pri ženski populaciji.

Pri dajanju zdravila Pegasys v kombinaciji z drugimi zdravili z možnim mielosupresivnim delovanjem je potrebna previdnost.

V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdraviljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Uporaba kombinacije zdravila Pegasys in ribavirina pri bolnikih s CHC, pri katerih prejšnje zdravljenje ni bilo uspešno, ni zadostno raziskana pri tistih, ki so prejšnje zdravljenje prekinili zaradi hematoloških neželenih učinkov. Ko zdravniki razmišljajo o zdravljenju teh bolnikov, naj skrbno pretehtajo tveganja in koristi ponovnega zdravljenja.

Endokrini sistem

Pri jemanju interferonov alfa, vključno z zdravilom Pegasys, so opazili nepravilno delovanje ščitnice ali poslabšanje predhodno obstoječih motenj delovanja ščitnice. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys moramo določiti koncentracije TSH in T4. Zdravljenje z zdravilom Pegasys lahko začnemo ali nadaljujemo, če lahko z zdravilom vzdržujemo koncentracije TSH v normalnih mejah. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, povezani z možno motnjo delovanja ščitnice, moramo določiti koncentracije TSH (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so poročali o hipoglikemiji, hiperglikemiji in sladkorni bolezni (glejte poglavje 4.8). Bolniki s temi stanji, ki jih ne moremo ustrezno uravnati z zdravili, naj ne začnejo samostojnega zdravljenja z zdravilom Pegasys ali kombiniranega zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom. Bolniki, pri katerih se ta stanja razvijejo med zdravljenjem in jih ne moremo ustrezno uravnati z zdravili, morajo zdravljenje z zdravilom Pegasys ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom prekiniti.

Srčnožilni sistem

Zdravljenje z interferoni, vključno z zdravilom Pegasys, povezujejo z neželenimi učinki, kot so hipertenzija, supraventrikularne aritmije, kongestivno srčno popuščanje, bolečina v prsih in miokardni infarkt. Priporočljivo je, da pri bolnikih s predhodnimi motnjami v delovanju srca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys naredimo elektrokardiogram. Če se srčnožilni status bolniku poslabša, zdravljenje prekinemo ali ukinemo. Pri bolnikih z motenim srčnim delovanjem je zaradi anemije treba zmanjšati odmerek ribavirina ali zdravljenje z ribavirinom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Delovanje jeter

Zdravljenje z zdravilom Pegasys moramo pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo znaki jetrne dekompenzacije, prekiniti. Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys so opazili zvečanje koncentracij ALT glede na izhodiščne vrednosti tudi pri bolnikih z virološkim odzivom. Če je kljub znižanju odmerka zvečanje koncentracij ALT progresivno ali klinično značilno ali če ga spremlja zvišan direktni bilirubin, moramo zdravljenje prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri CHB, v nasprotju s CHC, poslabšanja bolezni med zdravljenjem niso redka in so opisana kot prehodna in potencialno pomembna zvišanja ALT v serumu. V kliničnih preskušanjih zdravila Pegasys pri bolnikih s HBV so znatna nihanja transaminaze spremljale blage spremembe drugih meritev jetrne funkcije brez dokazov jetrne dekompenzacije. V približno polovici primerov so nihanja presegala 10-kratno zgornjo referenčno vrednost. Odmerek zdravila Pegasys so zmanjšali ali pa prekinili dajanje, dokler se nihanja transaminaze niso umirila. Preostanek zdravljenja je potekal nespremenjeno. Pri vseh primerih so priporočali pogostejše spremljanje jetrne funkcije.

Preobčutljivost

Med zdravljenjem z interferoni alfa so redko poročali o hudih akutnih preobčutljivostnih reakcijah (npr. urtikariji, angioedemu, bronhokonstrikciji, anafilaksi). Če se pojavijo, moramo zdravljenje prekiniti in takoj vpeljati ustrezno zdravljenje. Pri pojavu prehodnega izpuščaja prekinitev zdravljenja ni potrebna.

Avtoimunska bolezen

Med zdravljenjem z interferoni alfa so poročali o nastanku avtoprotiteles in avtoimunskih boleznih. Možno je, da so bolniki, podvrženi razvoju avtoimunske bolezni, izpostavljeni večjemu tveganju. Bolnike, pri katerih opazimo znake ali simptome, skladne z avtoimunsko boleznijo, je treba skrbno pregledati. Ponovno je treba ovrednotiti korist in tveganje nadaljevanja zdravljenja z interferoni (glejte tudi *Endokrini sistem* poglavji 4.4 in 4.8).

Pri bolnikih s CHC, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma. Gre za granulomatozno vnetno bolezen, ki prizadane oči, slušni aparat, meninge in kožo. Če sumimo na VKH sindrom, je treba protivirusno zdravljenje prekiniti in razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Zvišana telesna temperatura/okužbe

Čeprav je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripi podobnim sindromom, ki ga pogosto opisujejo med zdravljenjem z interferoni, moramo izključiti druge vzroke dolgotrajne zvišane telesne temperature, še posebno resne okužbe (bakterijske, virusne, glivične), zlasti pri bolnikih z nevtropenijo. Med zdravljenjem z interferoni alfa, vključno z zdravilom Pegasys, so poročali o resnih okužbah (bakterijskih, virusnih in glivičnih) ter sepsi. Potrebno je takoj pričeti z ustreznim zdravljenjem proti okužbam in razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Spremembe na očeh

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so se v redkih primerih pojavile retinopatije, vključno z retinalnimi krvavitvami, pege, papiloedem, očesna nevropatija in obstrukcija retinalne arterije ali vene, kar lahko povzroči izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba opraviti splošni oftalmološki pregled. Vsak bolnik, pri katerem se pojavi poslabšanje ali izguba vida, mora na takojšen in celovit pregled oči. Odrasli in pediatrični bolniki s predhodnimi oftalmološkimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) morajo med zdravljenjem z zdravilom Pegasys opravljati periodične oftalmološke preglede. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ali poslabšajo oftalmološke motnje, je treba zdravljenje z zdravilom Pegasys prekiniti.

Pulmonalne spremembe

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so poročali o pulmonalnih simptomih, kot so dispneja, pljučni infiltrati, pljučnica in pnevmonitis. Pri dolgotrajnih ali nerazložljivih pljučnih infiltratih ali motenem pljučnem delovanju moramo zdravljenje prekiniti.

Bolezni kože

Uporaba interferonov alfa je bila povezana s poslabšanjem ali pojavom psoriaze in sarkoidoze. Pri bolnikih s psoriazo moramo zdravilo Pegasys uporabljati previdno. Če pride do pojavov ali poslabšanj psoriatičnih lezij, moramo razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Presaditve

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Pegasys ter ribavirinom pri bolnikih s presajenimi jetri ali drugimi presadki niso proučevali. Pri zdravilu Pegasys, uporabljenem samostojno ali v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o zavrnitvah jetrnih in ledvičnih presadkov.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti protiretrovirusnih zdravil, ki se morajo sočasno jemati pri zdravljenju HCV, za seznanitev s toksičnostmi, specifičnimi za posamezno zdravilo, njihovim zdravljenjem ter možnostjo prekrivanja le-teh z zdravilom Pegasys, če ga uporabljamo skupaj z ribavirinom ali brez. V študiji NR15961 je bila incidenca pankreatitisa in/ali laktacidoze pri bolnikih, sočasno zdravljenih s stavudinom in interferonom z dodanim ribavirinom ali brez, 3 % (12/398).

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), obstaja večje tveganje za nastanek laktacidoze. Pri uvajanju zdravila Pegasys in ribavirina v HAART je zato potrebna previdnost (glejte SmPC za ribavirin).

Pri sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo, ki prejemajo HAART in se zdravijo z ribavirinom v kombinaciji z interferoni, vključno z zdravilom Pegasys, je tveganje za jetrno dekompenzacijo in možno smrt večje. Osnovne spremenljivke pri sočasno okuženih bolnikih s cirozo, ki je lahko povezana z jetrno dekompenzacijo, vključujejo zvišan serumski bilirubin, znižan hemoglobin, zvišano alkalno fosfatazo ali zmanjšano število trombocitov in zdravljenje z didanozinom (ddl).

Sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem je treba bolnike, ki so okuženi z obema virusoma, skrbno spremljati glede znakov in simptomov jetrne dekompenzacije (vključno z ascitesom, encefalopatijo, krvavitvijo iz varic, okvarjeno jetrno sintezno funkcijo; npr. število točk po Child-Pughovi lestvici 7 ali več). Na število točk po Child-Pughovi lestvici lahko vplivajo dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem (to so indirektna hiperbilirubinemija, znižan albumin) in niso nujno povezani z jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih z jetrno dekompenzacijo je treba zdravljenje z zdravilom Pegasys takoj prekiniti.

Pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, so na voljo le omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki imajo število celic CD4+ nižje od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z nizkim številom celic CD4+ je zato potrebna previdnost.

Zobne in periodontalne bolezni

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o zobnih in periodontalnih boleznih, ki lahko vodijo do izgube zob. Razen tega lahko imajo suha usta pri dolgotrajnem kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom škodljiv vpliv na zobe in mukozne membrane v ustih. Bolniki si morajo dvakrat na dan temeljito umiti zobe in imeti redne preglede pri zobozdravniku. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi tudi bruhanje. Če se pojavi bruhanje, je treba bolnikom svetovati, naj si takoj zatem temeljito izperejo usta.

Samostojna uporaba peginterferona za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje (neodobrena uporaba)

V randomizirani, kontrolirani študiji (HALT-C), ki je potekala v ZDA, so bolniki s HCV in različnimi stopnjami fibroze, ki se na zdravljenje niso odzivali, 3,5 let prejemali 90 mikrogramov zdravila Pegasys na teden kot monoterapijo. Pomembnega zmanjšanja hitrosti napredovanja fibroze ali z njo povezanih kliničnih dogodkov niso opazili.

Pomožne snovi

Zdravilo Pegasys vsebuje benzilalkohol. Predčasno rojenim otrokom in novorojenčkom ga ne smemo dajati. Pri novorojenčkih in otrocih do 3. leta starosti lahko povzroči toksične in anafilaktične reakcije.

Zdravilo Pegasys vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Dajanje 180 mikrogramov zdravila Pegasys enkrat na teden 4 tedne pri zdravih moških prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetični profil mefenitoina, dapsona, debrisoquina in tolbutamida. To nakazuje, da zdravilo Pegasys ne vpliva na presnovno aktivnost 3A4, 2C9, 2C19 in 2D6 izoencimov citokroma P450 *in vivo*.

V isti študiji so opazili tudi 25-% povečanje AUC za teofilin (označevalec aktivnosti citokroma P450 1A2), kar dokazuje, da je zdravilo Pegasys zaviralec aktivnosti citokroma P450 1A2. Pri bolnikih, ki jemljejo teofilin sočasno z zdravilom Pegasys, moramo meriti serumske koncentracije teofilina in odmerek teofilina ustrezno prilagoditi. Interakcija med teofilinom in zdravilom Pegasys je verjetno največja po več kot 4 tednih zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Bolniki, okuženi le s HCV ali HBV

V farmakokinetični študiji, v kateri je 24 bolnikov s HCV sočasno prejelo vzdrževalno zdravljenje z metadonom (mediana odmerka 95 mg, razpon od 30 mg do 150 mg), je bilo zdravljenje z zdravilom Pegasys v odmerku 180 mikrogramov, danim subkutano enkrat na teden 4 tedne, povezano z 10 do 15-% dvigom srednjih koncentracij metadona glede na vrednosti pred zdravljenjem. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri bolnikih je vseeno potrebno spremljati znake in simptome toksičnosti metadona. Še posebej je treba tveganje za podaljšanje QTc intervala upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke metadona.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi peginterferona alfa-2a in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Podatki farmakokinetičnih podštudij v ključnih preskušanjih faze III dokazujejo, da med lamivudinom in zdravilom Pegasys pri bolnikih s HBV ali zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s HCV ne prihaja do farmakokinetičnih interakcij.

Klinično preskušanje, s katerim so preiskovali kombinacijo telbivudina 600 mg na dan ter pegiliranega interferona alfa-2a 180 mikrogramov enkrat na teden subkutano pri zdravljenju HBV, je pokazalo, da je kombinacija povezana s povečanim tveganjem za razvoj periferne nevropatije. Mehanizem za razvoj le-te ni znan; sočasno zdravljenje s telbivudinom in drugimi interferoni (pegiliranimi ali standardnimi) torej lahko ravno tako predstavlja čezmerno tveganje. Razen tega korist kombinacije telbivudina in interferona alfa (pegiliranega ali standardnega) trenutno ni dokazana. Kombinacija zdravila Pegasys in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

V 12-tedenski farmakokinetični podštudiji, kjer so raziskovali učinek ribavirina na intracelularno fosforilacijo nekaterih nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (lamivudin in zidovudin ali stavudin) pri 47 bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so zaključili podštudijo, jasnih dokazov o interakcijah med zdravili niso opazili. Vendar pa so bili zaradi visoke variabilnosti intervali zaupanja precej široki. Sočasno jemanje nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTIs) na plazemsko izpostavljenost ribavirinu ni vplivalo.

Sočasno jemanje ribavirina in didanozina ni priporočljivo. Izpostavljenost didanozinu ali njegovemu aktivnemu presnovku (dideoksiadenozin 5' - trifosfat) je povečana *in vitro*, če didanozin jemljemo sočasno z ribavirinom. Pri jemanju ribavirina so poročali o smrti zaradi jetrne odpovedi, periferni nevropatiji, pankreatitisu in simptomatski hiperlaktatemiji/laktacidozi.

O poslabšanju anemije zaradi ribavirina so poročali, kadar je bil zidovudin del sheme zdravljenja HIV, čeprav natančen mehanizem ni znan. Sočasno jemanje ribavirina in zidovudina ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.4). Če je bila ugotovljena anemija, je smiselno razmisliti o zamenjavi zidovudina v kombinaciji protivirusnih zdravil. To je še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da je pri njih prišlo do anemije zaradi zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi peginterferona alfa-2a pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih z interferonom alfa-2a so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Pegasys se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če potencialna korist upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se peginterferon alfa-2a/presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je treba pred začetkom zdravljenja dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu peginterferona alfa-2a na plodnost žensk ni. Pri uporabi peginterferona alfa-2a pri samicah opic so opazili podaljšanje menstrualnega cikla (glejte poglavje 5.3).

Uporaba z ribavirinom

Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so se pojavili značilni teratogeni in/ali embriocidni učinki. Zdravljenje z ribavirinom je pri nosečnicah kontraindicirano. Pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov moškega spola, ki jemljejo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, je treba nameniti posebno skrb preprečitvi nosečnosti. Med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju morajo bolnice v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Med zdravljenjem in še 7 mesecev po končanem zdravljenju morajo bolniki moškega spola ali njihove partnerke uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Prosimo, glejte SmPC za ribavirin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pegasys ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike, pri katerih se pojavi omotičnost, zmedenost, somnolenca ali utrujenost, moramo opozoriti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kronični hepatitis B pri odraslih bolnikih

V kliničnih preskušanjih zdravljenja, ki je trajalo 48 tednov, in v obdobju sledenja bolnikov, ki je trajalo 24 tednov, je bil varnostni profil zdravila Pegasys pri bolnikih s CHB podoben kot pri bolnikih s CHC. Z izjemo pireksije je bila pogostnost večine poročanih neželenih učinkov znatno manjša pri CHB, zdravljenem samo z zdravilom Pegasys, v primerjavi z bolniki s CHC, zdravljenimi le z zdravilom Pegasys (glejte preglednico 9). Neželeni dogodki so se pojavili pri 88 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Pegasys, v primerjalni skupini, zdravljeni z lamivudinom, pa pri 53 % bolnikov. Med študijami so se resni neželeni dogodki pojavili pri 6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Pegasys, in pri 4 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom. Neželeni dogodki ali laboratorijske nepravilnosti so vodili do prekinitve zdravljenja z zdravilom Pegasys pri 5 % bolnikov, zdravljenih z lamivudinom pa je zaradi enakih razlogov prekinil manj kot 1 % bolnikov. Delež bolnikov s cirozo, ki so prenehali z zdravljenjem, je bil podoben deležu pri celotni populaciji v vsaki zdravljeni skupini.

Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pogostnost in resnost najpogostejših neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravilu Pegasys, je bila podobna učinkom, ki so jih opazili pri interferonu alfa-2a (glejte preglednico 9). Najpogosteje opisani neželeni učinki pri odmerku 180 mikrogramov zdravila Pegasys so bili večinoma blagi do srednje hudi in so jih lahko odpravili brez prilagajanja odmerka ali prekinitve zdravljenja.

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Celokupno je varnostni profil zdravljenja s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, podoben kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili. V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom niso odzvali in ki so se v preskušanju zdravili 48 tednov, je bilo prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov 6 % in laboratorijskih nenormalnosti 7 %. V skupini, ki se je zdravila 72 tednov, pa 12 % (zaradi neželenih učinkov) in 13 % (zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Podobno je bila pri bolnikih s cirozo ali prehodu v cirozo prekinitve zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom pogostejša v skupini, ki se je zdravila 72 tednov (13 % zaradi neželenih učinkov in 15 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti) kot v skupini, ki se je zdravila 48 tednov (6 % zaradi neželenih učinkov in 6 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Bolniki, ki so prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom prekinili zaradi hematološke toksičnosti, niso bili vključeni v to preskušanje.

V drugem kliničnem preskušanju so neodzivne bolnike z napredovalo fibrozo ali cirozo (stopnja 3 do 6 po Ishaku) in izhodiščno koncentracijo trombocitov tudi tako majhno, kot je 50.000 celic/mm³, zdravili 48 tednov. Hematološke laboratorijske nenormalnosti, ki so jih opazili v prvih 20 tednih preskušanja, so vključevale anemijo (26 % bolnikov je imelo hemoglobin < 10 g/dl), nevtropenijo (30 % je imelo ANC < 750 celic/mm³) in trombocitopenijo (13 % je imelo število trombocitov < 50.000 celic/mm³) (glejte poglavje 4.4).

Kronični hepatitis C in sočasna okužba s HIV

Klinični profili neželenih učinkov za zdravilo Pegasys ali kombinacijo zdravila Pegasys z ribavirinom, ki so jih opazili pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, so bili podobni kot pri bolnikih, okuženih le s HCV. Pri bolnikih, ki so okuženi s HIV in HCV in prejemajo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so poročali tudi o drugih neželenih učinkih pri ≥ 1 % do ≤ 2 % bolnikov: hiperlaktacidemija/laktacidoza, gripa, pljučnica, čustvena labilnost, apatičnost, tinitus, bolečina v žrelu in grlu, heilitis, pridobljena lipodistrofija in kromaturija. Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih zdravljenja, odstotek celic

CD4+ pa ni bil zmanjšán. Število celic CD4+ se je vrnilo na prvotno raven po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi terapije. Uporaba zdravila Pegasys ni imela opaznega negativnega vpliva na kontrolo HIV viremije med zdravljenjem ali v obdobju sledenja bolnikov. Podatki o varnosti pri bolnikih, okuženih z obema virusoma in s številom celic CD4+, manjšim od 200/ μ l, so omejeni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 9 povzema neželene učinke, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys pri odraslih bolnikih s CHB ali CHC ter pri bolnikih s CHC, ki so prejeli zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$). Za spontana poročila o neželenih učinkih v obdobju po prihodu zdravila na trg pogostnost ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 9: Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys pri bolnikih s CHB ali CHC ali v kombiniranem zdravljenju z ribavirinom pri bolnikih s CHC

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis, okužba zgornjih dihal, kandidaza v ustih, herpes simpleks, glivične, virusne in bakterijske okužbe	pljučnica, okužba kože	endokarditis, vnetje zunanjšega ušesa		sepsa
Benigne in maligne neoplazme			maligne jetrne novotvorbe			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, anemija, limfadenopatija		pancitopenija	aplastična anemija	čista aplazija rdečih krvnih celic
Bolezni imunskega sistema			sarkoidoza, tiroiditis	anafilaksa, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis	idiopatična ali trombotična trombocitopenična purpura	zavrnitev jetrnega in ledvičnega presadka, bolezen Vogt-Koyanagi-Harada
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem, hipertiroidizem	diabetes	diabetična ketoacidoza		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		dehidracija			
Psihiatrične motnje	depresija*, anksioznost, nespečnost*	agresivnost, spremembe razpoloženja, čustvene motnje, nervoznost, zmanjšán libido	misli o samomoru, halucinacije	samomor, psihotične motnje		manija, bipolarna motnja razpoloženja, razmišljanje o umoru

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica*, motnje koncentracije	sinkopa, migrena, motnje spomina, oslabelost, hipestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, motnje okusa, nočne more, somnolenca	periferna nevropatija	koma, konvulzije, paraliza obraza		cerebralna ishemija
Očesne bolezni		zamegljen vid, bolečina v očesu, vnetje očesa, kseroftalmija	krvavitev mrežnice	očesna nevropatija, edem papile, okvara žil mrežnice, retinopatija, razjeda na roženici	izguba vida	serozni odstop mrežnice, optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoglavica, bolečina v ušesu	izguba sluha			
Srčne bolezni		tahikardija, periferni edem, palpitanje		miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatija, angina pectoris, aritmija, fibrilacija atrijske, perikarditis, supraventrikularna tahikardija		
Žilne bolezni		rdečica	hipertenzija	krvavitve v možganih, vaskulitis		periferna ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj	dispneja po naporu, epistaksa, nazofaringitis, zamašitev sinusov, zamašitev nosu, rinitis, vneto grlo	težko dihanje	intersticijski pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, pljučna embolija		pljučna arterijska hipertenzija [§]
Bolezni prebavil	driska*, navzea*, bolečina v trebuhu*	bruhanje, dispepsija, disfagija, razjeda v ustih, krvavitev dlesni, glositis, stomatitis, flatulenca suha usta	krvavitev v prebavilih	želodčni čir, pankreatitis		ishemični kolitis, pigmentacija jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			motnja jetrnega delovanja	jetrna odpoved, holangitis, zamaščenost jeter		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža	psoriaza, urtikarija, ekcem, kožni izpuščaj, povečano znojenje, motnje na koži, fotosenzitivnostna reakcija, nočno znojenje			Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multififormni eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya	bolečina v hrbtu, artritis, mišična oslabelost, bolečina v kosteh, bolečina v vratu, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči		miozitis		rabdomioliza
Bolezni sečil				ledvična insuficienca		
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, rigorji*, bolečina*, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja*, razdražljivost*	bolečina v prsih, bolezen, podobna gripi, občutek neugodja, letargija, vročinski valovi, žeja				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				preveliko odmerjanje učinkovine		

*Ti neželeni učinki so bili pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri bolnikih, ki so imeli kronični hepatitis B in so bili zdravljeni le z zdravilom Pegasys.

§ Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH) zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Laboratorijske vrednosti

Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano s patološkimi laboratorijskimi vrednostmi: zvečane koncentracije ALT, zvišan bilirubin, motnje elektrolitov (hipokaliemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija in zvišani trigliceridi (glejte poglavje 4.4). Pri samostojnem in kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys z ribavirinom so se pri do 2 % bolnikov pojavile zvečane koncentracije ALT, zaradi katerih so odmerek spremenili ali pa so zdravljenje prekinili.

Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys se je pojavilo zmanjšanje hematoloških vrednosti (levkopenija, nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija in hemoglobin), ki se je v večini primerov popravilo s spremembo odmerka in se po 4 do 8 tednih po prekinitvi zdravljenja vrnilo na raven pred začetkom zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmerna nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev: 0,749 do $0,5 \times 10^9/l$) se je pojavila pri 24 % bolnikov (216/887), huda nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev: $< 0,5 \times 10^9/l$) pa pri 5 % (41/887) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 mikrogramov in ribavirin v odmerku 1000/1200 miligramov 48 tednov.

Protitelesa proti interferonu

Pri 1 do 5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys, so se pojavila nevtralizirajoča protitelesa proti interferonu. Kot pri drugih interferonih so pri CHB opazili višjo incidenco nevtralizirajočih protiteles. Vendar pa pri nobeni bolezni to ni bilo v zvezi s pomanjkanjem terapevtskega odziva.

Delovanje ščitnice

Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys so laboratorijske preiskave pokazale klinično značilne bolezenske spremembe ščitnice, ki so zahtevale klinično intervencijo (glejte poglavje 4.4). Pogostnost pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pegasys in ribavirin (NV15801), je bila podobna kot pri zdravljenjih z drugimi interferoni (4,9 %).

Laboratorijske vrednosti za bolnike, sočasno okužene s HIV in HCV

Čeprav so se hematološke toksičnosti nevtropenija, trombocitopenija in anemija pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, pojavile pogosteje, so večino lahko uravnali s spremembo odmerka in uporabo rastnih dejavnikov; predčasna prekinitve zdravljenja je bila potrebna zelo redko. Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod $500 \text{ celic}/\text{mm}^3$ so opazili pri 13 % bolnikih, ki so jemali zdravilo Pegasys samostojno, in pri 11 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Pegasys v kombinaciji. Zmanjšanje števila trombocitov pod $50.000 \text{ celic}/\text{mm}^3$ so opazili pri 10 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Pegasys samostojno, in pri 8 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. O anemiji (hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$) so poročali pri 7 % bolnikov, ki so se zdravili le z zdravilom Pegasys, in pri 14 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Pediatrična populacija

Kronični hepatitis B

V kliničnem preskušanju (YV25718) s 111 pediatričnimi bolniki (starimi od 3 do 17 let), ki so jih zdravili z zdravilom Pegasys 48 tednov, je bil varnostni profil skladen s tistim pri odraslih s CHB in pri pediatričnih bolnikih s CHC.

V študiji YV25718 sta bili za bolnike, zdravljeni z zdravilom Pegasys, v 48. tednu zdravljenja povprečni spremembi od izhodišča za višino in telesno maso glede na starost, izraženi kot z-vrednosti, $-0,07$ in $-0,21$ ($n = 108$ in $n = 106$) v primerjavi z $-0,01$ in $-0,08$ ($n = 47$ za vsako) pri nezdravljenih bolnikih. V 48. tednu zdravljenja z zdravilom Pegasys so opazili zmanjšanje percentila višine ali telesne mase za 15 percentilov ali več glede na normativni krivulji rasti pri 6 % bolnikov za višino in 13 % bolnikov za telesno maso, medtem ko sta bila deleža v nezdravljeni skupini 2 % bolnikov za višino in 9 % za telesno maso. Izboljšanje rasti po zdravljenju so opazili pri večini bolnikov v študijah s kratkoročnim (81 % do 2 leti) in dolgoročnim spremljanjem (82 % do 5 let).

Kronični hepatitis C

V kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 114 pediatričnih bolnikov (starih od 5 do 17 let) zdravljenih z zdravilom Pegasys samim ali v kombinaciji z ribavirinom (glejte poglavje 5.1), je bilo treba prilagoditi odmerke pri približno eni tretjini bolnikov, najpogosteje zaradi nevtropenije in anemije. Na splošno je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben varnostnemu profilu pri odraslih. V pediatrični študiji so bili pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina do 48 tednov, prevladujoči neželeni učinki gripi podobna bolezen (91 %), glavobol (64 %), gastrointestinalne motnje (56 %), in reakcije na mestu injiciranja (45 %). Celoten seznam poročanih neželenih učinkov iz te zdravljene skupine (n=55) je naveden v preglednici 10. Sedem bolnikov, ki je zdravljenje s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina prejelo 48 tednov, je prekinilo zdravljenje iz varnostnih razlogov (depresije, nenormalne psihiatrične ocene, prehodne slepote, retinalnih eksudatov, hiperglikemije, sladkorne bolezni tipa 1 in anemije). Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v študiji, je bila po izraženosti blagih ali zmernih. O hudih neželenih učinkih so poročali pri 2 bolnikih v skupini, ki je bila zdravljena s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina (hiperglikemija in holecistektomija).

Pri pediatričnih bolnikih so opazili zastoj rasti (glejte poglavje 4.4). Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom, so po 48 tednih zdravljenja opazili zastoj v pridobivanju telesne mase in višine v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Med zdravljenjem so se bolnikovi percentili telesne mase in višine bolnikov za njihovo starost glede na normativno populacijo zmanjšali. Ob zaključku 2-letnega obdobja spremljanja bolnikov po zdravljenju so vrednosti večine bolnikov ponovno dosegale percentile telesne mase in višine normativne krivulje rasti izhodiščnih vrednosti (povprečni percentil telesne mase za je bil 64 % ob izhodišču in 60 % 2 leti po zdravljenju; povprečen percentil telesne višine je bil 54 % ob izhodišču in 56 % 2 leti po zdravljenju). Po koncu zdravljenja se je pri 43 % bolnikov percentil telesne mase zmanjšal za 15 percentilov ali več glede na normativne krivulje rasti. Prav tako se je za 15 percentilov ali več glede na normativne krivulje rasti zmanjšal percentil telesne višine pri 25 % (13 od 53) bolnikov. Dve leti po zdravljenju je 16 % (6 od 38) bolnikov ostalo 15 percentilov ali več pod svojo izhodiščno krivuljo telesne mase. Prav tako je 15 percentilov ali več pod svojo izhodiščno krivuljo telesne višine ostalo 11 % (4 od 38) bolnikov.

55 % (21 od 38) preizkušancev, ki so zaključili prvotno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno spremljanje, ki je trajalo do šest let po zdravljenju. Študija je dokazala, da se je izboljšanje rasti dve leti po zdravljenju ohranilo tudi šest let po zdravljenju. Nekateri preizkušanci, ki so dve leti po zdravljenju ostali več kot 15 percentilov pod svojo izhodiščno rastno krivuljo z začetka zdravljenja, so se šest let po zdravljenju vrnili k percentilom višine, ki so primerljivi z začetkom zdravljenja, ali pa je bil ugotovljen z zdravljenjem nepovezan vzročni dejavnik. Obseg razpoložljivih podatkov ni dovolj velik, da bi zaključili, da je zastoj rasti zaradi izpostavljenosti zdravilu Pegasys vedno reverzibilen.

Preglednica 10: Neželeni učinki, poročani pri pediatričnih bolnikih, ki so bili okuženi z virusom HCV in so jim dodelili kombinaciji zdravila Pegasys in ribavirina v študiji NV17424

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		infekcijska mononukleoza, streptokokni faringitis, gripa, virusni gastroenteritis, kandidaza, gastroenteritis, zobni absces, hordeol, okužba sečil, nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšán tek	hiperglikemija, sladkorna bolezen tipa I
Psihiatrične motnje	nespečnost	depresija, anksioznost, halucinacija, nenormalno vedenje, agresija, jeza, motnja pomanjkanja pozornosti
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, motnje pozornosti, migrena
Očesne bolezni		prehodna slepota, nabiranje tekočine pod mrežnico, moten vid, draženje oči, bolečina v očesu, očesni pruritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolečina v ušesu
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa
Bolezni prebavil	gastrointestinalne motnje	bolečina v zgornjem delu trebuha, stomatitis, navzea, aftozni stomatitis, bolezen ustne votline
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus, alopecija	otekanje obraza, kožne spremembe zaradi jemanja zdravil
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišičnoskeletna bolečina	bolečina v hrbtu, bolečina v udih
Bolezni sečil		disurija, inkontinenca, bolezen sečil
Motnje reprodukcije in dojk		vaginalni izcedek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi, reakcija na mestu injiciranja, razdražljivost, utrujenost	zvišana telesna temperatura, hematoma na mestu vboda, bolečina
Preiskave		nenormalna psihiatrična ocena
Kirurški in drugi medicinski posegi		ekstrakcija zoba, holecistektomija
Socialne okoliščine		težave z učenjem

Laboratorijske vrednosti

Znižanja hemoglobina, nevtrofilcev, trombocitov ali zvišane vrednosti ALT lahko zahtevajo zmanjšanje odmerka ali trajno ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Večina laboratorijskih nepravilnosti, ki so jih opazili med kliničnim preskušanjem se je kmalu po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikih odmerjanjih, ki so se pojavila med dvema injekcijama v zaporednih dnevih (namesto tedenskega intervala) in pri dnevni injekciji do 1 tedna (to je 1260 mikrogramov na teden). Pri teh bolnikih se ni pojavil nobeden od nenavadnih, resnih ali drugih učinkov, ki bi omejeval zdravljenje. Med kliničnimi preskušnji so pri karcinomu ledvic dajali tedenske odmerke do 540 mikrogramov, pri kronični mieloični levkemiji pa do 630 mikrogramov. Neželeni posledični učinki zdravljenja z interferoni, ki so omejevali odmerke, so bili utrujenost, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nevtropenija in trombocitopenija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB11

Mehanizem delovanja

S konjugacijo reagenta PEG (bis-monometoksipolietilenglikol) z interferonom alfa-2a dobimo pegiliran interferon alfa-2a (zdravilo Pegasys). Zdravilo Pegasys ima enake protivirusne in protiproliferativne značilnosti in vitro kot interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a je konjugiran z molekulo bis-[monometoksipolietilenglikol] pri stopnji substitucije en mol polimera na mol proteina. Povprečna molekulska masa je približno 60.000, od tega predstavlja beljakovinski del približno 20.000.

Farmakodinamski učinki

Pri odzivnih bolnikih s hepatitisom C, ki so prejeli zdravljenje s 180 mikrogrami zdravila Pegasys, se koncentracije HCV RNA zmanjšajo v dveh fazah. Prva faza zmanjšanja koncentracij se pojavi v 24 do 36 urah po prvem odmerku zdravila Pegasys, druga faza zmanjšanja koncentracij pa se pojavi v naslednjih 4 do 16 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki dosežejo trajni odziv. Ribavirin pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo ribavirina in pegiliranega interferona alfa-2a ali interferona alfa, na začetno kinetiko virusa med prvimi 4 do 6 tedni značilno ne vpliva.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronični hepatitis B

Predvidljivost odziva

Metaanaliza 9 kliničnih študij zdravila Pegasys na ravni bolnikov (n = 1423) pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki so HBeAg pozitivni ali negativni, je pokazala, da ravni HBsAg in HBV DNA v 12. tednu zdravljenja za določene genotipe napovedujejo končni izid zdravljenja v 24. tednu po končanem zdravljenju. Značilnosti teh bioloških označevalcev so predstavljene v preglednici 11. Posamezen biološki označevalec z znano prazno vrednostjo ter optimalnimi značilnostmi (negativna napovedna vrednost (NPV - *negative predictive value*)), občutljivost, specifičnost) in praktično uporabnostjo (preprostost, prikladnost), ni poznan. Razlog za zgodnjo prekinitve zdravljenja je treba oceniti v okviru posamezne klinične situacije.

Za HBeAg pozitivne bolnike, okužene z virusom hepatitisa B genotipov B in C, HBsAg > 20.000 i.e./ml ali HBV DNA > 8 log₁₀ i.e./ml v 12. tednu po začetku zdravljenja obstaja velika verjetnost nedoseganja serokonverzije HBeAg in HBV DNA < 2000 i.e./ml v 24. tednu po končanem zdravljenju (NPV > 90 %). Za virus hepatitisa B genotipov A in D je bila velikost podskupine za analizo nezadostna.

Pri HBeAg negativnih bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa B genotipa D, HBsAg > 20.000 i.e./ml ali HBV DNA > 6,5 log₁₀ i.e./ml v 12. tednu po začetku zdravljenja obstaja velika verjetnost nedoseganja HBV-DNA < 2000 i.e./ml in normalizacije ALT v 24. tednu po končanem zdravljenju. Za virus hepatitisa B genotipa A je bila velikost podskupine za analizo nezadostna. Biološki označevalec s primernimi značilnostmi pri HBeAg negativnih bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa B genotipov B in C, ni znan.

Med zdravljenjem se lahko uporabijo tudi drugi biološki označevalci, objavljeni v literaturi, ki napovedujejo končni izid zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Preglednica 11: Značilnosti posameznih bioloških označevalcev v 12. tednu zdravljenja pri HBeAg pozitivnih in HBeAg negativnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B glede na genotip

Genotip	Mejna vrednost (i.e./mL)	NPV	Občutljivost	Specifičnost
HBeAg-pozitivni^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativni^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = negativna napovedna vrednost; občutljivost = % vseh odzivnih bolnikov, ki ne izpolnjujejo merila za prekinitve zdravljenja; specifičnost = % vseh neodzivnih bolnikov, ki izpolnjujejo merilo za prekinitve zdravljenja.

(a) Odziv na zdravljenje za HBeAg pozitivne bolnike je bil določen kot HBeAg serokonverzija (opredeljena kot izguba HBeAg in prisotnost anti-HBe) + HBV DNA < 2.000 i.e./ml po 6 mesecih po končanem zdravljenju; odziv na zdravljenje za HBeAg negativne bolnike je bil določen kot HBV DNA < 2.000 i.e./ml + normalizacija ALT po 6 mesecih po končanem zdravljenju.

Vsi bolniki s CHB, ki so bili vključeni v klinična preskušanja, so imeli aktivno virusno replikacijo, izmerjeno s HBV DNA, zvišane vrednosti ALT in jetrno biopsijo v skladu s kroničnim hepatitisom. V študijo WV16240 so bili vključeni bolniki, ki so bili HBeAg pozitivni, v študijo WV16241 pa so bili vključeni HBeAg negativni in anti-HBe pozitivni bolniki. V obeh študijah je zdravljenje potekalo 48 tednov, ki jim je sledilo 24-tedensko obdobje sledenja bolnikom brez jemanja zdravil. Obe študiji sta primerjali kombinacijo zdravila Pegasys in placeba, zdravila Pegasys in lamivudina ter lamivudin. V ta klinična preskušanja bolniki, sočasno okuženi s HBV in HIV, niso bili vključeni.

Deleži odzivov po koncu obdobja sledenja bolnikom za ti dve študiji so predstavljeni v preglednici 12. V študiji WV16240 sta bila primarna cilja raziskave HBeAg serokonverzija in število HBV DNA pod 10⁵ kopij/ml. V študiji WV16241 sta bila primarna cilja raziskave normalizacija ALT in število HBV DNA pod 2 x 10⁴ kopij/ml. HBV DNA so merili s testom COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (meja detekcije 200 kopij/ml).

Skupno 283 od 1351 bolnikov (21 %) je imelo napredovalo fibrozo ali cirozo, 85 od 1351 bolnikov (6 %) pa je imelo cirozo. Med temi bolniki in bolniki brez napredovale fibroze ali ciroze ni bilo razlik v deležu odziva.

Preglednica 12: Serološki, virološki in biokemični odzivi pri CHB

Parameter odziva	HBeAg pozitivni študija WV16240			HBeAg negativni / anti-HBe pozitivni študija WV16241		
	Pegasys 180 µg in placebo (n = 271)	Pegasys 180 µg in lamivudin 100 mg (n = 271)	lamivudin 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 µg in placebo (n = 177)	Pegasys 180 µg in lamivudin 100 mg (n = 179)	lamivudin 100 mg (n = 181)
HBeAg sero-konverzija	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV DNA odziv *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
normalizacija ALT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg sero-konverzija	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* za HBeAg-pozitivne bolnike: HBV DNA < 10⁵ kopij/ml
za HBeAg-negativne /anti-HBe-pozitivne bolnike: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopij/ml

p-vrednost (v primerjavi z lamivudinom) ≤ 0,01 (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test)

Histološki odziv je bil v vseh treh zdravljenih skupinah podoben v vseh študijah. Histološko izboljšanje pa se je značilno pojavilo z večjo verjetnostjo pri bolnikih, ki so po 24 tednih po zaključku zdravljenja pokazali trajen odziv.

Vsi bolniki, ki so zaključili fazo III študij, so bili primerni za vključitev v dolgotrajno študijo sledenja (WV16866). Med bolniki iz študije WV16240, ki so prejeli le zdravilo Pegasys in so bili vključeni v dolgotrajno študijo sledenja, je delež trajne HBeAg serokonverzije 12 mesecev po zaključku zdravljenja znašal 48 % (73/153). Pri bolnikih, ki so v študiji WV16241 prejeli le zdravilo Pegasys, je 12 mesecev po koncu zdravljenja delež HBV DNA odziva znašal 42 % (41/97), normalizacija ALT pa 59 % (58/99).

*Kronični hepatitis C*Predvidljivost odziva

Prosimo, glejte poglavje 4.2, preglednica 2.

Odziv glede na odmerke pri samostojnem zdravljenju

V neposredni primerjavi odmerkov 90 mikrogramov in 180 mikrogramov so pri bolnikih s cirozo pri odmerku 180 mikrogramov opazili močnejši trajni virološki odziv. V raziskavi bolnikov brez ciroze so bili rezultati podobni pri obeh odmerkih, tako pri 135 mikrogramskem kot pri 180 mikrogramskem odmerku.

Potrdilna klinična preskušanja pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili

Vsa klinična preskušanja so vključevala bolnike, ki se še niso zdravili z interferoni in so imeli CHC potrjen z merljivimi koncentracijami serumske HCV RNA, zvečane koncentracije ALT (z izjemo študije NR16071) in biopsijo jeter, ki ustreza kroničnemu hepatitisu. Študija NV15495 je specifično vključevala bolnike s histološko diagnozo ciroze (okoli 80 %) ali prehoda v cirozo (okoli 20 %). V študijo NR15961 so bili vključeni le bolniki, okuženi s HIV in HCV (glejte preglednico 21). Ti bolniki so imeli stabilno bolezen HIV, srednje število celic CD4⁺ pa je bilo približno 500 celic/µl.

Sheme zdravljenja, trajanje zdravljenja in ugotovitve študij za bolnike, ki so okuženi le s HCV, in za bolnike, ki so sočasno okuženi s HIV in HCV, najdete v preglednicah 13, 14, 15 in 21. Virološki odziv je bil definiran kot nezaznavna HCV RNA, merjena s testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2.0 (meja detekcije 100 kopij/ml, ekvivalentno 50 mednarodnih enot/ml). Trajni odziv pa je bil definiran kot en negativni vzorec približno 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Preglednica 13: Virološki odziv pri bolnikih s CHC

	Samostojno zdravljenje z zdravilom Pegasys				Kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys		
	Brez ciroze in s cirozo		S cirozo		Brez ciroze in s cirozo		
	Študija NV15496 + NV15497 + NV15801		Študija NV15495		Študija NV15942	Študija NV15801	
	Pegasys 180 µg (n = 701) 48 tednov	Interferon alfa-2a 6 mio i.e. /3 mio i.e. in 3 mio i.e. (n = 478) 48 tednov	Pegasys 180 µg (n = 87) 48 tednov	Interferon alfa-2a 3 mio i.e. (n = 88) 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg (n = 436) 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg (n = 453) 48 tednov	Interferon alfa-2b 3 mio i.e. in ribavirin 1000/1200 mg (n = 444) 48 tednov
Odziv na koncu zdravljenja	55 – 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celokupen trajni odziv	28 – 39 %	11 – 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

*95 % CI za razliko: 11 % do 33 % p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,001

**95 % CI za razliko: 3 % do 16 % p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,003

Virološki odzivi bolnikov, okuženih le s HCV, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so v odvisnosti od genotipa in virusnega bremena pred začetkom zdravljenja ter v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in hitrega virološkega odziva v 4. tednu, prikazani v preglednicah 14 in 15. Rezultati študije NV15942 predstavljajo osnovo za priporočila za zdravljenje v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in virološkega odziva v 4. tednu (glejte preglednice 1, 14 in 15).

Prisotnost ali odsotnost ciroze v splošnem na razlike med shemami zdravljenja ni imela vpliva, zato so priporočila za zdravljenje za genotipe 1, 2 ali 3 neodvisna od te osnovne značilnosti.

Preglednica 14: Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV15942				Študija NV15801	
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Interferon alfa-2b 3 mio i.e. in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
Genotip 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Nizko virusno breme	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Visoko virusno breme	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotip 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Nizko virusno breme	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Visoko virusno breme	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 48 tednov v primerjavi z zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg, 48 tednov: razmerje (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,020

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 48 tednov v primerjavi z zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 24 tednov: razmerje (95 % CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,002.

Možnost zmanjšanja trajanja zdravljenja na 24 tednov pri bolnikih z genotipoma 1 in 4 so proučevali na osnovi trajnega virološkega odziva, ki so ga opazili pri bolnikih s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu v kliničnih preskušanjih NV15942 in ML17131 (glejte preglednico 15).

Preglednica 15: Trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu za genotipa 1 in 4 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV15942		Študija ML17131
	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
nizko virusno breme	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
visoko virusno breme	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotip 1, brez hitrega virološkega odziva	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
nizko virusno breme	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
visoko virusno breme	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotip 4, hiter virološki odziv	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotip 4, brez hitrega virološkega odziva	(3/6)	(4/6)	-

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 4 in nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 24

Čeprav so podatki omejeni, kažejo na to, da je skrajšanje zdravljenja na 24 tednov lahko povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 16).

Preglednica 16: Ponovitev bolezni ob koncu zdravljenja za bolnike s hitrim virološkim odzivom

	Študija NV15942		Študija NV15801
	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
nizko virusno breme	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
visoko virusno breme	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotip 4, hiter virološki odziv	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

V študiji NV17317 so proučevali možnost skrajšanja zdravljenja bolnikov, okuženih z genotipom 2 ali 3 na 16 tednov, glede na trajni virološki odziv, opažen pri bolnikih, ki so imeli hiter virološki odziv v 4. tednu zdravljenja (glejte preglednico 17).

V študiji NV17317 so bolniki, okuženi z virusnim genotipom 2 ali 3, prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 µg subkutano enkrat tedensko in ribavirin 800 mg. Randomizirani so bili v 24- ali 16-tedensko zdravljenje. Celokupno je bil trajni virološki odziv pri 16-tedenskem zdravljenju manjši (65 %) kot pri 24-tedenskem zdravljenju (76 %) ($p < 0,0001$).

V retrospektivni analizi podskupine bolnikov, ki so bili HCV RNA negativni do 4. tedna in so imeli pred začetkom zdravljenja nizko virusno breme, so preučili tudi trajni virološki odziv, dosežen s 16-tedenskim in 24-tedenskim zdravljenjem (glejte preglednico 17).

Preglednica 17: Celokupen trajni virološki odziv in trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu za genotipa 2 ali 3 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV17317			p-vrednost
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 16 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Razlika med zdravljenjema [95-% interval zaupanja]	
Genotip 2 ali 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
nizko virusno breme	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
visoko virusno breme	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v 4. tednu

Za zdaj še ni jasno, če večji odmerek ribavirina (npr. 1000/1200 mg na dan glede na telesno maso) povzroči višji delež trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg na dan, kadar je zdravljenje skrajšano na 16 tednov.

Podatki kažejo, da je skrajšanje zdravljenja na 16 tednov povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 18).

Preglednica 18: Ponovitev bolezni po končanem zdravljenju bolnikov z genotipom 2 ali 3 in hitrim virološkim odzivom

Študija NV17317				
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 16 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Razlika med zdravljenjema [95-% interval zaupanja]	p-vrednost
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p < 0,0001
nizko virusno breme	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p = 0,04
visoko virusno breme	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p = 0,0002

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v 4. tednu

Večja učinkovitost zdravila Pegasys v primerjavi z interferonom alfa-2a se je pokazala tudi v smislu histološkega odziva, vključno pri bolnikih s cirozo in/ali sočasno okužbo s HIV in HCV.

Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

V študiji MV17150 so bolnike, ki se niso odzvali na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, randomizirali v štiri različna zdravljenja:

- zdravilo Pegasys 360 mikrogramov/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 mikrogramov/teden naslednjih 60 tednov,
- zdravilo Pegasys 360 mikrogramov/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 mikrogramov/teden naslednjih 36 tednov,
- zdravilo Pegasys 180 mikrogramov/teden 72 tednov,
- zdravilo Pegasys 180 mikrogramov/teden 48 tednov.

Vsi bolniki so v kombinaciji z zdravilom Pegasys prejeli ribavirin (1000 ali 1200 mg/dan). Po končanem zdravljenju so bolnike iz vseh skupin spremljali še 24 tednov.

Multipla regresija in skupna analiza skupin, s katerima so ocenjevali vpliv trajanja zdravljenja in uporabe indukcijskega odmerjanja, je jasno pokazala, da je 72-tedensko zdravljenje primarno gonilo za doseg trajnega virološkega odziva. Razlike v trajnem virološkem odzivu glede na trajanje zdravljenja, demografijo in najboljši odziv na prejšnje zdravljenje so prikazane v preglednici 19.

Preglednica 19: Virološki odziv v 12. tednu (VO) in trajni virološki odziv (TVO) pri bolnikih, ki so imeli virološki odziv v 12. tednu po zdravljenju s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina. Zdravili so bolnike, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom niso odzvali.

Študija MV17150			
	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 72 ali 48 tednov (n = 942) Bolniki z VO v 12. tednu ^a (n = 876)	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 72 tednov (n = 473) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu ^b (n = 100)	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov (n = 469) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu ^b (n = 57)
Skupno	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nizko virusno breme	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Visoko virusno breme	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotip 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nizko virusno breme	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Visoko virusno breme	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotip 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nizko virusno breme	(2/5)	—	(1/2)
Visoko virusno breme	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Status ciroze			
Ciroza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brez ciroze	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najboljši odziv med prejšnjim zdravljenjem			
≥ 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brez podatka o prejšnjem najboljšem odzivu	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml, nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml.

^aZa bolnike, ki so dosegli virusno supresijo (nemerljiva koncentracija HCV RNA, < 50 i.e./ml) v 12. tednu, so smatrali, da imajo virološki odziv v 12. tednu. Bolniki, za katere ni bilo podatka o koncentraciji HCV RNA v 12. tednu, so bili izključeni iz analize.

^bBolnike, ki so dosegli virusno supresijo v 12. tednu, a podatkov o njihovi koncentraciji HCV RNA na koncu spremljanja ni bilo, so smatrali za neodzivne.

V študiji HALT-C so bolnike s CHC in napredovalo fibrozo ali cirozo, ki se niso odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z interferonom alfa ali pegiliranim interferonom alfa oziroma zdravljenje v kombinaciji z ribavirinom, zdravili z zdravilom Pegasys 180 mikrogramov/teden in ribavirinom 1000/1200 mg na dan. Bolniki, pri katerih je bila po 20 tednih zdravljenja koncentracija HCV RNA nemerljiva, so nadaljevali z zdravljenjem s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina. Zdravljenje je skupaj potekalo 48 tednov, po njegovem zaključku pa so bolnike še 24 tednov spremljali. Verjetnost trajnega virološkega odziva je bila različna glede na prejšnjo shemo zdravljenja (glejte preglednico 20).

Preglednica 20: Trajni virološki odziv v študiji HALT-C glede na prejšnjo shemo zdravljenja pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Prejšnje zdravljenje	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
interferon	27 % (70/255)
pegiliran interferon	34 % (13/38)
interferon in ribavirin	13 % (90/692)
pegiliran interferon in ribavirin	11 % (7/61)

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Virološki odzivi bolnikov, zdravljenih le z zdravilom Pegasys, in bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja za bolnike, okužene s HCV in HIV, prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV

Študija NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 mio i.e. in ribavirin 800 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in placebo 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 48 tednov
Vsi bolniki	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotip 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Nizko virusno breme	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Visoko virusno breme	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotip 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Nizko virusno breme	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Visoko virusno breme	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg v primerjavi z interferonom alfa-2a 3 mio i.e. & ribavirinom 800 mg: razmerje (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0001

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg v primerjavi z zdravilom Pegasys 180 µg: razmerje (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0001

*Interferon alfa-2a 3 mio i.e. & ribavirin 800 mg v primerjavi z zdravilom Pegasys 180 µg: razmerje (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0084

Kasnejša študija (NV18209) pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV genotipom 1 ter HIV, je primerjala zdravljenje z zdravilom Pegasys 180 µg/teden v kombinaciji bodisi z 800 mg ribavirina bodisi s 1000 mg (bolniki < 75 kg)/1200 mg ribavirina (bolniki ≥ 75 kg) na dan, 48 tednov. Študija ni bila zasnovana za ugotavljanje učinkovitosti. Varnostna profila sta se v obeh skupinah z ribavirinom ujemala z znanim varnostnim profilom kombiniranega zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom in nista nakazovala relevantnih razlik, z izjemo rahlega povečanja pojava anemije v skupini z večjim odmerkom ribavirina.

Bolniki s HCV z normalnimi vrednostmi ALT

V študiji NR16071 so randomizirani bolniki s HCV, ki so imeli normalne vrednosti ALT, prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 mikrogramov na teden in 800 miligramov ribavirina na dan 24 ali 48 tednov, ki jim je sledilo 24-tedensko obdobje sledenja brez zdravljenja ali 72 tednov brez zdravljenja. Trajni virološki odziv, o katerem so poročali v skupinah bolnikov te študije, je bil podoben kot v primerljivih skupinah bolnikov študije NV15942.

Kronični hepatitis B

Študijo YV25718 so izvedli pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let (51 % < 12 let) s CHB, ki so bili HBeAg pozitivni in so imeli ALT > ULN, a < 10 x ULN v dveh vzorcih krvi, odvzetih z \geq 14-dnevnim presledkom v 6-mesečnem obdobju pred prejemom prvega odmerka študijskega zdravila. Bolnikov s cirozo v to študijo niso vključili. Skupno so randomizirali 151 bolnikov brez napredovale fibroze v razmerju 2:1 na skupino, ki je prejela zdravilo Pegasys (skupina A, n = 101), ali primerjalno skupino, ki ni prejela zdravljenja (skupina B, n = 50). Bolnike z napredovalo fibrozo so določili za zdravljenje z zdravilom Pegasys (skupina C, n = 10). Bolnike iz skupin A in C (n = 111) so zdravili z zdravilom Pegasys enkrat na teden 48 tednov glede na telesno površino, razdeljeno v kategorije, bolnike iz skupine B pa so opazovali 48 tednov (glavno obdobje opazovanja). Bolniki iz skupine B so imeli na izbiro, da po 48. tednu glavnega obdobja opazovanja preidejo na zdravljenje z zdravilom Pegasys. Vse bolnike so spremljali do 24 tednov po koncu zdravljenja (skupini A in C) ali po glavnem obdobju opazovanja (skupina B). Po obisku v 24. tednu spremljanja so bolnike iz skupin A, B in C vključili v dolgoročno obdobje spremljanja (s trajanjem 5 let po koncu zdravljenja). Deleži odzivov skupin A in B ob koncu 24-tedenskega spremljanja so predstavljeni v preglednici 22. Učinkovitost odziva na zdravljenje z zdravilom Pegasys v skupini C je bila skladna s tistim v skupini A. Pri pediatričnih bolnikih ni dokazane učinkovitosti za genotipe HBV, ki niso genotipi A-D.

Preglednica 22: Serološki, virološki in biokemijski odzivi pri pediatričnih bolnikih s CHB

	Skupina A (zdravljenje z zdravilom Pegasys) (n = 101)	Skupina B** nezdravljeni bolniki (n = 50)	Razmerje obetov (95-% CI)	p-vrednost
HBeAg serokonverzija	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 i.e./ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	< 0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 i.e./ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	< 0,0001 ²
ALT normalizacija	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	< 0,0001 ²
HBsAg serokonverzija	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Izguba HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Podobno kot izid HBV DNA < 10⁵ kopij/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (i.e./ml) = HBV-DNA (kopije/ml)/5,26

** Bolnike, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Pegasys po glavnem obdobju opazovanja in pred 24. tedenom obdobja spremljanja, štejeemo kot neodzivne.

¹ Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratificiran glede na genotip (A proti ne-A) in izhodiščno ALT (< 5 x ULN in \geq 5 x ULN)

² Fisherjev natančni test

Delež odgovora HBeAg serokonverzije je bil nižji pri bolnikih s HBV genotipa D, pa tudi pri bolnikih brez zvišane vrednosti ali minimalno zvišano vrednostjo ALT v izhodišču (glejte preglednico 23).

Preglednica 23: Deleži HBeAg serokonverzije (%) glede na HBV genotip in izhodiščne vrednosti ALT

	Skupina A (zdravljenje z zdravilom Pegasys) (n = 101)	Skupina B** nezdravljeni bolniki (n = 50)	Razmerje obov (95-% IZ)
HBV genotipa A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	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)
drugi	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT <1 x ULN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>=1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>=1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>=2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xULN - <10 x ULN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10 x ULN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* V podskupini bolnikov z genotipom D je bil delež z izhodiščno ALT < 1,5x ULN (13/31) večji kot pri drugih skupinah genotipov (16/70).

** Bolnike, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Pegasys v obdobju po opazovanju and pred 24-tedenskim obdobjem spremljanja, štejemo kot neodzivne.

Eksploratorne analize, ki temeljijo na omejenih podatkih, kažejo, da so pediatrični bolniki z večjim znižanjem HBV-DNA v 12. tednu zdravljenja bolj verjetno dosegli serokonverzijo HBeAg po 24 tednih nadaljnega spremljanja (preglednica 24).

Preglednica 24: Deleži serokonverzije HBeAg (%) glede na znižanje HBV-DNA od izhodišča do 12. tedna zdravljenja z zdravilom Pegasys pri pediatričnih bolnikih

	Deleži serokonverzije HBeAg	Glede na znižanje HBV-DNA (i.e./ml) od izhodišča do 12. tedna		
		Znižanje < 1 log ₁₀	Znižanje 1 - <2 log ₁₀	Znižanje do ≥2 log ₁₀
Vsi genotipi (n = 101)				
Odzivni bolniki	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotip A (n = 9)				
Odzivni bolniki	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotip B (n = 21)				
Odzivni bolniki	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotip C (n = 34)				
Odzivni bolniki	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotip D (n = 31)				
Odzivni bolniki	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronični hepatitis C

V raziskovalčevi študiji CHIPS (Chronic Hepatitis C International Pediatric Study) so 65 otrok in mladostnikov (starih 6 do 18 let) s kronično okužbo s HCV zdravili z zdravilom Pegasys 100 mikrogramov/m² subkutano enkrat na teden in ribavirinom 15 mg/kg/dan 24 tednov (genotipa 2 in 3) ali 48 tednov (drugi genotipi). Preliminarni in omejeni podatki o varnosti niso pokazali očitne razlike glede na znan varnostni profil te kombinacije pri odraslih s kronično okužbo s HCV, pomembno pa je, da niso poročali o potencialnem vplivu na rast. Izsledki o učinkovitosti so podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

V študiji NV17424 (PEDS-C) so predhodno nezdravljeni pediatrični bolniki, stari od 5 do 17 let, (55 % < 12 let) s kompenziranim CHC in merljivo koncentracijo HCV RNA, bili zdravljeni z zdravilom Pegasys 180 µg/1,73 m² telesne površine (TP) enkrat tedensko, 48 tednov in ribavirinom

15 mg/kg/dan ali brez njega. Vse bolnike so spremljali 24 tednov po končanem zdravljenju. Skupno 55 bolnikov je prejelo začetno kombinacijo zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom, od tega je bilo 51 % žensk, 82 % belcev in 82 % okuženih s HCV genotipa 1. Podatki učinkovitosti študije za te bolnike so povzeti v preglednici 25.

Preglednica 25: Trajni virološki odziv v študiji NV17424

	Zdravilo Pegasys 180 µg x TP/1,73 m ² + ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*
Vsi HCV genotipi**	29 (53 %)
HCV genotipa 1	21/45 (47 %)
HCV genotipa 2 in 3	8/10 (80 %)

*Rezultati glede na nemerljive koncentracije HCV-RNA, opredeljene kot koncentracije HCV RNA manjše od 50 i.e./ml, 24 tednov po zdravljenju, z uporabo testa AMPLICOR HCV v2.

**Program zdravljenja je trajal 48 tednov, ne glede na genotip

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni subkutani injekciji 180 mikrogramov zdravila Pegasys pri zdravih prostovoljcih so serumske koncentracije peginterferona alfa-2a lahko merili v 3 do 6 urah. V 24 urah dosežemo 80 % največje plazemske koncentracije. Po absorpciji zdravilo Pegasys doseže največje koncentracije v serumu v 72 do 96 urah po odmerku. Absolutna biološka uporabnost zdravila Pegasys je 84 % in je podobna kot pri interferonu alfa-2a.

Porazdelitev

Peginterferon alfa-2a najdemo večinoma v krvnem obtoku in ekstracelularni tekočini, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) je od 6 do 14 litrov pri ljudeh po intravenskem dajanju. Raziskave masnega ravnovesja, porazdelitve po tkivih in raziskave avtoradioluminografije celega telesa pri podganah so pokazale, da se peginterferon alfa-2a porazdeljuje v jetra, ledvice in kostni mozeg poleg tega, da je visoko koncentriran v krvi.

Biotransformacija

Presnova zdravila Pegasys še ni povsem jasna. Raziskave, ki so jih opravili na podganah, nakazujejo, da so ledvice glavni organ za izločanje radioaktivno označene snovi.

Izločanje

Pri ljudeh je sistemski očistek peginterferona alfa-2a približno 100-krat nižji od očistka naravnega interferona alfa-2a. Po intravenskem dajanju je končna razpolovna doba peginterferona alfa-2a pri zdravih ljudeh približno 60 do 80 ur v primerjavi s 3 do 4 urami pri standardnem interferonu. Končna razpolovna doba po subkutanem dajanju je pri bolnikih daljša, s srednjo vrednostjo 160 ur (84 do 353 ur). Končna razpolovna doba lahko kaže na fazo izločanja učinkovine in zapoznelo absorpcijo zdravila Pegasys.

Linearnost/nelinearnost

Povečanje izpostavljenosti zdravila Pegasys v odvisnosti od odmerka so opazili tako pri zdravih ljudeh kot tudi pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C po odmerjanju enkrat na teden.

Pri bolnikih s CHB ali CHC prihaja po 6 do 8 tednih zdravljenja do 2- do 3-kratne kumulacije serumskih koncentracij peginterferona alfa-2a po odmerjanju enkrat na teden v primerjavi z vrednostmi enkratnega odmerka. Po 8 tednih zdravljenja enkrat na teden do kumulacije ne prihaja več. Po 48 tednih zdravljenja je razmerje med $C_{\infty\max}$ in $C_{\infty\min}$ približno 1,5 do 2. Koncentracije peginterferona alfa-2a v serumu so bile nespremenjene en teden (168 ur).

Bolniki z ledvično okvaro

V kliničnem preskušanju so ovrednotili 50 bolnikov s CHC, ki so imeli zmerno (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min), hudo (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) ledvično okvaro ali končno ledvično odpoved, pri kateri je potrebna kronična hemodializa. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki so prejeli zdravilo Pegasys 180 µg enkrat na teden, so v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem opazili podobne izpostavljenosti peginterferonu alfa-2a v plazmi. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki so prejeli zdravilo Pegasys 180 µg enkrat na teden, so opazili za 60 % večjo izpostavljenost peginterferonu alfa-2a kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, zato se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro priporoča zmanjšan odmerek zdravila Pegasys 135 µg enkrat na teden. Pri 13 bolnikih s končno ledvično odpovedjo, pri kateri je potrebna kronična hemodializa, je bila pri dajanju zdravila Pegasys 135 µg enkrat na teden izpostavljenost peginterferonu alfa-2a 34 % manjša kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Vendar pa so številne neodvisne študije pokazale, da je odmerek 135 µg za bolnike s končno ledvično odpovedjo varen, učinkovit in dobro prenosljiv.

Spol

Farmakokinetika zdravila Pegasys je bila po enkratni podkožni injekciji med zdravimi moškimi in ženskami primerljiva.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko zdravila Pegasys so ovrednotili z uporabo populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s CHB (YV25718) in pri pediatričnih bolnikih s CHC (NR16141). V obeh študijah sta bila navidezni očistek in navidezni volumen porazdelitve zdravila Pegasys linearno povezana z velikostjo telesa, tj. telesno površino (NR16141) ali telesno maso (YV25718).

Iz študije YV25718 je skupno 31 pediatričnih bolnikov s CHB, starih od 3 do 17 let, sodelovalo v farmakokinetični podštudiji in prejelo zdravilo Pegasys z režimom odmerjanja glede na telesno površino. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila povprečna izpostavljenost (AUC) med intervali odmerjanja za vsako skupino telesne površine primerljiva s tisto pri odraslih, ki so prejeli 180-µg odmerek zdravila.

Iz študije NR16141 je 14 otrok, starih od 2 do 8 let, s kroničnim hepatitisom C prejelo zdravilo Pegasys z odmerkom: 180 µg/1,73 m² x telesna površina (TP) otroka. Farmakokinetični model, ki so ga razvili iz te študije, kaže linearni vpliv telesne površine na navidezni očistek zdravila v starostnem območju, ki so ga preučevali. Nižja kot je telesna površina otroka, nižji je očistek zdravila in tako je večja izpostavljenost zdravilu. Predvideva se, da naj bi bila povprečna izpostavljenost (AUC) med intervali odmerjanja od 25 % do 70 % višja od tiste, ki so jo opazili pri odraslih, ki so prejeli stalen odmerek 180 µg.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 62 let, je bila po enkratni podkožni injekciji 180 mikrogramov zdravila Pegasys v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci absorpcija zakasnjena, vendar pa ne zmanjšana. Pri bolnikih, starejših od 62 let, je bil t_{\max} 115 ur, pri mlajših pa 82 ur. AUC je bila pri mlajših malo večja (1663 proti 1295 ng·h/ml), največje koncentracije pa so bile podobne kot pri bolnikih, starejših od 62 let (9,1 pri mlajših in 10,3 ng/ml pri starejših). Glede na izpostavljenost, farmakodinamični odziv in prenašanje pri starejših bolnikih ni potreben manjši odmerek zdravila Pegasys (glejte poglavje 4.2).

Motnje jetrnega delovanja

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s hepatitisom B ali C je bila farmakokinetika zdravila Pegasys podobna. Primerljivo izpostavljenost in farmakokinetične profile so opazili pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh stopnja A) in pri bolnikih brez ciroze.

Mesto injiciranja

Podkožno dajanje zdravila Pegasys moramo omejiti na predel trebuha in stegen, kjer je bil obseg absorpcije na podlagi AUC 20 do 30 % višji. Izpostavljenost zdravilu Pegasys je bila v raziskavah, kjer so zdravilo Pegasys dajali v roko v primerjavi z dajanjem v trebuh in stegna, nižja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije toksičnosti, ki so jih opravili z zdravilom Pegasys, so bile omejene zaradi specifičnosti interferonov pri posameznih vrstah. Študije akutne in kronične toksičnosti so opravili pri opicah vrste cynomolgus. Rezultati, ki so jih opazili pri živalih, ki so prejemale peginterferon, so bili po naravi podobni rezultatom, ki so jih opazili pri interferonu alfa-2a.

Študije reproduktivne toksičnosti z zdravilom Pegasys niso izvajali. Kot pri drugih interferonih alfa so pri samicah opic pri jemanju peginterferona alfa-2a opazili podaljšanje menstrualnega cikla. Zdravljenje z interferonom alfa-2a je pri opicah rhesus povzročilo statistično značilno povečanje splavov. Čeprav pri mladičih, ki so se skotili v normalnem času, niso opazili teratogenih učinkov, pri ljudeh neželenih učinkov ne moremo izključiti.

Zdravilo Pegasys in ribavirin

Ko so zdravo Pegasys uporabili v kombinaciji z ribavirinom, zdravilo Pegasys pri opicah ni povzročilo nobenih dodatnih neželenih učinkov, ki jih prej ne bi videli pri posameznih učinkovinah. Glavni neželeni učinek, ki je bil povezan z zdravljenjem, je bila reverzibilna blaga do srednje huda anemija, ki pa je bila hujša kot v primeru vsake posamezne učinkovine.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
polisorbat 80
benzilalkohol
natrijev acetat
očetna kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje
4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa I) z zamaškom (butil guma) z 1 ml raztopine za injiciranje. Na trgu so pakiranja z 1 vialo ali 4 vialami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Raztopina za injiciranje je za enkratno uporabo. Pred dajanjem je treba vizualno preveriti prisotnost delcev in morebitno spremembo barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 20. junij 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Vsaka napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 90 mikrogramov peginterferona alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Vsaka napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 135 mikrogramov peginterferona alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Vsaka napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a*.

Vrednost se nanaša na vsebnost interferona alfa-2a v molekuli peginterferona alfa-2a, brez upoštevanja polietilenglikolnih verig.

*Učinkovina peginterferon alfa-2a je kovalentni konjugat interferona alfa-2a, beljakovine, pridobljene iz celične kulture *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, z molekulo bis-[monometoksi polietilenglikol].

Jakosti tega zdravila ne smete primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda. Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom: benzilalkohol (10 mg/1 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kronični hepatitis B

Odrasli bolniki

Zdravilo Pegasys je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B (CHB - *Chronic Hepatitis B*), ki so HBeAg (*Hepatitis B envelope Antigen*) pozitivni ali negativni, imajo kompenzirano jetrno bolezen, dokazano virusno replikacijo, zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali histološko potrjeno vnetje jeter in/ali fibrozo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pediatrični bolniki, stari 3 leta in več

Zdravilo Pegasys je indicirano za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 3 leta ali več, s CHB brez ciroze, ki so HBeAg (*Hepatitis B envelope Antigen*) pozitivni in imajo dokazano virusno replikacijo in dolgotrajno zvišane serumske vrednosti ALT. Glede odločitve o začetku zdravljenja pri pediatričnih bolnikih glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.

Kronični hepatitis C

Odrasli bolniki

Zdravilo Pegasys je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC) pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede genotipa virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.2 in 5.1.

Pediatrični bolniki, stari 5 let in več

Zdravilo Pegasys je v kombinaciji z ribavirinom indicirano za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 5 let ali več, ki imajo predhodno nezdravljen CHC in so pozitivni na ribonukleinsko kislino virusa hepatitisa C (HCV RNA) v serumu.

Pri odločanju o tem, ali boste z zdravljenjem pričeli v otroštvu ali ga odložili na odraslo obdobje, je pomembno upoštevati, da kombinirano zdravljenje povzroča zastoj rasti. Ne moremo zagotovo reči, da je zastoj rasti reverzibilen. Odločitev za zdravljenje je potrebno sprejeti za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hepatitisom B ali C.

Če zdravilo Pegasys uporabljate v kombinaciji z drugimi zdravili, si preberite tudi povzetek glavnih značilnosti (SmPC) za ta zdravila.

Samostojno zdravljenje hepatitisa C uvedemo le v primerih kontraindikacij drugih zdravil.

Odmerjanje

Kronični hepatitis B – odrasli bolniki

Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja z zdravilom Pegasys tako za HBeAg pozitivni kot tudi za HBeAg negativni CHB je 180 mikrogramov enkrat na teden 48 tednov. Za informacije glede napovednih vrednosti za odziv med zdravljenjem glejte poglavje 5.1.

Kronični hepatitis C

Odrasli bolniki, ki se še niso zdravili

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys je 180 mikrogramov enkrat na teden, ki je dan v kombinaciji s peroralnim ribavirinom ali kot monoterapija.

Odmerek ribavirina, ki se uporablja v kombinaciji z zdravilom Pegasys, je naveden v preglednici 1. Odmerek ribavirina je treba zaužiti s hrano.

Trajanje zdravljenja – dvojno zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom

Trajanje kombiniranega zdravljenja z ribavirinom pri CHC je odvisno od virusnega genotipa. Bolnike, okužene s HCV genotipom 1, ki imajo merljivo koncentracijo HCV RNA v 4. tednu, zdravimo ne glede na virusno breme pred začetkom zdravljenja 48 tednov.

24-tedensko zdravljenje lahko vpeljemo pri bolnikih, ki so okuženi:

- z genotipom 1 in imajo nizko virusno breme pred začetkom zdravljenja (≤ 800.000 i.e./ml) ali
- z genotipom 4,

pri katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja. Vendar pa je skupna dolžina zdravljenja 24 tednov lahko povezana z večjim tveganjem ponovitve bolezni kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je pri odločanju o trajanju zdravljenja treba razmisliti o prenašanju kombiniranega zdravljenja in dodatnih prognostičnih dejavnikov, kot je stopnja fibroze. Pri skrajševanju trajanja zdravljenja pri bolnikih z genotipom 1 in visokim virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja (> 800.000 i.e./ml), ki postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja, je potrebna še večja pozornost, saj so na voljo le omejeni podatki, ki kažejo, da to lahko signifikantno negativno vpliva na trajen virološki odziv.

Bolnike, okužene s HCV z genotipom 2 ali 3, ki imajo merljivo koncentracijo HCV RNA v 4. tednu, zdravimo 24 tednov, ne glede na virusno breme pred začetkom zdravljenja. Krajše 16-tedensko zdravljenje lahko vpeljemo pri izbranih bolnikih, ki so okuženi z genotipom 2 ali 3 in imajo nizko virusno breme pred začetkom zdravljenja (≤ 800.000 i.e./ml), ter pri bolnikih, katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 16. tednu zdravljenja. 16-tedensko zdravljenje je lahko povezano z manjšo možnostjo odziva in tveganje za ponovitev bolezni je večje kot pri 24-tedenskem zdravljenju (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je pri odločanju o odstopanju od standardnega 24-tedenskega zdravljenja treba razmisliti o prenašanju kombiniranega zdravljenja in prisotnosti dodatnih kliničnih ali prognostičnih dejavnikov, kot je stopnja fibroze. Pri skrajševanju zdravljenja pri bolnikih z genotipom 2 ali 3 in visokim virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja (> 800.000 i.e./ml), katerih izvidi na HCV RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja, je potrebna večja pozornost, saj lahko to signifikantno negativno vpliva na trajni virološki odziv (glejte preglednico 1).

Na voljo je malo podatkov za bolnike, okužene z genotipom 5 ali 6. Zato je zanje priporočljivo 48-tedensko kombinirano zdravljenje z odmerki 1000/1200 mg ribavirina.

Preglednica 1: Priporočila odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C

Genotip	Odmerek zdravila Pegasys	Odmerek ribavirina	Trajanje
Genotip 1, nizko virusno breme in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ali 48 tednov
Genotip 1, visoko virusno breme in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tednov
Genotip 4 in hiter virološki odziv*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ali 48 tednov
Genotip 1 ali 4, brez hitrega virološkega odziva*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tednov
Genotip 2 ali 3, brez hitrega virološkega odziva**	180 mikrogramov	800 mg	24 tednov
Genotip 2 ali 3, nizko virusno breme in hiter virološki odziv**	180 mikrogramov	800 mg ^(a)	16 tednov ^(a) ali 24 tednov
Genotip 2 ali 3, visoko virusno breme in hiter virološki odziv**	180 mikrogramov	800 mg	24 tednov

*Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 4 in nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 24.

**Hiter virološki odziv = bolnik je HCV RNA negativen v 4. tednu.

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml.

^(a) Za zdaj še ni jasno, če večji odmerek ribavirina (npr. 1000/1200 mg na dan glede na telesno maso) povzroči višji delež trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg na dan, kadar je zdravljenje skrajšano na 16 tednov.

Končni klinični učinek skrajšanja začetnega zdravljenja s 24 na 16 tednov, ki upošteva potrebo po ponovnem zdravljenju bolnikov, ki se na zdravljenje niso odzvali ali se je pri njih bolezen ponovila, ni znan.

Priporočeno trajanje samostojnega zdravljenja z zdravilom Pegasys je 48 tednov.

Že zdravljeni odrasli bolniki

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys v kombinaciji z ribavirinom je 180 mikrogramov enkrat na teden s subkutano aplikacijo. Bolnikom, lažjim od 75 kg, dajemo 1000 mg dnevni odmerek, bolnikom s 75 kg ali več pa 1200 mg dnevni odmerek ribavirina, ne glede na genotip.

Bolniki, pri katerih lahko določimo virus v 12. tednu, naj zdravljenje prekinejo. Priporočeno skupno trajanje zdravljenja je 48 tednov. Če nameravamo zdraviti bolnike z genotipom 1, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom in ribavirinom niso odzvali, je priporočeno skupno trajanje zdravljenja 72 tednov (glejte poglavje 5.1).

Odrasli bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Priporočeni odmerek zdravila Pegasys, samega ali v kombinaciji z ribavirinom, je 180 mikrogramov enkrat na teden subkutano 48 tednov. Bolnikom, okuženim s HCV genotipom 1, dajemo 1000 mg ribavirina (lažjim od 75 kg) oziroma 1200 mg ribavirina (tistim s 75 kg ali več) na dan. Bolnikom, ki so okuženi z drugimi HCV genotipi, razen genotipa 1, dajemo 800 mg ribavirina na dan. Zdravljenja, krajšega od 48 tednov, niso zadostno proučevali.

Trajanje zdravljenja, če zdravilo Pegasys uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili

Za zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Pegasys, glejte povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

Napoved odzivnosti in neodzivnosti pri dvojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom – bolniki, ki se še niso zdravili

Zgodnji virološki odziv do 12. tedna, opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za dve logaritemski enoti ali kot nemerljiva koncentracija HCV RNA, se je pokazal kot napovedovalen za trajni odziv (glejte preglednici 2 in 13).

Preglednica 2: Napovedna vrednost virološkega odziva v 12. tednu pri priporočenem odmerjanju med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom Pegasys pri odraslih bolnikih s kroničnim hepatitisom C

Genotip	Negativen			Pozitiven		
	Ni odziva do 12. tedna	Ni trajnega odziva	Napovedna vrednost	Odziv do 12. tedna	Trajni odziv	Napovedna vrednost
Genotip 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotip 2 in 3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negativna napovedna vrednost trajnega odziva pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pegasys pri samostojnem zdravljenju, je bila 98 %. Podobno negativno napovedno vrednost so opazili pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so prejeli samostojno zdravljenje z zdravilom Pegasys (100 % (130/130) ali kombinirano zdravljenje z ribavirinom (98 % (83/85)). Pozitivne napovedne vrednosti so pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, opazili v 45 % (50/110) za genotip 1 in v 70 % (59/84) za genotip 2/3.

Napoved odzivnosti in neodzivnosti pri dvojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom – že zdravljeni bolniki

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje niso odzvali in so jih ponovno zdravili 48 ali 72 tednov, je bila virusna supresija v 12. tednu (nemerljiva koncentracija HCV RNA, definirana kot < 50 i.e./ml) napovedni dejavnik za trajni virološki odziv. Če bolniki v 12. tednu zdravljenja niso dosegli virusne supresije, je bila verjetnost, da ne bodo dosegli trajnega virološkega odziva, pri 48-tedenskem zdravljenju 96 % (363 od 380), pri 72-tedenskem pa 96 % (324 od 339). Če so bolniki v 12. tednu zdravljenja dosegli virusno supresijo, pa je bila verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv, pri 48-tedenskem zdravljenju 35 % (20 od 57), pri 72-tedenskem pa 57 % (57 od 100).

Prilagajanje odmerkov zaradi neželenih učinkov pri odraslih bolnikih

Splošni

Kadar moramo prilagajati odmerke zaradi zmernih do hudih neželenih učinkov (klinični in/ali laboratorijski), običajno pri odraslih bolnikih zadošča začetno zmanjšanje odmerka na 135 mikrogramov. V nekaterih primerih moramo odmerek zmanjšati na 90 mikrogramov ali 45 mikrogramov. Če neželeni učinki izzvenijo, razmislimo o ponovnem zvečanju odmerka proti prvotnemu ali na prvotni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Hematološki (glejte tudi preglednico 3)

Pri odraslih je zmanjšanje odmerka priporočljivo, če je absolutno število nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) 500 do < 750 celic/mm³. Pri bolnikih z ANC < 500 celic/mm³ moramo zdravljenje prekiniti, dokler se vrednosti ANC ne vrnejo na > 1000 celic/mm³. Zdravljenje ponovno vpeljemo z odmerkom 90 mikrogramov zdravila Pegasys, število nevtrofilcev pa moramo spremljati.

Zmanjšanje odmerka na 90 mikrogramov je priporočljivo, če je število trombocitov 25.000 do < 50.000 celic/mm³. Zdravljenje moramo prekiniti, če se število trombocitov zmanjša na < 25.000 celic/mm³.

Posebna priporočila za uravnavo anemije, ki se pojavi med zdravljenjem pri odraslih: odmerek ribavirina zmanjšamo na 600 miligramov/dan (200 miligramov zjutraj in 400 miligramov zvečer), če: (1) se pri bolniku brez pomembnega srčnožilnega obolenja pojavi zmanjšanje hemoglobina na < 10 g/dl in ≥ 8,5 g/dl ali (2) če se pri bolniku s stabilnim srčnožilnim obolenjem pojavi padec hemoglobina za ≥ 2 g/dl kadar koli med štiritedenskim zdravljenjem. Vrnitev na prvotni odmerek ni priporočljiva. Ribavirin prenehamo dajati v naslednjih primerih: (1) pri bolniku brez pomembnega srčnožilnega obolenja se pojavi padec hemoglobina na < 8,5 g/dl; (2) pri bolniku s stabilnim srčnožilnim obolenjem ostaja vrednost hemoglobina na < 12 g/dl kljub štiritedenskemu zmanjšanemu odmerku. Če se stanje popravi, lahko ponovno vpeljemo ribavirin v odmerku 600 miligramov na dan, nato pa odmerek povečujemo do 800 miligramov na dan po navodilu lečečega zdravnika. Vrnitev na prvotni odmerek ni priporočljiva.

Preglednica 3: Prilaganje odmerkov zaradi neželenih učinkov pri odraslih bolnikih (za nadaljnja navodila glejte tudi zgornje besedilo).

	Zmanjšamo odmerek ribavirina na 600 mg	Ribavirina ne dajemo	Zmanjšamo odmerek zdravila Pegasys na 135/90/45 mikrogramov	Zdravila Pegasys ne dajemo	Prekinemo kombinirano terapijo
Absolutno število nevtrofilcev			500 do < 750 celic/mm ³	< 500 celic/mm ³	
Število trombocitov			25.000 do < 50.000 celic/mm ³		< 25.000 celic/mm ³
hemoglobin - brez srčnega obolenja	< 10 g/dl in ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
hemoglobin - stabilno srčno obolenje	zmanjšanje za ≥ 2 g/dl v 4 tednih	< 12 g/dl kljub 4-tedenskem zmanjšanemu odmerku			

Če bolnik ribavirina ne prenaša, moramo nadaljevati s samostojnim zdravljenjem z zdravilom Pegasys.

Delovanje jeter

Pri bolnikih s CHC so fluktuacije patoloških rezultatov testov jetrnih funkcij pogoste. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pegasys, so opazili zvečanje koncentracij ALT nad izhodiščnimi vrednostmi (BL - *baseline*), vključno z bolniki z virološkim odzivom.

Med kliničnimi preskušnji CHC pri odraslih bolnikih, so pri 8 od 451 bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, opazili posamezne primere zvišanja ALT (≥ 10 -kratna zgornja referenčna vrednost (ULN - *Upper Limit of Normal*) ali ≥ 2 -kratna BL pri bolnikih z BL ALT ≥ 10 -kratna ULN), ki pa so se normalizirala brez prilaganja odmerkov. Če je zvečanje koncentracij ALT progresivno ali vztrajno, odmerek v začetku zmanjšamo na 135 mikrogramov. Če so zvečanja koncentracij ALT progresivna kljub zmanjšanju odmerka ali če jih spremlja zvišan bilirubin ali znaki jetrne dekompenzacije, zdravljenje prekinemo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s CHB prehodna nihanja vrednosti ALT, ki včasih presegajo 10-kratno ULN, niso redka in lahko odražajo imunsko čiščenje. Zdravljenja normalno ne smemo začeti, če so vrednosti ALT večje kot 10-kratna ULN. Med nihanji vrednosti ALT je vredno premisliti o nadaljevanju zdravljenja s pogostejšimi kontrolami jetrne funkcije. Če odmerek zdravila Pegasys zmanjšamo ali dajanje začasno prekinemo, lahko zdravljenje nadaljujemo, ko se nihanja umirijo (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine

Starejši bolniki

Prilagoditve priporočenega odmerka 180 mikrogramov enkrat na teden pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Pegasys pri starejših bolnikih niso potrebne (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni potrebna. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo je priporočen zmanjšan odmerek 135 mikrogramov enkrat na teden (glejte poglavje 5.2). Če se pojavijo neželeni učinki, moramo bolnike nadzorovati in ustrezno prilagajati odmerek zdravila Pegasys med samim zdravljenjem, ne glede na začetni odmerek ali stopnjo ledvične okvare.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s kompenzirano cirozo (npr. stopnja Child-Pugh A) se je zdravilo Pegasys pokazalo kot učinkovito in varno zdravilo. Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (npr. stopnja Child-Pugh B ali C ali krvavitev iz varic požiralnika) zdravila Pegasys niso uporabljali (glejte poglavje 4.3).

V skladu s Child-Pughovo klasifikacijo stopenj jetrne okvare bolnike razdelimo v skupine na blage, srednje ali hude oziroma glede na število točk na stopnjo A (5 do 6 točk), B (7 do 9 točk) ali C (10 do 15 točk).

Ocena sprememb

Znak	Stopnja nepravilnosti	Število točk
Encefalopatija	odsotna	1
	stopnja 1–2	2
	stopnja 3–4*	3
Ascites	odsoten	1
	blag	2
	močan	3
S-bilirubin (mg/dl)	< 2,0	1
	2,0–3,0	2
	> 3,0	3
SI-enote (μmol/l)	< 34	1
	34–51	2
	> 51	3
S-albumin (g/dl)	> 3,5	1
	3,5–2,8	2
	< 2,8	3
INR (mednarodno umerjeno razmerje)	< 1,7	1
	1,7–2,3	2
	> 2,3	3

* stopnja po Treyu, Burnsu in Saundersu (1966)

Pediatrična populacija

Zdravilo Pegasys je kontraindicirano pri novorojenčkih in mlajših otrocih, starih do 3 let, zaradi pomožne snovi benzilalkohol (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki, ki z zdravljenjem začnejo pred svojim 18. rojstnim dnevom, morajo odmerjanje za pediatrične bolnike ohraniti do zaključka zdravljenja.

Odmerjanje zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih je odvisno od njihove telesne površine. Za izračun telesne površine je priporočljiva uporaba Mostellerjeve formule:

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{višina (cm)} \times \text{masa (kg)}}{3600}\right)}$$

Za bolnike s CHB je priporočeno rajanje zdravljenja 48 tednov.

Pred začetkom zdravljenja CHB je treba dokumentirati dolgotrajno zvišane ravni ALT v serumu. Pri bolnikih, ki niso imeli zvišanih ravni ALT v izhodišču ali pa so bile te ravni zvišane minimalno, je bila stopnja odziva nižja (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom pri pediatričnih bolnikih s CHC je odvisno od virusnega genotipa. Bolniki, okuženi z virusnim genotipom 2 ali 3, naj bi prejeli 24 tednov zdravljenja, bolniki, okuženi z drugimi genotipi, pa 48 tednov zdravljenja.

Bolniki, ki še imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA kljub 24-tedenskemu zdravljenju, naj z zdravljenjem prekinejo, saj je malo verjetno, da bi z nadaljevanjem zdravljenja dosegli trajen virološki odziv.

Za otroke in mladostnike s CHB, stare od 3 do 17 let in telesno površino, večjo od 0,54 m², ter za otroke in mladostnike s CHC, stare od 5 do 17 let in telesno površino, večjo od 0,71 m², so priporočeni odmerki za zdravilo Pegasys navedeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočila za odmerjanje zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B in kroničnim hepatitisom C

Razpon telesne površine (TP) (m ²)		Tedenski odmerek (mikrogrami)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Pri pediatričnih bolnikih lahko glede na toksičnosti odmerek prilagodimo v do treh stopnjah, preden z odmerjanjem prekinemo ali ga ukinemo (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C

Začetni odmerek (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 1. stopnje (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 2. stopnje (mikrogrami)	Zmanjšanje odmerka 3. stopnje (mikrogrami)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys zaradi toksičnosti pri pediatričnih bolnikih s CHB in CHC so navedena v preglednici 6.

Preglednica 6: Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Pegasys zaradi toksičnosti pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C

Toksičnost	Prilagajanje odmerka zdravila Pegasys
Nevtropenija	500 do < 750 celic/mm ³ : takojšnje zmanjšanje odmerka 1. stopnje. 250 do < 500 celic/mm ³ : prekinitvev odmerjanja, dokler ni doseženo ≥ 1000 celic/mm ³ , nato nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom 2. stopnje in spremljanje. < 250 celic/mm ³ (ali febrilna nevtropenija): ukinitvev zdravljenja.
Trombocitopenija	Trombociti 25.000 do < 50.000 celic/mm ³ : zmanjšanje odmerka 2. stopnje. Trombociti < 25.000 celic/mm ³ : prekinitvev zdravljenja.
Zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)	Pri dolgotrajno zvišanih vrednostih ali zviševanju vrednosti ≥ 5, vendar < 10-krat ULN – zmanjšanje odmerka 1. stopnje in tedensko spremljanje vrednosti ALT, da se prepričamo, ali so vrednosti stabilne oziroma se zmanjšujejo. Pri dolgotrajno zvišanih vrednostih ALT ≥ 10-krat ULN – prekinitvev zdravljenja.

Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih – dvojna terapija zdravila Pegasys in ribavirina

Za otroke in mladostnike s CHC, stare od 5 do 17 let, je priporočen odmerek ribavirina osnovan glede na bolnikovo telesno maso. Tarčni odmerek je 15 mg/kg/dan, razdeljen na dva dnevna odmerka. Za otroke in mladostnike, ki imajo 23 kg ali več, je v preglednici 7 podana shema odmerjanja za uporabo 200-mg tablet ribavirina. Bolniki in njihovi skrbniki 200-mg tablet ne smejo prelamljati.

Preglednica 7: Priporočila za odmerjanje ribavirina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C, starih od 5 do 17 let

Telesna masa kg (lbs)	Dnevni odmerek ribavirina (približno 15 mg/kg/dan)	Število tablet ribavirina
23–33 (51–73)	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
34–46 (75–101)	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
47–59 (103–131)	800 mg/dan	2 x 200-mg tableti zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
60–74 (132–163)	1000 mg/dan	2 x 200-mg tableti zjutraj 3 x 200-mg tablete zvečer
≥75 (> 165)	1200 mg/dan	3 x 200-mg tablete zjutraj 3 x 200-mg tablete zvečer

Pomembno je, da se ribavirina nikoli ne da kot monoterapijo. Pri obravnavi vseh ostalih toksičnosti je treba slediti priporočilom za odrasle, razen če ni navedeno drugače.

Pri pediatričnih bolnikih so toksičnosti, povezane z zdravljenjem z ribavirinom, kot je anemija, ki se pojavi med zdravljenjem, obvladane z zmanjšanjem celotnega odmerka. Nivoji zmanjšanja odmerka so navedeni v preglednici 8.

Preglednica 8: Priporočila za prilagajanje odmerka ribavirina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim hepatitisom C

Celoten odmerek (približno 15 mg/kg/dan)	Sprememba odmerka v enem koraku (približno 7,5 mg/kg/dan)	Število tablet ribavirina
400 mg/dan	200 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj
600 mg/dan	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
800 mg/dan	400 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 1 x 200-mg tableta zvečer
1000 mg/dan	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer
1200 mg/dan	600 mg/dan	1 x 200-mg tableta zjutraj 2 x 200-mg tableti zvečer

Pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s CHC, starih od 3 do 5 let, ali bolnikov, ki predhodno niso prejeli ustreznega zdravljenja, so na voljo le omejene izkušnje z zdravilom Pegasys. Podatkov o pediatričnih bolnikih, sočasno okuženih z HCV in HIV ali z okvaro ledvic, ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Pegasys dajemo subkutano v trebuh ali stegno. Izpostavljenost zdravilu Pegasys je bila v študijah zmanjšana, če so ga dali v roko (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Pegasys je zasnovano tako, da si ga lahko bolnik da sam ali pa mu ga da njegov skrbnik. Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo lahko uporablja le ena oseba in le za enkratno uporabo.

Če to zdravilo dajejo ljudje, ki niso zdravstveni strokovnjaki, je zanje priporočljivo ustrezno izobraževanje. Navodila za uporabnika, ki so dodana v škatli, mora bolnik skrbno upoštevati.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, interferone alfa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- avtoimunski hepatitis,
- huda motnja jetrnega delovanja ali dekompenzirana ciroza jeter,
- anamneza težkega srčnega obolenja, vključno z nestabilnim ali nekontroliranim srčnim obolenjem v predhodnih 6 mesecih (glejte poglavje 4.4),
- bolniki, ki so sočasno okuženi s HIV in HCV, imajo cirozo in število točk po Child-Pughovi klasifikaciji ≥ 6 , razen v primeru indirektna hiperbilirubinemije, ki so jo povzročila zdravila, kot sta atazanavir in indinavir,
- kombinacija s telbivudinom (glejte poglavje 4.5),
- novorojenčki in otroci do tretjega leta starosti, zaradi pomožne snovi benzilalkohola (glejte poglavje 4.4 za benzilalkohol),
- pediatrični bolniki s hudimi psihičnimi stanji ali hudimi psihičnimi stanji v anamnezi, zlasti s hudo depresijo, razmišljanjem o samomoru ali poskusom samomora.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS): Hudi neželeni učinki centralnega živčnega sistema, posebno depresija, razmišljanje o samomoru in poskus samomora, so bili pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys, opaženi med zdravljenjem in celo po končanem zdravljenju, večinoma v obdobju 6-mesečnega sledenja. Pri zdravljenju z interferoni alfa so opazili tudi druge neželene učinke centralnega živčnega sistema, vključno z agresivnim vedenjem (včasih proti drugim osebam, npr. razmišljanje o umoru), bipolarnimi motnjami razpoloženja, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega stanja. Pri vseh bolnikih je treba skrbno spremljati kakršne koli znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se simptomi psihiatričnih motenj pojavijo, mora lečeči zdravnik upoštevati možnost, da so ti neželeni učinki lahko resni in da bolnik lahko potrebuje ustrezno terapevtsko obravnavo. Če simptomi trajajo dalj časa, se poslabšajo ali če se ugotovi razmišljanje o samomoru, je priporočljivo, da zdravljenje z zdravilom Pegasys prekinemo, bolnika pa spremljamo in mu nudimo ustrezno psihiatrično pomoč, če je potrebno.

Bolniki s predhodnim ali obstoječim hudim duševnim stanjem: Če je zdravljenje z zdravilom Pegasys pri bolnikih s predhodnim ali obstoječim hudim duševnim stanjem potrebno, ga lahko pričnemo šele potem, ko zagotovimo ustrezno, posamezniku prilagojeno, diagnostično in terapevtsko obravnavo psihičnega stanja.

Uporaba zdravila Pegasys pri otrocih in mladostnikih s hudimi psihičnimi stanji ali hudimi psihičnimi stanji v anamnezi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z anamnezo uporabe/zlorabe psihoaktivnih substanc: Pri bolnikih, ki so okuženi z virusom hepatitisa C in imajo sočasno anamnezo zlorabe psihoaktivnih substanc (alkohol, kanabis, ipd.), obstaja povečano tveganje za nastanek novih ali poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj, če jih zdravimo z interferonom alfa. Če je zdravljenje z interferoni alfa pri teh bolnikih nujno, je treba obstoječe simptome psihiatričnih motenj in možnost jemanja drugih substanc pazljivo oceniti in ustrezno obravnavati pred pričetkom zdravljenja. Če je potrebno, je treba razmisliti o sodelovanju z drugimi specialisti kot so specialist za duševno zdravje ali specialist za zdravljenje odvisnosti, ter stanje oceniti, spremljati in bolnika zdraviti. Bolnike je treba skrbno spremljati med zdravljenjem in tudi po njegovem zaključku. Priporočljivo je, da v primeru ponovnega pojava ali pojava novih psihiatričnih motenj in jemanja psihoaktivnih substanc, ukrepamo zgodaj.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom ali brez, ki je trajalo do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, izguba telesne mase in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pričakovano korist zdravljenja je treba pri vsakem primeru posebej skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pomembno je upoštevati, da zdravljenje z zdravilom Pegasys z ribavirinom ali brez povzroči zastoj rasti med zdravljenjem, za katerega ne moremo zagotovo reči, da je reverzibilen.

Tveganje za zastoj rasti je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (opazna fibroza), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasna okužba z virusom HIV) in prognostični dejavniki odziva na zdravljenje (za okužbo s HBV večinoma genotip HBV in vrednosti ALT; za okužbo s HCV večinoma genotip HCV in vrednosti HCV-RNA) (glejte poglavje 5.1).

Kadar koli je le mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Podatkov o dolgotrajnih učinkih na spolno dozorevanje ni na voljo.

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Laboratorijske preiskave pred in med zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys so za vse bolnike priporočljive standardne hematološke in biokemične laboratorijske preiskave.

Naslednje vrednosti lahko štejemo kot izhodiščne vrednosti ob začetku zdravljenja:

- število trombocitov ≥ 90.000 celic/mm³,
- ANC ≥ 1500 celic/mm³,
- ustrezno nadzirano delovanje ščitnice (TSH in T4).

Hematološke preiskave moramo ponoviti po 2 in 4 tednih, biokemične preiskave pa po 4 tednih. Med zdravljenjem moramo periodično opravljati dodatne preiskave (vključno s spremljanjem ravnih glukoze).

Med kliničnimi preskušnji je bilo zdravljenje z zdravilom Pegasys povezano z zmanjšanjem celokupnega števila belih krvnih celic in zmanjšanjem ANC, ki se je običajno pojavilo v prvih 2 tednih zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Progresivno zmanjšanje po 8 tednih zdravljenja je bilo redko. Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev je bilo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja reverzibilno (glejte poglavje 4.2), v 8 tednih po prekinitvi zdravljenja je pri večini bolnikov doseglo normalne vrednosti, po približno 16 tednih pa se je na izhodiščno vrednost vrnilo pri vseh bolnikih.

Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano z zmanjšanjem števila trombocitov, ki pa se je v opazovanem obdobju po zdravljenju vrnilo na število pred zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pojavnost anemije (hemoglobin < 10 g/dl) so opazili pri do 15 % bolnikov s CHC v kliničnih preskušanjih kombiniranega zdravljenja zdravila Pegasys in ribavirina. Pogostnost je odvisna od trajanja zdravljenja in od odmerka ribavirina (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav anemije je večje pri ženski populaciji.

Pri dajanju zdravila Pegasys v kombinaciji z drugimi zdravili z možnim mielosupresivnim delovanjem je potrebna previdnost.

V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdraviljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Uporaba kombinacije zdravila Pegasys in ribavirina pri bolnikih s CHC, pri katerih prejšnje zdravljenje ni bilo uspešno, ni zadostno raziskana pri tistih, ki so prejšnje zdravljenje prekinili zaradi hematoloških neželenih učinkov. Ko zdravniki razmišljajo o zdravljenju teh bolnikov, naj skrbno pretehtajo tveganja in koristi ponovnega zdravljenja.

Endokrini sistem

Pri jemanju interferonov alfa, vključno z zdravilom Pegasys, so opazili nepravilno delovanje ščitnice ali poslabšanje predhodno obstoječih motenj delovanja ščitnice. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys moramo določiti koncentracije TSH in T4. Zdravljenje z zdravilom Pegasys lahko začnemo ali nadaljujemo, če lahko z zdravilom vzdržujemo koncentracije TSH v normalnih mejah. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, povezani z možno motnjo delovanja ščitnice, moramo določiti koncentracije TSH (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so poročali o hipoglikemiji, hiperglikemiji in sladkorni bolezni (glejte poglavje 4.8). Bolniki s temi stanji, ki jih ne moremo ustrezno uravnati z zdravili, naj ne začnejo samostojnega zdravljenja z zdravilom Pegasys ali kombiniranega zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom. Bolniki, pri katerih se ta stanja razvijejo med zdravljenjem in jih ne moremo ustrezno uravnati z zdravili, morajo zdravljenje z zdravilom Pegasys ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom prekiniti.

Srčnožilni sistem

Zdravljenje z interferoni, vključno z zdravilom Pegasys, povezujejo z neželenimi učinki, kot so hipertenzija, supraventrikularne aritmije, kongestivno srčno popuščanje, bolečina v prsih in miokardni infarkt. Priporočljivo je, da pri bolnikih s predhodnimi motnjami v delovanju srca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pegasys naredimo elektrokardiogram. Če se srčnožilni status bolniku poslabša, zdravljenje prekinemo ali ukinemo. Pri bolnikih z motenim srčnim delovanjem je zaradi anemije treba zmanjšati odmerek ribavirina ali zdravljenje z ribavirinom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Delovanje jeter

Zdravljenje z zdravilom Pegasys moramo pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo znaki jetrne dekompenzacije, prekiniti. Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys so opazili zvečanje koncentracij ALT glede na izhodiščne vrednosti tudi pri bolnikih z virološkim odzivom. Če je kljub znižanju odmerka zvečanje koncentracij ALT progresivno ali klinično značilno ali če ga spremlja zvišan direktni bilirubin, moramo zdravljenje prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri CHB, v nasprotju s CHC, poslabšanja bolezni med zdravljenjem niso redka in so opisana kot prehodna in potencialno pomembna zvišanja ALT v serumu. V kliničnih preskušanjih zdravila Pegasys pri bolnikih s HBV so znatna nihanja transaminaze spremljale blage spremembe drugih meritev jetrne funkcije brez dokazov jetrne dekompenzacije. V približno polovici primerov so nihanja presegala 10-kratno zgornjo referenčno vrednost. Odmerek zdravila Pegasys so zmanjšali ali pa prekinili dajanje, dokler se nihanja transaminaze niso umirila. Preostanek zdravljenja je potekal nespremenjeno. Pri vseh primerih so priporočali pogostejše spremljanje jetrne funkcije.

Preobčutljivost

Med zdravljenjem z interferoni alfa so redko poročali o hudih akutnih preobčutljivostnih reakcijah (npr. urtikariji, angioedemu, bronhokonstrikciji, anafilaksi). Če se pojavijo, moramo zdravljenje prekiniti in takoj vpeljati ustrezno zdravljenje. Pri pojavu prehodnega izpuščaja prekinitev zdravljenja ni potrebna.

Avtoimunska bolezen

Med zdravljenjem z interferoni alfa so poročali o nastanku avtoprotiteles in avtoimunskih boleznih. Možno je, da so bolniki, podvrženi razvoju avtoimunske bolezni, izpostavljeni večjemu tveganju. Bolnike, pri katerih opazimo znake ali simptome, skladne z avtoimunsko boleznijo, je treba skrbno pregledati. Ponovno je treba ovrednotiti korist in tveganje nadaljevanja zdravljenja z interferoni (glejte tudi *Endokrini sistem* poglavji 4.4 in 4.8).

Pri bolnikih s CHC, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma. Gre za granulomatozno vnetno bolezen, ki prizadane oči, slušni aparat, meninge in kožo. Če sumimo na VKH sindrom, je treba protivirusno zdravljenje prekiniti in razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Zvišana telesna temperatura/okužbe

Čeprav je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripi podobnim sindromom, ki ga pogosto opisujejo med zdravljenjem z interferoni, moramo izključiti druge vzroke dolgotrajne zvišane telesne temperature, še posebno resne okužbe (bakterijske, virusne, glivične), zlasti pri bolnikih z nevtropenijo. Med zdravljenjem z interferoni alfa, vključno z zdravilom Pegasys, so poročali o resnih okužbah (bakterijskih, virusnih in glivičnih) ter sepsi. Potrebno je takoj pričeti z ustreznim zdravljenjem proti okužbam in razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Spremembe na očeh

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so se v redkih primerih pojavile retinopatije, vključno z retinalnimi krvavitvami, pege, papiloedem, očesna nevropatija in obstrukcija retinalne arterije ali vene, kar lahko povzroči izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba opraviti splošni oftalmološki pregled. Vsak bolnik, pri katerem se pojavi poslabšanje ali izguba vida, mora na takojšen in celovit pregled oči. Odrasli in pediatrični bolniki s predhodnimi oftalmološkimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) morajo med zdravljenjem z zdravilom Pegasys opravljati periodične oftalmološke preglede. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ali poslabšajo oftalmološke motnje, je treba zdravljenje z zdravilom Pegasys prekiniti.

Pulmonalne spremembe

Med zdravljenjem z zdravilom Pegasys so poročali o pulmonalnih simptomih, kot so dispneja, pljučni infiltrati, pljučnica in pnevmonitis. Pri dolgotrajnih ali nerazložljivih pljučnih infiltratih ali motenem pljučnem delovanju moramo zdravljenje prekiniti.

Bolezni kože

Uporaba interferonov alfa je bila povezana s poslabšanjem ali pojavom psoriaze in sarkoidoze. Pri bolnikih s psoriazo moramo zdravilo Pegasys uporabljati previdno. Če pride do pojavov ali poslabšanj psoriatičnih lezij, moramo razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Presaditve

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Pegasys ter ribavirinom pri bolnikih s presajenimi jetri ali drugimi presadki niso proučevali. Pri zdravilu Pegasys, uporabljenem samostojno ali v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o zavrnitvah jetrnih in ledvičnih presadkov.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Prosimo, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti protiretrovirusnih zdravil, ki se morajo sočasno jemati pri zdravljenju HCV, za seznanitev s toksičnostmi, specifičnimi za posamezno zdravilo, njihovim zdravljenjem ter možnostjo prekrivanja le-teh z zdravilom Pegasys, če ga uporabljamo skupaj z ribavirinom ali brez. V študiji NR15961 je bila incidenca pankreatitisa in/ali laktacidoze pri bolnikih, sočasno zdravljenih s stavudinom in interferonom z dodanim ribavirinom ali brez, 3 % (12/398).

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), obstaja večje tveganje za nastanek laktacidoze. Pri uvajanju zdravila Pegasys in ribavirina v HAART je zato potrebna previdnost (glejte SmPC za ribavirin).

Pri sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo, ki prejemajo HAART in se zdravijo z ribavirinom v kombinaciji z interferoni, vključno z zdravilom Pegasys, je tveganje za jetrno dekompenzacijo in možno smrt večje. Osnovne spremenljivke pri sočasno okuženih bolnikih s cirozo, ki je lahko povezana z jetrno dekompenzacijo, vključujejo zvišan serumski bilirubin, znižan hemoglobin, zvišano alkalno fosfatazo ali zmanjšano število trombocitov in zdravljenje z didanozinom (ddl).

Sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem je treba bolnike, ki so okuženi z obema virusoma, skrbno spremljati glede znakov in simptomov jetrne dekompenzacije (vključno z ascitesom, encefalopatijo, krvavitvijo iz varic, okvarjeno jetrno sintezno funkcijo; npr. število točk po Child-Pughovi lestvici 7 ali več). Na število točk po Child-Pughovi lestvici lahko vplivajo dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem (to so indirektna hiperbilirubinemija, znižan albumin) in niso nujno povezani z jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih z jetrno dekompenzacijo je treba zdravljenje z zdravilom Pegasys takoj prekiniti.

Pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, so na voljo le omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki imajo število celic CD4+ nižje od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z nizkim številom celic CD4+ je zato potrebna previdnost.

Zobne in periodontalne bolezni

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so poročali o zobnih in periodontalnih boleznih, ki lahko vodijo do izgube zob. Razen tega lahko imajo suha usta pri dolgotrajnem kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom škodljiv vpliv na zobe in mukozne membrane v ustih. Bolniki si morajo dvakrat na dan temeljito umiti zobe in imeti redne preglede pri zobozdravniku. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi tudi bruhanje. Če se pojavi bruhanje, je treba bolnikom svetovati, naj si takoj zatem temeljito izperejo usta.

Samostojna uporaba peginterferona za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje (neodobrena uporaba)

V randomizirani, kontrolirani študiji (HALT-C), ki je potekala v ZDA, so bolniki s HCV in različnimi stopnjami fibroze, ki se na zdravljenje niso odzivali, 3,5 let prejemali 90 mikrogramov zdravila Pegasys na teden kot monoterapijo. Pomembnega zmanjšanja hitrosti napredovanja fibroze ali z njo povezanih kliničnih dogodkov niso opazili.

Pomožne snovi

Zdravilo Pegasys vsebuje benzilalkohol. Predčasno rojenim otrokom in novorojenčkom ga ne smemo dajati. Pri novorojenčkih in otrocih do 3. leta starosti lahko povzroči toksične in anafilaktične reakcije.

Zdravilo Pegasys vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Dajanje 180 mikrogramov zdravila Pegasys enkrat na teden 4 tedne pri zdravih moških prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetični profil mefenitoina, dapsona, debrisoquina in tolbutamida. To nakazuje, da zdravilo Pegasys ne vpliva na presnovno aktivnost 3A4, 2C9, 2C19 in 2D6 izoencimov citokroma P450 *in vivo*.

V isti študiji so opazili tudi 25-% povečanje AUC za teofilin (označevalec aktivnosti citokroma P450 1A2), kar dokazuje, da je zdravilo Pegasys zaviralec aktivnosti citokroma P450 1A2. Pri bolnikih, ki jemljejo teofilin sočasno z zdravilom Pegasys, moramo meriti serumske koncentracije teofilina in odmerek teofilina ustrezno prilagoditi. Interakcija med teofilinom in zdravilom Pegasys je verjetno največja po več kot 4 tednih zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Bolniki, okuženi le s HCV ali HBV

V farmakokinetični študiji, v kateri je 24 bolnikov s HCV sočasno prejemale vzdrževalno zdravljenje z metadonom (mediana odmerka 95 mg, razpon od 30 mg do 150 mg), je bilo zdravljenje z zdravilom Pegasys v odmerku 180 mikrogramov, danim subkutano enkrat na teden 4 tedne, povezano z 10 do 15-% dvigom srednjih koncentracij metadona glede na vrednosti pred zdravljenjem. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Pri bolnikih je vseeno potrebno spremljati znake in simptome toksičnosti metadona. Še posebej je treba tveganje za podaljšanje QTc intervala upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke metadona.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi peginterferona alfa-2a in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Podatki farmakokinetičnih podštudij v ključnih preskušanjih faze III dokazujejo, da med lamivudinom in zdravilom Pegasys pri bolnikih s HBV ali zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s HCV ne prihaja do farmakokinetičnih interakcij.

Klinično preskušanje, s katerim so preiskovali kombinacijo telbivudina 600 mg na dan ter pegiliranega interferona alfa-2a 180 mikrogramov enkrat na teden subkutano pri zdravljenju HBV, je pokazalo, da je kombinacija povezana s povečanim tveganjem za razvoj periferne nevropatije. Mehanizem za razvoj le-te ni znan; sočasno zdravljenje s telbivudinom in drugimi interferoni (pegiliranimi ali standardnimi) torej lahko ravno tako predstavlja čezmerno tveganje. Razen tega korist kombinacije telbivudina in interferona alfa (pegiliranega ali standardnega) trenutno ni dokazana. Kombinacija zdravila Pegasys in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

V 12-tedenski farmakokinetični podštudiji, kjer so raziskovali učinek ribavirina na intracelularno fosforilacijo nekaterih nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (lamivudin in zidovudin ali stavudin) pri 47 bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, ki so zaključili podštudijo, jasnih dokazov o interakcijah med zdravili niso opazili. Vendar pa so bili zaradi visoke variabilnosti intervali zaupanja precej široki. Sočasno jemanje nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTIs) na plazemsko izpostavljenost ribavirinu ni vplivalo.

Sočasno jemanje ribavirina in didanozina ni priporočljivo. Izpostavljenost didanozinu ali njegovemu aktivnemu presnovku (dideoksiadenozin 5`- trifosfat) je povečana *in vitro*, če didanozin jemljemo sočasno z ribavirinom. Pri jemanju ribavirina so poročali o smrti zaradi jetrne odpovedi, periferni nevropatiji, pankreatitisu in simptomatski hiperlaktatemiji/laktacidozi.

O poslabšanju anemije zaradi ribavirina so poročali, kadar je bil zidovudin del sheme zdravljenja HIV, čeprav natančen mehanizem ni znan. Sočasno jemanje ribavirina in zidovudina ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja za nastanek anemije (glejte poglavje 4.4). Če je bila ugotovljena anemija, je smiselno razmisliti o zamenjavi zidovudina v kombinaciji protivirusnih zdravil. To je še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da je pri njih prišlo do anemije zaradi zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi peginterferona alfa-2a pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih z interferonom alfa-2a so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Pegasys se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če potencialna korist upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se peginterferon alfa-2a/presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je treba pred začetkom zdravljenja dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu peginterferona alfa-2a na plodnost žensk ni. Pri uporabi peginterferona alfa-2a pri samicah opic so opazili podaljšanje menstrualnega cikla (glejte poglavje 5.3).

Uporaba z ribavirinom

Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so se pojavili značilni teratogeni in/ali embriocidni učinki. Zdravljenje z ribavirinom je pri nosečnicah kontraindicirano. Pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov moškega spola, ki jemljejo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, je treba nameniti posebno skrb preprečitvi nosečnosti. Med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju morajo bolnice v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Med zdravljenjem in še 7 mesecev po končanem zdravljenju morajo bolniki moškega spola ali njihove partnerke uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Prosimo, glejte SmPC za ribavirin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pegasys ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike, pri katerih se pojavi omotičnost, zmedenost, somnolenca ali utrujenost, moramo opozoriti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kronični hepatitis B pri odraslih bolnikih

V kliničnih preskušanjih zdravljenja, ki je trajalo 48 tednov, in v obdobju sledenja bolnikov, ki je trajalo 24 tednov, je bil varnostni profil zdravila Pegasys pri bolnikih s CHB podoben kot pri bolnikih s CHC. Z izjemo piresije je bila pogostnost večine poročanih neželenih učinkov znatno manjša pri CHB, zdravljenem samo z zdravilom Pegasys, v primerjavi z bolniki s CHC, zdravljenimi le z zdravilom Pegasys (glejte preglednico 9). Neželeni dogodki so se pojavili pri 88 % bolnikov,

zdravljenih z zdravilom Pegasys, v primerjalni skupini, zdravljeni z lamivudinom, pa pri 53 % bolnikov. Med študijami so se resni neželeni dogodki pojavili pri 6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Pegasys, in pri 4 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom. Neželeni dogodki ali laboratorijske nepravilnosti so vodili do prekinitve zdravljenja z zdravilom Pegasys pri 5 % bolnikov, zdravljenje z lamivudinom pa je zaradi enakih razlogov prekinil manj kot 1 % bolnikov. Delež bolnikov s cirozo, ki so prenehali z zdravljenjem, je bil podoben deležu pri celotni populaciji v vsaki zdravljeni skupini.

Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pogostnost in resnost najpogostejših neželenih učinkov, ki so jih opazili pri zdravilu Pegasys, je bila podobna učinkom, ki so jih opazili pri interferonu alfa-2a (glejte preglednico 9). Najpogosteje opisani neželeni učinki pri odmerku 180 mikrogramov zdravila Pegasys so bili večinoma blagi do srednje hudi in so jih lahko odpravili brez prilagajanja odmerka ali prekinitve zdravljenja.

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Celokupno je varnostni profil zdravljenja s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, podoben kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili. V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom niso odzvali in ki so se v preskušanju zdravili 48 tednov, je bilo prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov 6 % in laboratorijskih nenormalnosti 7 %. V skupini, ki se je zdravila 72 tednov, pa 12 % (zaradi neželenih učinkov) in 13 % (zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Podobno je bila pri bolnikih s cirozo ali prehodu v cirozo prekinitev zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom pogostejša v skupini, ki se je zdravila 72 tednov (13 % zaradi neželenih učinkov in 15 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti) kot v skupini, ki se je zdravila 48 tednov (6 % zaradi neželenih učinkov in 6 % zaradi laboratorijskih nenormalnosti). Bolniki, ki so prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom prekinili zaradi hematološke toksičnosti, niso bili vključeni v to preskušanje.

V drugem kliničnem preskušanju so neodzivne bolnike z napredovalo fibrozo ali cirozo (stopnja 3 do 6 po Ishaku) in izhodiščno koncentracijo trombocitov tudi tako majhno, kot je $50.000 \text{ celic/mm}^3$, zdravili 48 tednov. Hematološke laboratorijske nenormalnosti, ki so jih opazili v prvih 20 tednih preskušanja, so vključevale anemijo (26 % bolnikov je imelo hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$), nevtropenijo (30 % je imelo $\text{ANC} < 750 \text{ celic/mm}^3$) in trombocitopenijo (13 % je imelo število trombocitov $< 50.000 \text{ celic/mm}^3$) (glejte poglavje 4.4).

Kronični hepatitis C in sočasna okužba s HIV

Klinični profili neželenih učinkov za zdravilo Pegasys ali kombinacijo zdravila Pegasys z ribavirinom, ki so jih opazili pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in HCV, so bili podobni kot pri bolnikih, okuženih le s HCV. Pri bolnikih, ki so okuženi s HIV in HCV in prejemajo zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so poročali tudi o drugih neželenih učinkih pri $\geq 1 \%$ do $\leq 2 \%$ bolnikov: hiperlaktacidemija/laktacidoza, gripa, pljučnica, čustvena labilnost, apatičnost, tinitus, bolečina v žrelu in grlu, heilitis, pridobljena lipodistrofija in kromaturija. Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4^+ v prvih 4 tednih zdravljenja, odstotek celic CD4^+ pa ni bil zmanjšan. Število celic CD4^+ se je vrnilo na prvotno raven po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi terapije. Uporaba zdravila Pegasys ni imela opaznega negativnega vpliva na kontrolo HIV viremije med zdravljenjem ali v obdobju sledenja bolnikov. Podatki o varnosti pri bolnikih, okuženih z obema virusoma in s številom celic CD4^+ , manjšim od $200/\mu\text{l}$, so omejeni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 9 povzema neželene učinke, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys pri odraslih bolnikih s CHB ali CHC ter pri bolnikih s CHC, ki so prejemali zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do

< 1/10), občasni ($\geq 1/1000$ do < 1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000). Za spontana poročila o neželenih učinkih v obdobju po prihodu zdravila na trg pogostnost ni znana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 9: Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg pri samostojnem zdravljenju z zdravilom Pegasys pri bolnikih s CHB ali CHC ali v kombiniranem zdravljenju z ribavirinom pri bolnikih s CHC

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis, okužba zgornjih dihal, kandidaza v ustih, herpes simpleks, glivične, virusne in bakterijske okužbe	pljučnica, okužba kože	endokarditis, vnetje zunanjšega ušesa		sepsa
Benigne in maligne neoplazme			maligne jetrne novotvorbe			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, anemija, limfadenopatija		pancitopenija	aplastična anemija	čista aplazija rdečih krvnih celic
Bolezni imunskega sistema			sarkoidoza, tiroiditis	anafilaksa, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis	idiopatična ali trombotična trombocitopenična purpura	zavrnitev jetrnega in ledvičnega presadka, bolezen Vogt-Koyanagi-Harada
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem, hipertiroidizem	diabetes	diabetična ketoacidoza		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		dehidracija			
Psihiatrične motnje	depresija*, anksioznost, nespečnost*	agresivnost, spremembe razpoloženja, čustvene motnje, nervoznost, zmanjšan libido	misli o samomoru, halucinacije	samomor, psihotične motnje		manija, bipolarna motnja razpoloženja, razmišljanje o umoru
Bolezni živčevja	glavobol, omotica*, motnje koncentracije	sinkopa, migrena, motnje spomina, oslabelost, hipestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, motnje okusa, nočne more, somnolenca	periferna nevropatija	koma, konvulzije, paraliza obraza		cerebralna ishemija
Očesne bolezni		zamegljen vid, bolečina v očesu, vnetje očesa, kseroftalmija	krvavitev mrežnice	očesna nevropatija, edem papile, okvara žil mrežnice, retinopatija, razjeda na roženici	izguba vida	serozni odstop mrežnice, optični nevritis

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavinica, bolečina v ušesu	izguba sluha			
Srčne bolezni		tahikardija, periferni edem, palpitacije		miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, kardiomiopatija, angina pectoris, aritmija, fibrilacija atrijev, perikarditis, supraventrikularna tahikardija		
Žilne bolezni		rdečica	hipertenzija	krvavitve v možganih, vaskulitis		periferna ishemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj	dispneja po naporu, epistaksa, nazofaringitis, zamašitev sinusov, zamašitev nosu, rinitis, vneto grlo	težko dihanje	intersticijski pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, pljučna embolija		pljučna arterijska hipertenzija [§]
Bolezni prebavil	driska*, navzea*, bolečina v trebuhu*	bruhanje, dispepsija, disfagija, razjeda v ustih, krvavitev dlesni, glositis, stomatitis, flatulenca suha usta	krvavitve v prebavilih	želodčni čir, pankreatitis		ishemični kolitis, pigmentacija jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			motnja jetrnega delovanja	jetrna odpoved, holangitis, zamaščenost jeter		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža	psoriza, urtikarija, ekcem, kožni izpuščaji, povečano znojenje, motnje na koži, fotosenzitivnostna reakcija, nočno znojenje			Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multiformni eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya	bolečina v hrbtu, artritis, mišična oslabelost, bolečina v kosteh, bolečina v vratu, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči		miozitis		rabdomioliza
Bolezni sečil				ledvična insuficienca		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, rigorji*, bolečina*, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja*, razdražljivost*	bolečina v prsih, bolezen, podobna gripi, občutek neugodja, letargija, vročinski valovi, žeja				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				preveliko odmerjanje učinkovine		

*Ti neželeni učinki so bili pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri bolnikih, ki so imeli kronični hepatitis B in so bili zdravljeni le z zdravilom Pegasys.

§ Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH) zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Laboratorijske vrednosti

Zdravljenje z zdravilom Pegasys je bilo povezano s patološkimi laboratorijskimi vrednostmi: zvečane koncentracije ALT, zvišan bilirubin, motnje elektrolitov (hipokaliemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija in zvišani trigliceridi (glejte poglavje 4.4). Pri samostojnem in kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys z ribavirinom so se pri do 2 % bolnikov pojavile zvečane koncentracije ALT, zaradi katerih so odmerki spremenili ali pa so zdravljenje prekinili.

Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys se je pojavilo zmanjšanje hematoloških vrednosti (levkopenija, nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija in hemoglobin), ki se je v večini primerov popravilo s spremembo odmerka in se po 4 do 8 tednih po prekinitvi zdravljenja vrnilo na raven pred začetkom zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmerna nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev: 0,749 do $0,5 \times 10^9/l$) se je pojavila pri 24 % bolnikov (216/887), huda nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev: $< 0,5 \times 10^9/l$) pa pri 5 % (41/887) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 mikrogramov in ribavirin v odmerku 1000/1200 miligramov 48 tednov.

Protitelesa proti interferonu

Pri 1 do 5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys, so se pojavila nevtralizirajoča protitelesa proti interferonu. Kot pri drugih interferonih so pri CHB opazili višjo incidenco nevtralizirajočih protiteles. Vendar pa pri nobeni bolezni to ni bilo v zvezi s pomanjkanjem terapevtskega odziva.

Delovanje ščitnice

Pri zdravljenju z zdravilom Pegasys so laboratorijske preiskave pokazale klinično značilne bolezenske spremembe ščitnice, ki so zahtevale klinično intervencijo (glejte poglavje 4.4). Pogostnost pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pegasys in ribavirin (NV15801), je bila podobna kot pri zdravljenjih z drugimi interferoni (4,9 %).

Laboratorijske vrednosti za bolnike, sočasno okužene s HIV in HCV

Čprav so se hematološke toksičnosti nevtropenija, trombocitopenija in anemija pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV, pojavile pogosteje, so večino lahko uravnali s spremembo odmerka in uporabo rastnih dejavnikov; predčasna prekinitve zdravljenja je bila potrebna zelo redko. Zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm³ so opazili pri 13 % bolnikih, ki so jemali zdravilo Pegasys samostojno, in pri 11 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Pegasys v kombinaciji. Zmanjšanje števila trombocitov pod 50.000 celic/mm³ so opazili pri 10 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Pegasys samostojno, in pri 8 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. O anemiji (hemoglobin < 10 g/dl) so poročali pri 7 % bolnikov, ki so se zdravili le z zdravilom Pegasys, in pri 14 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Pediatrična populacija

Kronični hepatitis B

V kliničnem preskušanju (YV25718) s 111 pediatričnimi bolniki (starimi od 3 do 17 let), ki so jih zdravili z zdravilom Pegasys 48 tednov, je bil varnostni profil skladen s tistim pri odraslih s CHB in pri pediatričnih bolnikih s CHC.

V študiji YV25718 sta bili za bolnike, zdravljeni z zdravilom Pegasys, v 48. tednu zdravljenja povprečni spremembi od izhodišča za višino in telesno maso glede na starost, izraženi kot z-vrednosti, -0,07 in -0,21 (n = 108 in n = 106) v primerjavi z -0,01 in -0,08 (n = 47 za vsako) pri nezdravljenih bolnikih. V 48. tednu zdravljenja z zdravilom Pegasys so opazili zmanjšanje percentila višine ali telesne mase za 15 percentilov ali več glede na normativni krivulji rasti pri 6 % bolnikov za višino in 13 % bolnikov za telesno maso, medtem ko sta bila deleža v nezdravljeni skupini 2 % bolnikov za višino in 9 % za telesno maso. Izboljšanje rasti po zdravljenju so opazili pri večini bolnikov v študijah s kratkoročnim (81 % do 2 leti) in dolgoročnim spremljanjem (82 % do 5 let).

Kronični hepatitis C

V kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 114 pediatričnih bolnikov (starih od 5 do 17 let) zdravljenih z zdravilom Pegasys samim ali v kombinaciji z ribavirinom (glejte poglavje 5.1), je bilo treba prilagoditi odmerke pri približno eni tretjini bolnikov, najpogosteje zaradi nevtropenije in anemije. Na splošno je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben varnostnemu profilu pri odraslih. V pediatrični študiji so bili pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina do 48 tednov, prevladujoči neželeni učinki gripi podobna bolezen (91 %), glavobol (64 %), gastrointestinalne motnje (56 %) in reakcije na mestu injiciranja (45 %). Celoten seznam poročanih neželenih učinkov iz te zdravljene skupine (n=55) je naveden v preglednici 10. Sedem bolnikov, ki je zdravljenje s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina prejelo 48 tednov, je prekinilo zdravljenje iz varnostnih razlogov (depresije, nenormalne psihiatrične ocene, prehodne slepote, retinalnih eksudatov, hiperglikemije, sladkorne bolezni tipa 1 in anemije). Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v študiji, je bila po izraženosti blagih ali zmernih. O hudih neželenih učinkih so poročali pri 2 bolnikih v skupini, ki je bila zdravljena s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina (hiperglikemija in holecistektomija).

Pri pediatričnih bolnikih so opazili zastoj rasti (glejte poglavje 4.4). Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys in ribavirinom, so po 48 tednih zdravljenja opazili zastoj v pridobivanju telesne mase in višine v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Med zdravljenjem so se bolnikovi percentili telesne mase in višine bolnikov za njihovo starost glede na normativno populacijo zmanjšali. Ob zaključku 2-letnega obdobja spremljanja bolnikov po zdravljenju so vrednosti večine bolnikov ponovno dosegale percentile telesne mase in višine normativne krivulje rasti izhodiščnih vrednosti (povprečni percentil telesne mase je bil 64 % ob izhodišču in 60 % 2 leti po zdravljenju; povprečen percentil telesne višine je bil 54 % ob izhodišču in 56 % 2 leti po zdravljenju). Po koncu zdravljenja se je pri 43 % bolnikov percentil telesne mase zmanjšal za 15 percentilov ali več glede na normativne krivulje rasti. Prav tako se je za 15 percentilov ali več glede na normativne krivulje rasti zmanjšal percentil telesne višine pri 25 % (13 od 53) bolnikov. Dve leti po zdravljenju je 16 % (6 od 38) bolnikov ostalo 15 percentilov ali več pod svojo izhodiščno krivuljo telesne mase. Prav tako je 15 percentilov ali več pod svojo izhodiščno krivuljo telesne višine ostalo 11 % (4 od 38) bolnikov.

55 % (21 od 38) preizkušancev, ki so zaključili prvotno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno spremljanje, ki je trajalo do šest let po zdravljenju. Študija je dokazala, da se je izboljšanje rasti dve leti po zdravljenju ohranilo tudi šest let po zdravljenju. Nekateri preizkušanci, ki so dve leti po zdravljenju ostali več kot 15 percentilov pod svojo izhodiščno rastno krivuljo z začetka zdravljenja, so se šest let po zdravljenju vrnili k percentilom višine, ki so primerljivi z začetkom zdravljenja, ali pa je bil ugotovljen z zdravljenjem nepovezan vzročni dejavnik. Obseg razpoložljivih podatkov ni dovolj velik, da bi zaključili, da je zastoj rasti zaradi izpostavljenosti zdravilu Pegasys vedno reverzibilen.

Preglednica 10: Neželeni učinki, poročani pri pediatričnih bolnikih, ki so bili okuženi z virusom HCV in so jim dodelili kombinaciji zdravila Pegasys in ribavirina v študiji NV17424

Organski sistem	zelo pogosti	pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		infekcijska mononukleoza, streptokokni faringitis, gripa, virusni gastroenteritis, kandidaza, gastroenteritis, zobni absces, hordeol, okužba sečil, nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšán tek	hiperglikemija, sladkorna bolezen tipa I
Psihiatrične motnje	nespečnost	depresija, anksioznost, halucinacija, nenormalno vedenje, agresija, jeza, motnja pomanjkanja pozornosti
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, motnje pozornosti, migrena
Očesne bolezni		prehodna slepota, nabiranje tekočine pod mrežnico, moten vid, draženje oči, bolečina v očesu, očesni pruritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolečina v ušesu
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa
Bolezni prebavil	gastrointestinalne motnje	bolečina v zgornjem delu trebuha, stomatitis, navzea, aftozni stomatitis, bolezen ustne votline
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, pruritus, alopecija	otekanje obraza, kožne spremembe zaradi jemanja zdravil
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišičnoskeletna bolečina	bolečina v hrbtu, bolečina v udih
Bolezni sečil		disurija, inkontinenca, bolezen sečil
Motnje reprodukcije in dojk		vaginalni izcedek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi, reakcija na mestu injiciranja, razdražljivost, utrujenost	zvišana telesna temperatura, hematom na mestu vboda, bolečina
Preiskave		nenormalna psihiatrična ocena
Kirurški in drugi medicinski posegi		ekstrakcija zoba, holecistektomija
Socialne okoliščine		težave z učenjem

Laboratorijske vrednosti

Znižanja hemoglobina, nevtrofilcev, trombocitov ali zvišane vrednosti ALT lahko zahtevajo zmanjšanje odmerka ali trajno ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Večina laboratorijskih nepravilnosti, ki so jih opazili med kliničnim preskušanjem se je kmalu po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikih odmerjanjih, ki so se pojavila med dvema injekcijama v zaporednih dnevih (namesto tedenskega intervala) in pri dnevni injekciji do 1 tedna (to je 1260 mikrogramov na teden). Pri teh bolnikih se ni pojavil nobeden od nenavadnih, resnih ali drugih učinkov, ki bi omejeval zdravljenje. Med kliničnimi preskušnji so pri karcinomu ledvic dajali tedenske odmerke do 540 mikrogramov, pri kronični mieloični levkemiji pa do 630 mikrogramov. Neželeni posledični učinki zdravljenja z interferoni, ki so omejevali odmerke, so bili utrujenost, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nevtropenija in trombocitopenija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB11

Mehanizem delovanja

S konjugacijo reagenta PEG (bis-monometoksipolietilenglikol) z interferonom alfa-2a dobimo pegiliran interferon alfa-2a (zdravilo Pegasys). Zdravilo Pegasys ima enake protivirusne in protiproliferativne značilnosti in vitro kot interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a je konjugiran z molekulo bis-[monometoksipolietilenglikol] pri stopnji substitucije en mol polimera na mol proteina. Povprečna molekulska masa je približno 60.000, od tega predstavlja beljakovinski del približno 20.000.

Farmakodinamski učinki

Pri odzivnih bolnikih s hepatitisom C, ki so prejeli zdravljenje s 180 mikrogrami zdravila Pegasys, se koncentracije HCV RNA zmanjšajo v dveh fazah. Prva faza zmanjšanja koncentracij se pojavi v 24 do 36 urah po prvem odmerku zdravila Pegasys, druga faza zmanjšanja koncentracij pa se pojavi v naslednjih 4 do 16 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki dosežejo trajni odziv. Ribavirin pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo ribavirina in pegiliranega interferona alfa-2a ali interferona alfa, na začetno kinetiko virusa med prvimi 4 do 6 tedni značilno ne vpliva.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronični hepatitis B

Predvidljivost odziva

Metaanaliza 9 kliničnih študij zdravila Pegasys na ravni bolnikov (n = 1423) pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki so HBeAg pozitivni ali negativni, je pokazala, da ravni HBsAg in HBV DNA v 12. tednu zdravljenja za določene genotipe napovedujejo končni izid zdravljenja v 24. tednu po končanem zdravljenju. Značilnosti teh bioloških označevalcev so predstavljene v preglednici 11. Posamezen biološki označevalec z znano prazno vrednostjo ter optimalnimi značilnostmi (negativna napovedna vrednost (NPV - *negative predictive value*)), občutljivost, specifičnost) in praktično uporabnostjo (preprostost, prikladnost), ni poznan. Razlog za zgodnjo prekinitve zdravljenja je treba oceniti v okviru posamezne klinične situacije.

Za HBeAg pozitivne bolnike, okužene z virusom hepatitisa B genotipov B in C, HBsAg > 20.000 i.e./ml ali HBV DNA > 8 log₁₀ i.e./ml v 12. tednu po začetku zdravljenja obstaja velika verjetnost nedoseganja serokonverzije HBeAg in HBV DNA < 2000 i.e./ml v 24. tednu po končanem zdravljenju (NPV > 90 %). Za virus hepatitisa B genotipov A in D je bila velikost podskupine za analizo nezadostna.

Pri HBeAg negativnih bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa B genotipa D, HBsAg > 20.000 i.e./ml ali HBV DNA > 6,5 log₁₀ i.e./ml v 12. tednu po začetku zdravljenja obstaja velika verjetnost nedoseganja HBV-DNA < 2000 i.e./ml in normalizacije ALT v 24. tednu po končanem zdravljenju. Za virus hepatitisa B genotipa A je bila velikost podskupine za analizo nezadostna. Biološki označevalec s primernimi značilnostmi pri HBeAg negativnih bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa B genotipov B in C, ni znan.

Med zdravljenjem se lahko uporabijo tudi drugi biološki označevalci, objavljeni v literaturi, ki napovedujejo končni izid zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Preglednica 11: Značilnosti posameznih bioloških označevalcev v 12. tednu zdravljenja pri HBeAg pozitivnih in HBeAg negativnih bolnikih s kroničnim hepatitisom B glede na genotip

Genotip	Mejna vrednost (i.e./mL)	NPV	Občutljivost	Specifičnost
HBeAg-pozitivni^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativni^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = negativna napovedna vrednost; občutljivost = % vseh odzivnih bolnikov, ki ne izpolnjujejo merila za prekinitve zdravljenja; specifičnost = % vseh neodzivnih bolnikov, ki izpolnjujejo merilo za prekinitve zdravljenja.

(a) Odziv na zdravljenje za HBeAg pozitivne bolnike je bil določen kot HBeAg serokonverzija (opredeljena kot izguba HBeAg in prisotnost anti-HBe) + HBV DNA < 2.000 i.e./ml po 6 mesecih po končanem zdravljenju; odziv na zdravljenje za HBeAg negativne bolnike je bil določen kot HBV DNA < 2.000 i.e./ml + normalizacija ALT po 6 mesecih po končanem zdravljenju.

Vsi bolniki s CHB, ki so bili vključeni v klinična preskušanja, so imeli aktivno virusno replikacijo, izmerjeno s HBV DNA, zvišane vrednosti ALT in jetrno biopsijo v skladu s kroničnim hepatitisom. V študijo WV16240 so bili vključeni bolniki, ki so bili HBeAg pozitivni, v študijo WV16241 pa so bili vključeni HBeAg negativni in anti-HBe pozitivni bolniki. V obeh študijah je zdravljenje potekalo 48 tednov, ki jim je sledilo 24-tedensko obdobje sledenja bolnikom brez jemanja zdravil. Obe študiji sta primerjali kombinacijo zdravila Pegasys in placeba, zdravila Pegasys in lamivudina ter lamivudin. V ta klinična preskušanja bolniki, sočasno okuženi s HBV in HIV, niso bili vključeni.

Deleži odzivov po koncu obdobja sledenja bolnikom za ti dve študiji so predstavljeni v preglednici 12. V študiji WV16240 sta bila primarna cilja raziskave HBeAg serokonverzija in število HBV DNA pod 10⁵ kopij/ml. V študiji WV16241 sta bila primarna cilja raziskave normalizacija ALT in število HBV DNA pod 2 x 10⁴ kopij/ml. HBV DNA so merili s testom COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (meja detekcije 200 kopij/ml).

Skupno 283 od 1351 bolnikov (21 %) je imelo napredovalo fibrozo ali cirozo, 85 od 1351 bolnikov (6 %) pa je imelo cirozo. Med temi bolniki in bolniki brez napredovale fibroze ali ciroze ni bilo razlik v deležu odziva.

Preglednica 12: Serološki, virološki in biokemični odzivi pri CHB

Parameter odziva	HBeAg pozitivni študija WV16240			HBeAg negativni / anti-HBe pozitivni študija WV16241		
	Pegasys 180 µg in placebo (n = 271)	Pegasys 180 µg in lamivudin 100 mg (n = 271)	lamivudin 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 µg in placebo (n = 177)	Pegasys 180 µg in lamivudin 100 mg (n = 179)	lamivudin 100 mg (n = 181)
HBeAg serokonverzija	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV DNA odziv *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
normalizacija ALT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg serokonverzija	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* za HBeAg-pozitivne bolnike: HBV DNA < 10⁵ kopij/ml
za HBeAg-negativne /anti-HBe-pozitivne bolnike: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopij/ml

p-vrednost (v primerjavi z lamivudinom) ≤ 0,01 (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test)

Histološki odziv je bil v vseh treh zdravljenih skupinah podoben v vseh študijah. Histološko izboljšanje pa se je značilno pojavilo z večjo verjetnostjo pri bolnikih, ki so po 24 tednih po zaključku zdravljenja pokazali trajen odziv.

Vsi bolniki, ki so zaključili fazo III študij, so bili primerni za vključitev v dolgotrajno študijo sledenja (WV16866). Med bolniki iz študije WV16240, ki so prejeli le zdravilo Pegasys in so bili vključeni v dolgotrajno študijo sledenja, je delež trajne HBeAg serokonverzije 12 mesecev po zaključku zdravljenja znašal 48 % (73/153). Pri bolnikih, ki so v študiji WV16241 prejeli le zdravilo Pegasys, je 12 mesecev po koncu zdravljenja delež HBV DNA odziva znašal 42 % (41/97), normalizacija ALT pa 59 % (58/99).

Kronični hepatitis C

Predvidljivost odziva

Prosimo, glejte poglavje 4.2, preglednica 2.

Odziv glede na odmere pri samostojnem zdravljenju

V neposredni primerjavi odmerkov 90 mikrogramov in 180 mikrogramov so pri bolnikih s cirozo pri odmerku 180 mikrogramov opazili močnejši trajni virološki odziv. V raziskavi bolnikov brez ciroze so bili rezultati podobni pri obeh odmerkih, tako pri 135 mikrogramskem kot pri 180 mikrogramskem odmerku.

Potrdilna klinična preskušanja pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili

Vsa klinična preskušanja so vključevala bolnike, ki se še niso zdravili z interferoni in so imeli CHC potrjen z merljivimi koncentracijami serumske HCV RNA, zvečane koncentracije ALT (z izjemo študije NR16071) in biopsijo jeter, ki ustreza kroničnemu hepatitisu. Študija NV15495 je specifično vključevala bolnike s histološko diagnozo ciroze (okoli 80 %) ali prehoda v cirozo (okoli 20 %). V študijo NR15961 so bili vključeni le bolniki, okuženi s HIV in HCV (glejte preglednico 21). Ti bolniki so imeli stabilno bolezen HIV, srednje število celic CD4+ pa je bilo približno 500 celic/µl.

Sheme zdravljenja, trajanje zdravljenja in ugotovitve študij za bolnike, ki so okuženi le s HCV, in za bolnike, ki so sočasno okuženi s HIV in HCV, najdete v preglednicah 13, 14, 15 in 21. Virološki odziv je bil definiran kot nezaznavna HCV RNA, merjena s testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2.0 (meja detekcije 100 kopij/ml, ekvivalentno 50 mednarodnih enot/ml). Trajni odziv pa je bil definiran kot en negativni vzorec približno 6 mesecev po končanem zdravljenju.

Preglednica 13: Virološki odziv pri bolnikih s CHC

	Samostojno zdravljenje z zdravilom Pegasys				Kombinirano zdravljenje z zdravilom Pegasys		
	Brez ciroze in s cirozo		S cirozo		Brez ciroze in s cirozo		
	Študija NV15496 + NV15497 + NV15801		Študija NV15495		Študija NV15942	Študija NV15801	
	Pegasys 180 µg (n = 701) 48 tednov	Interferon alfa-2a 6 mio i.e. /3 mio i.e. in 3 mio i.e. (n = 478) 48 tednov	Pegasys 180 µg (n = 87) 48 tednov	Interferon alfa-2a 3 mio i.e. (n = 88) 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg (n = 436) 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg (n = 453) 48 tednov	Interferon alfa-2b 3 mio i.e. in ribavirin 1000/1200 mg (n = 444) 48 tednov
Odziv na koncu zdravljenja	55 – 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celokupen trajni odziv	28 – 39 %	11 – 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI za razliko: 11 % do 33 % p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,001

** 95 % CI za razliko: 3 % do 16 % p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,003

Virološki odzivi bolnikov, okuženih le s HCV, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so v odvisnosti od genotipa in virusnega bremena pred začetkom zdravljenja ter v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in hitrega virološkega odziva v 4. tednu, prikazani v preglednicah 14 in 15. Rezultati študije NV15942 predstavljajo osnovo za priporočila za zdravljenje v odvisnosti od genotipa, virusnega bremena pred začetkom zdravljenja in virološkega odziva v 4. tednu (glejte preglednice 1, 14 in 15).

Prisotnost ali odsotnost ciroze v splošnem na razlike med shemami zdravljenja ni imela vpliva, zato so priporočila za zdravljenje za genotipe 1, 2 ali 3 neodvisna od te osnovne značilnosti.

Preglednica 14: Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV15942				Študija NV15801	
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Interferon alfa-2b 3 mio i.e. in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
Genotip 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Nizko virusno breme	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Visoko virusno breme	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotip 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Nizko virusno breme	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Visoko virusno breme	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

* Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 48 tednov v primerjavi z zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg, 48 tednov: razmerje (95 % CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,020

* Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 48 tednov v primerjavi z zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 1000/1200 mg, 24 tednov: razmerje (95 % CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = 0,002.

Možnost zmanjšanja trajanja zdravljenja na 24 tednov pri bolnikih z genotipoma 1 in 4 so proučevali na osnovi trajnega virološkega odziva, ki so ga opazili pri bolnikih s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu v kliničnih preskušanjih NV15942 in ML17131 (glejte preglednico 15).

Preglednica 15: Trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu za genotipa 1 in 4 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV15942		Študija ML17131
	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
nizko virusno breme	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
visoko virusno breme	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotip 1, brez hitrega virološkega odziva	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
nizko virusno breme	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
visoko virusno breme	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotip 4, hiter virološki odziv	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotip 4, brez hitrega virološkega odziva	(3/6)	(4/6)	-

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 4 in nemerljiva koncentracija HCV RNA v tednu 24

Čeprav so podatki omejeni, kažejo na to, da je skrajšanje zdravljenja na 24 tednov lahko povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 16).

Preglednica 16: Ponovitev bolezni ob koncu zdravljenja za bolnike s hitrim virološkim odzivom

	Študija NV15942		Študija NV15801
	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 24 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
Genotip 1, hiter virološki odziv	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
nizko virusno breme	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
visoko virusno breme	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotip 4, hiter virološki odziv	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

V študiji NV17317 so proučevali možnost skrajšanja zdravljenja bolnikov, okuženih z genotipom 2 ali 3 na 16 tednov, glede na trajni virološki odziv, opažen pri bolnikih, ki so imeli hiter virološki odziv v 4. tednu zdravljenja (glejte preglednico 17).

V študiji NV17317 so bolniki, okuženi z virusnim genotipom 2 ali 3, prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 µg subkutano enkrat tedensko in ribavirin 800 mg. Randomizirani so bili v 24- ali 16-tedensko zdravljenje. Celokupno je bil trajni virološki odziv pri 16-tedenskem zdravljenju manjši (65 %) kot pri 24-tedenskem zdravljenju (76 %) ($p < 0,0001$).

V retrospektivni analizi podskupine bolnikov, ki so bili HCV RNA negativni do 4. tedna in so imeli pred začetkom zdravljenja nizko virusno breme, so preučili tudi trajni virološki odziv, dosežen s 16-tedenskim in 24-tedenskim zdravljenjem (glejte preglednico 17).

Preglednica 17: Celokupen trajni virološki odziv in trajni virološki odziv v povezavi s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu za genotipa 2 ali 3 po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih s CHC

	Študija NV17317			p-vrednost
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 16 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Razlika med zdravljenjema [95-% interval zaupanja]	
Genotip 2 ali 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
nizko virusno breme	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
visoko virusno breme	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v 4. tednu

Za zdaj še ni jasno, če večji odmerek ribavirina (npr. 1000/1200 mg na dan glede na telesno maso) povzroči višji delež trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg na dan, kadar je zdravljenje skrajšano na 16 tednov.

Podatki kažejo, da je skrajšanje zdravljenja na 16 tednov povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 18).

Preglednica 18: Ponovitev bolezni po končanem zdravljenju bolnikov z genotipom 2 ali 3 in hitrim virološkim odzivom

Študija NV17317				
	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 16 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 24 tednov	Razlika med zdravljenjema [95-% interval zaupanja]	p-vrednost
Genotip 2 ali 3, hiter virološki odziv	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p < 0,0001
nizko virusno breme	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p = 0,04
visoko virusno breme	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p = 0,0002

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

Hiter virološki odziv = nemerljiva koncentracija HCV RNA v 4. tednu

Večja učinkovitost zdravila Pegasys v primerjavi z interferonom alfa-2a se je pokazala tudi v smislu histološkega odziva, vključno pri bolnikih s cirozo in/ali sočasno okužbo s HIV in HCV.

Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

V študiji MV17150 so bolnike, ki se niso odzvali na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, randomizirali v štiri različna zdravljenja:

- zdravilo Pegasys 360 mikrogramov/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 mikrogramov/teden naslednjih 60 tednov,
- zdravilo Pegasys 360 mikrogramov/teden 12 tednov, čemur je sledilo 180 mikrogramov/teden naslednjih 36 tednov,
- zdravilo Pegasys 180 mikrogramov/teden 72 tednov,
- zdravilo Pegasys 180 mikrogramov/teden 48 tednov.

Vsi bolniki so v kombinaciji z zdravilom Pegasys prejeli ribavirin (1000 ali 1200 mg/dan). Po končanem zdravljenju so bolnike iz vseh skupin spremljali še 24 tednov.

Multipla regresija in skupna analiza skupin, s katerima so ocenjevali vpliv trajanja zdravljenja in uporabe indukcijskega odmerjanja, je jasno pokazala, da je 72-tedensko zdravljenje primarno gonilo za doseg trajnega virološkega odziva. Razlike v trajnem virološkem odzivu glede na trajanje zdravljenja, demografijo in najboljši odziv na prejšnje zdravljenje so prikazane v preglednici 19.

Preglednica 19: Virološki odziv v 12. tednu (VO) in trajni virološki odziv (TVO) pri bolnikih, ki so imeli virološki odziv v 12. tednu po zdravljenju s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina. Zdravili so bolnike, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom niso odzvali.

Študija MV17150			
	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 72 ali 48 tednov (n = 942) Bolniki z VO v 12. tednu ^a (n = 876)	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 72 tednov (n = 473) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu ^b (n = 100)	Pegasys 360/180 ali 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov (n = 469) TVO pri bolnikih z VO v 12. tednu ^b (n = 57)
Skupno	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nizko virusno breme	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Visoko virusno breme	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotip 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nizko virusno breme	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Visoko virusno breme	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotip 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nizko virusno breme	(2/5)	—	(1/2)
Visoko virusno breme	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Status ciroze			
Ciroza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brez ciroze	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najboljši odziv med prejšnjim zdravljenjem			
≥ 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brez podatka o prejšnjem najboljšem odzivu	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml, nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml.

^aZa bolnike, ki so dosegli virusno supresijo (nemerljiva koncentracija HCV RNA, < 50 i.e./ml) v 12. tednu, so smatrali, da imajo virološki odziv v 12. tednu. Bolniki, za katere ni bilo podatka o koncentraciji HCV RNA v 12. tednu, so bili izključeni iz analize.

^bBolnike, ki so dosegli virusno supresijo v 12. tednu, a podatkov o njihovi koncentraciji HCV RNA na koncu spremljanja ni bilo, so smatrali za neodzivne.

V študiji HALT-C so bolnike s CHC in napredovalo fibrozo ali cirozo, ki se niso odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z interferonom alfa ali pegiliranim interferonom alfa oziroma zdravljenje v kombinaciji z ribavirinom, zdravili z zdravilom Pegasys 180 mikrogramov/teden in ribavirinom 1000/1200 mg na dan. Bolniki, pri katerih je bila po 20 tednih zdravljenja koncentracija HCV RNA nemerljiva, so nadaljevali z zdravljenjem s kombinacijo zdravila Pegasys in ribavirina. Zdravljenje je skupaj potekalo 48 tednov, po njegovem zaključku pa so bolnike še 24 tednov spremljali. Verjetnost trajnega virološkega odziva je bila različna glede na prejšnjo shemo zdravljenja (glejte preglednico 20).

Preglednica 20: Trajni virološki odziv v študiji HALT-C glede na prejšnjo shemo zdravljenja pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Prejšnje zdravljenje	Pegasys 180 µg in ribavirin 1000/1200 mg 48 tednov
interferon	27 % (70/255)
pegiliran interferon	34 % (13/38)
interferon in ribavirin	13 % (90/692)
pegiliran interferon in ribavirin	11 % (7/61)

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Virološki odzivi bolnikov, zdravljenih le z zdravilom Pegasys, in bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, so v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja za bolnike, okužene s HCV in HIV, prikazani v preglednici 21.

Preglednica 21: Trajni virološki odziv v povezavi z genotipom in virusnim bremenom pred začetkom zdravljenja po kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom pri bolnikih, okuženih s HIV in HCV

Študija NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 mio i.e. in ribavirin 800 mg 48 tednov	Pegasys 180 µg in placebo 48 tednov	Pegasys 180 µg in ribavirin 800 mg 48 tednov
Vsi bolniki	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotip 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Nizko virusno breme	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Visoko virusno breme	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotip 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Nizko virusno breme	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Visoko virusno breme	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg v primerjavi z interferonom alfa-2a 3 mio i.e. & ribavirinom 800 mg: razmerje (95 % CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0001

*Zdravilo Pegasys 180 µg & ribavirin 800 mg v primerjavi z zdravilom Pegasys 180 µg: razmerje (95 % CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0001

*Interferon alfa-2a 3 mio i.e. & ribavirin 800 mg v primerjavi z zdravilom Pegasys 180 µg: razmerje (95 % CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), p-vrednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszlov test) = < 0,0084

Kasnejša študija (NV18209) pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV genotipom 1 ter HIV, je primerjala zdravljenje z zdravilom Pegasys 180 µg/teden v kombinaciji bodisi z 800 mg ribavirina bodisi s 1000 mg (bolniki < 75 kg)/1200 mg ribavirina (bolniki ≥ 75 kg) na dan, 48 tednov. Študija ni bila zasnovana za ugotavljanje učinkovitosti. Varnostna profila sta se v obeh skupinah z ribavirinom ujemala z znanim varnostnim profilom kombiniranega zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom in nista nakazovala relevantnih razlik, z izjemo rahlega povečanja pojava anemije v skupini z večjim odmerkom ribavirina.

Bolniki s HCV z normalnimi vrednostmi ALT

V študiji NR16071 so randomizirani bolniki s HCV, ki so imeli normalne vrednosti ALT, prejeli zdravilo Pegasys v odmerku 180 mikrogramov na teden in 800 miligramov ribavirina na dan 24 ali 48 tednov, ki jim je sledilo 24-tedensko obdobje sledenja brez zdravljenja ali 72 tednov brez zdravljenja. Trajni virološki odziv, o katerem so poročali v skupinah bolnikov te študije, je bil podoben kot v primerljivih skupinah bolnikov študije NV15942.

Kronični hepatitis B

Študijo YV25718 so izvedli pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let (51 % < 12 let) s CHB, ki so bili HBeAg pozitivni in so imeli ALT > ULN, a < 10 x ULN v dveh vzorcih krvi, odvzetih z ≥ 14 -dnevni presledkom v 6-mesečnem obdobju pred prejemom prvega odmerka študijskega zdravila. Bolnikov s cirozo v to študijo niso vključili. Skupno so randomizirali 151 bolnikov brez napredovale fibroze v razmerju 2:1 na skupino, ki je prejela zdravilo Pegasys (skupina A, n = 101), ali primerjalno skupino, ki ni prejela zdravljenja (skupina B, n = 50). Bolnike z napredovalo fibrozo so določili za zdravljenje z zdravilom Pegasys (skupina C, n = 10). Bolnike iz skupin A in C (n = 111) so zdravili z zdravilom Pegasys enkrat na teden 48 tednov glede na telesno površino, razdeljeno v kategorije, bolnike iz skupine B pa so opazovali 48 tednov (glavno obdobje opazovanja). Bolniki iz skupine B so imeli na izbiro, da po 48. tednu glavnega obdobja opazovanja preidejo na zdravljenje z zdravilom Pegasys. Vse bolnike so spremljali do 24 tednov po koncu zdravljenja (skupini A in C) ali po glavnem obdobju opazovanja (skupina B). Po obisku v 24. tednu spremljanja so bolnike iz skupin A, B in C vključili v dolgoročno obdobje spremljanja (s trajanjem 5 let po koncu zdravljenja). Deleži odzivov skupin A in B ob koncu 24-tedenskega spremljanja so predstavljeni v preglednici 22. Učinkovitost odziva na zdravljenje z zdravilom Pegasys v skupini C je bila skladna s tistim v skupini A. Pri pediatričnih bolnikih ni dokazane učinkovitosti za genotipe HBV, ki niso genotipi A-D.

Preglednica 22: Serološki, virološki in biokemijski odzivi pri pediatričnih bolnikih s CHB

	Skupina A (zdravljenje z zdravilom Pegasys) (n = 101)	Skupina B** nezdravljeni bolniki (n = 50)	Razmerje obetov (95-% CI)	p-vrednost
HBeAg serokonverzija	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 i.e./ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	< 0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 i.e./ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	< 0,0001 ²
ALT normalizacija	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	< 0,0001 ²
HBsAg serokonverzija	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Izguba HBsAg	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Podobno kot izid HBV DNA < 10⁵ kopij/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (i.e./ml) = HBV-DNA (kopije/ml)/5,26

** Bolnike, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Pegasys po glavnem obdobju opazovanja in pred 24. tedenom obdobja spremljanja, štejemo kot neodzivne.

¹ Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratificiran glede na genotip (A proti ne-A) in izhodiščno ALT (< 5 x ULN in ≥ 5 x ULN)

² Fisherjev natančni test

Delež odgovora HBeAg serokonverzije je bil nižji pri bolnikih s HBV genotipa D, pa tudi pri bolnikih brez zvišane vrednosti ali minimalno zvišano vrednostjo ALT v izhodišču (glejte preglednico 23).

Preglednica 23: Deleži HBeAg serokonverzije (%) glede na HBV genotip in izhodiščne vrednosti ALT

	Skupina A (zdravljenje z zdravilom Pegasys) (n = 101)	Skupina B** nezdravljeni bolniki (n = 50)	Razmerje obov (95-% CI)
HBV genotipa A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	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)
drugi	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT <1 x ULN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>=1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>=1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>=2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xULN - <10 x ULN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10 x ULN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* V podskupini bolnikov z genotipom D je bil delež z izhodiščno ALT < 1.5x ULN (13/31) večji kot pri drugih skupinah genotipov (16/70).

** Bolnike, ki so prešli na zdravljenje z zdravilom Pegasys v obdobju po opazovanju and pred 24-tedenskim obdobjem spremljanja, štejemo kot neodzivne.

Eksploratorne analize, ki temeljijo na omejenih podatkih, kažejo, da so pediatrični bolniki z večjim znižanjem HBV-DNA v 12. tednu zdravljenja bolj verjetno dosegli serokonverzijo HBeAg po 24 tednih nadaljnjega spremljanja (preglednica 24).

Preglednica 24: Deleži serokonverzije HBeAg (%) glede na znižanje HBV-DNA od izhodišča do 12. tedna zdravljenja z zdravilom Pegasys pri pediatričnih bolnikih

	Deleži serokonverzije HBeAg	Glede na znižanje HBV-DNA (i.e./ml) od izhodišča do 12. tedna		
		Znižanje < 1 log ₁₀	Znižanje 1 - <2 log ₁₀	Znižanje do ≥2 log ₁₀
Vsi genotipi (n = 101)				
Odzivni bolniki	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotip A (n = 9)				
Odzivni bolniki	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotip B (n = 21)				
Odzivni bolniki	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotip C (n = 34)				
Odzivni bolniki	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotip D (n = 31)				
Odzivni bolniki	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Kronični hepatitis C

V raziskovalčevi študiji CHIPS (Chronic Hepatitis C International Pediatric Study) so 65 otrok in mladostnikov (starih 6 do 18 let) s kronično okužbo s HCV zdravili z zdravilom Pegasys 100 mikrogramov/m² subkutano enkrat na teden in ribavirinom 15 mg/kg/dan 24 tednov (genotipa 2 in 3) ali 48 tednov (drugi genotipi). Preliminarni in omejeni podatki o varnosti niso pokazali očitne razlike glede na znan varnostni profil te kombinacije pri odraslih s kronično okužbo s HCV, pomembno pa je, da niso poročali o potencialnem vplivu na rast. Izsledki o učinkovitosti so podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

V študiji NV17424 (PEDS-C) so predhodno nezdravljeni pediatrični bolniki, stari od 5 do 17 let, (55 % < 12 let) s kompenziranim CHC in merljivo koncentracijo HCV RNA, bili zdravljeni z zdravilom Pegasys 180 µg/1,73 m² telesne površine (TP) enkrat tedensko, 48 tednov in ribavirinom 15 mg/kg/dan ali brez njega. Vse bolnike so spremljali 24 tednov po končanem zdravljenju. Skupno 55 bolnikov je prejelo začetno kombinacijo zdravljenja z zdravilom Pegasys in ribavirinom, od tega je bilo 51 % žensk, 82 % belcev in 82 % okuženih s HCV genotipa 1. Podatki učinkovitosti študije za te bolnike so povzeti v preglednici 25.

Preglednica 25: Trajni virološki odziv v študiji NV17424

	Zdravilo Pegasys 180 µg x TP/1,73 m ² + ribavirin 15 mg/kg (n = 55)*
Vsi HCV genotipi**	29 (53 %)
HCV genotipa 1	21/45 (47 %)
HCV genotipa 2 in 3	8/10 (80 %)

*Rezultati glede na nemerljive koncentracije HCV-RNA, opredeljene kot koncentracije HCV RNA manjše od 50 i.e./ml, 24 tednov po zdravljenju, z uporabo testa AMPLICOR HCV v2.

**Program zdravljenja je trajal 48 tednov, ne glede na genotip

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratni subkutani injekciji 180 mikrogramov zdravila Pegasys pri zdravih prostovoljcih so serumske koncentracije peginterferona alfa-2a lahko merili v 3 do 6 urah. V 24 urah dosežemo 80 % največje plazemske koncentracije. Po absorpciji zdravilo Pegasys doseže največje koncentracije v serumu v 72 do 96 urah po odmerku. Absolutna biološka uporabnost zdravila Pegasys je 84 % in je podobna kot pri interferonu alfa-2a.

Porazdelitev

Peginterferon alfa-2a najdemo večinoma v krvnem obtoku in ekstracelularni tekočini, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) je od 6 do 14 litrov pri ljudeh po intravenskem dajanju. Raziskave masnega ravnovesja, porazdelitve po tkivih in raziskave avtoradioluminografije celega telesa pri podganah so pokazale, da se peginterferon alfa-2a porazdeljuje v jetra, ledvice in kostni mozeg poleg tega, da je visoko koncentriran v krvi.

Biotransformacija

Presnova zdravila Pegasys še ni povsem jasna. Raziskave, ki so jih opravili na podganah, nakazujejo, da so ledvice glavni organ za izločanje radioaktivno označene snovi.

Izločanje

Pri ljudeh je sistemski očistek peginterferona alfa-2a približno 100-krat nižji od očistka naravnega interferona alfa-2a. Po intravenskem dajanju je končna razpolovna doba peginterferona alfa-2a pri zdravih ljudeh približno 60 do 80 ur v primerjavi s 3 do 4 urami pri standardnem interferonu. Končna razpolovna doba po subkutanem dajanju je pri bolnikih daljša, s srednjo vrednostjo 160 ur (84 do 353 ur). Končna razpolovna doba lahko kaže na fazo izločanja učinkovine in zapoznelo absorpcijo zdravila Pegasys.

Linearnost/nelinearnost

Povečanje izpostavljenosti zdravila Pegasys v odvisnosti od odmerka so opazili tako pri zdravih ljudeh kot tudi pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C po odmerjanju enkrat na teden.

Pri bolnikih s CHB ali CHC prihaja po 6 do 8 tednih zdravljenja do 2- do 3-kratne kumulacije serumskih koncentracij peginterferona alfa-2a po odmerjanju enkrat na teden v primerjavi z vrednostmi enkratnega odmerka. Po 8 tednih zdravljenja enkrat na teden do kumulacije ne prihaja več. Po 48 tednih zdravljenja je razmerje med $C_{\infty\max}$ in $C_{\infty\min}$ približno 1,5 do 2. Koncentracije peginterferona alfa-2a v serumu so bile nespremenjene en teden (168 ur).

Bolniki z ledvično okvaro

V kliničnem preskušanju so ovrednotili 50 bolnikov s CHC, ki so imeli zmerno (kreatininski očistek 30 do 50 ml/min), hudo (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) ledvično okvaro ali končno ledvično odpoved, pri kateri je potrebna kronična hemodializa. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki so prejeli zdravilo Pegasys 180 µg enkrat na teden, so v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem opazili podobne izpostavljenosti peginterferonu alfa-2a v plazmi. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki so prejeli zdravilo Pegasys 180 µg enkrat na teden, so opazili za 60 % večjo izpostavljenost peginterferonu alfa-2a kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, zato se pri bolnikih s hudo ledvično okvaro priporoča zmanjšan odmerek zdravila Pegasys 135 µg enkrat na teden. Pri 13 bolnikih s končno ledvično odpovedjo, pri kateri je potrebna kronična hemodializa, je bila pri dajanju zdravila Pegasys 135 µg enkrat na teden izpostavljenost peginterferonu alfa-2a 34 % manjša kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Vendar pa so številne neodvisne študije pokazale, da je odmerek 135 µg za bolnike s končno ledvično odpovedjo varen, učinkovit in dobro prenosljiv.

Spol

Farmakokinetika zdravila Pegasys je bila po enkratni podkožni injekciji med zdravimi moškimi in ženskami primerljiva.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko zdravila Pegasys so ovrednotili z uporabo populacijske farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih s CHB (YV25718) in pri pediatričnih bolnikih s CHC (NR16141). V obeh študijah sta bila navidezni očistek in navidezni volumen porazdelitve zdravila Pegasys linearno povezana z velikostjo telesa, tj. telesno površino (NR16141) ali telesno maso (YV25718).

Iz študije YV25718 je skupno 31 pediatričnih bolnikov s CHB, starih od 3 do 17 let, sodelovalo v farmakokinetični podštudiji in prejelo zdravilo Pegasys z režimom odmerjanja glede na telesno površino. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila povprečna izpostavljenost (AUC) med intervali odmerjanja za vsako skupino telesne površine primerljiva s tisto pri odraslih, ki so prejeli 180-µg odmerek zdravila.

Iz študije NR16141 je 14 otrok, starih od 2 do 8 let, s kroničnim hepatitisom C prejelo zdravilo Pegasys z odmerkom: 180 µg/1,73 m² x telesna površina (TP) otroka. Farmakokinetični model, ki so ga razvili iz te študije, kaže linerani vpliv telesne površine na navidezni očistek zdravila v starostnem območju, ki so ga preučevali. Nižja kot je telesna površina otroka, nižji je očistek zdravila in tako je večja izpostavljenost zdravilu. Predvideva se, da naj bi bila povprečna izpostavljenost (AUC) med intervali odmerjanja od 25 % do 70 % višja od tiste, ki so jo opazili pri odraslih, ki so prejeli stalen odmerek 180 µg.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 62 let, je bila po enkratni podkožni injekciji 180 mikrogramov zdravila Pegasys v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci absorpcija zakasnjena, vendar pa ne zmanjšana. Pri bolnikih, starejših od 62 let, je bil t_{\max} 115 ur, pri mlajših pa 82 ur. AUC je bila pri mlajših malo večja (1663 proti 1295 ng·h/ml), največje koncentracije pa so bile podobne kot pri bolnikih, starejših od 62 let (9,1 pri mlajših in 10,3 ng/ml pri starejših). Glede na izpostavljenost, farmakodinamični odziv in prenašanje pri starejših bolnikih ni potreben manjši odmerek zdravila Pegasys (glejte poglavje 4.2).

Motnje jetrnega delovanja

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s hepatitisom B ali C je bila farmakokinetika zdravila Pegasys podobna. Primerljivo izpostavljenost in farmakokinetične profile so opazili pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh stopnja A) in pri bolnikih brez ciroze.

Mesto injiciranja

Podkožno dajanje zdravila Pegasys moramo omejiti na predel trebuha in stegen, kjer je bil obseg absorpcije na podlagi AUC 20 do 30 % višji. Izpostavljenost zdravilu Pegasys je bila v raziskavah, kjer so zdravilo Pegasys dajali v roko v primerjavi z dajanjem v trebuh in stegna, nižja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije toksičnosti, ki so jih opravili z zdravilom Pegasys, so bile omejene zaradi specifičnosti interferonov pri posameznih vrstah. Študije akutne in kronične toksičnosti so opravili pri opicah vrste cynomolgus. Rezultati, ki so jih opazili pri živalih, ki so prejemale peginterferon, so bili po naravi podobni rezultatom, ki so jih opazili pri interferonu alfa-2a.

Študije reproduktivne toksičnosti z zdravilom Pegasys niso izvajali. Kot pri drugih interferonih alfa so pri samicah opic pri jemanju peginterferona alfa-2a opazili podaljšanje menstrualnega cikla. Zdravljenje z interferonom alfa-2a je pri opicah rhesus povzročilo statistično značilno povečanje splavov. Čeprav pri mladičih, ki so se skotili v normalnem času, niso opazili teratogenih učinkov, pri ljudeh neželenih učinkov ne moremo izključiti.

Zdravilo Pegasys in ribavirin

Ko so zdravilo Pegasys uporabili v kombinaciji z ribavirinom, zdravilo Pegasys pri opicah ni povzročilo nobenih dodatnih neželenih učinkov, ki jih prej ne bi videli pri posameznih učinkovinah. Glavni neželeni učinek, ki je bil povezan z zdravljenjem, je bila reverzibilna blaga do srednje huda anemija, ki pa je bila hujša kot v primeru vsake posamezne učinkovine.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
polisorbat 80
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
3 leta

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
4 leta

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (silikonsko steklo tipa I) z zamaškom in batom ter pokrovom na vrhu (iz butilirane gume, prevlečene z laminatom in fluorescinom na strani, ki je obrnjena proti zdravilu), injekcijska igla.

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Na injekcijski brizgi so oznake za odmerke 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg in 10 mcg. Na voljo je pakiranje z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Na injekcijski brizgi so oznake za odmerke 135 mcg, 90 mcg in 45 mcg. Na voljo je pakiranje z 1 ali 4 in skupno pakiranje z 12 (2 pakiranj po 6) napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Na injekcijski brizgi so oznake za odmerke 180 mcg, 135 mcg in 90 mcg. Na voljo je pakiranje z 1 ali 4 in skupno pakiranje z 12 (2 pakiranj po 6) napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Raztopina za injiciranje je za enkratno uporabo. Pred dajanjem je treba vizualno preveriti prisotnost delcev in morebitno spremembo barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junij 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 21. junij 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI),
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 1 x 180 µg VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 1 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbát 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala
180 mikrogramov/1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 4 x 180 µg VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 1 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
4 viale
180 mikrogramov/1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA 180 µg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pegasys 180 µg injekcija
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

180 µg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA– 1 x 90 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 90 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
90 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/017

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 90 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

90 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pegasys 90 µg injekcija
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

90 µg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA– 1 x 135 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 135 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
135 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 135 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 4 x 135 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 135 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
4 napolnjene injekcijske brizge + 4 injekcijske igle
135 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 135 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 6 x 135 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (BREZ MODREGA OKENCA) - skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 135 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
6 napolnjenih injekcijskih brizg + 6 injekcijskih igel
135 mikrogramov/0,5 ml
Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 135 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 12 x 135 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (Z MODRIM OKENCEM) – skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 135 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Skupno pakiranje: 12 (2 pakiranj po 6) napolnjenih injekcijskih brizg + 12 injekcijskih igel
135 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 135 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

135 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pegasys 135 µg injekcija
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

135 µg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – 1 x 180 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbát 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
180 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA– 4 x 180 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbata 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
4 napolnjene injekcijske brizge + 4 injekcijske igle
180 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA– 6 x 180 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (BREZ MODREGA OKENCA) - skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
6 napolnjenih injekcijskih brizg + 6 injekcijskih igel
180 mikrogramov/0,5 ml
Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA– 12 x 180 µg NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (Z MODRIM OKENCEM) – skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol (glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije), natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Skupno pakiranje: 12 (2 pakirani po 6) napolnjenih injekcijskih brizg + 12 injekcijskih igel
180 mikrogramov/0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/221/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

pegasys 180 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

180 µg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pegasys 180 µg injekcija
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

180 µg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje peginterferon alfa-2a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pegasys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pegasys
3. Kako uporabljati zdravilo Pegasys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pegasys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pegasys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pegasys vsebuje učinkovino peginterferon alfa-2a, ki je interferon z dolgotrajnim delovanjem. Interferon je beljakovina, ki spremeni imunski odgovor organizma, tako da se telo lahko brani pred okužbami in težkimi boleznimi.

Zdravilo Pegasys uporabljamo za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali kroničnega hepatitisa C pri odraslih. Prav tako se uporablja za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri otrocih in mladostnikih, starih 3 leta in več, ali kroničnega hepatitisa C pri otrocih in mladostnikih, starih 5 let in več, ki predhodno še niso bili zdravljeni. Kronični hepatitis C in B sta virusni okužbi jeter.

Kronični hepatitis B: zdravilo Pegasys se običajno uporablja samostojno.

Kronični hepatitis C: zdravilo Pegasys uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C.

Glejte tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pegasys

Ne uporabljajte zdravila Pegasys, če

- ste alergični na peginterferon alfa-2a, kateri koli drugi interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- ste kdaj imeli srčni infarkt ali ste bili hospitalizirani zaradi hude bolečine v prsnem košu v zadnjih šestih mesecih,
- imate bolezen avtoimunski hepatitis,
- imate napredovano jetrno bolezen in vaša jetra ne delujejo pravilno (npr. če je vaša koža postala rumena),
- je bolnik otrok, mlajši od treh let,
- je bolnik otrok, ki se je kadar koli nahajal v hudem psihičnem stanju, kot je huda depresija ali misli o samomoru,
- če ste okuženi z virusom hepatitisa C in virusom humane imunske pomanjkljivosti, vaša jetra pa ne delujejo pravilno (npr. če je vaša koža postala rumena),

- se zdravite s telbivudinom, zdravilom za okužbo z virusom hepatitisa B (glejte “Druga zdravila in zdravilo Pegasys”).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pegasys se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli hude živčne ali duševne motnje,
- če ste kdaj imeli depresijo (npr. občutek žalosti, potrnosti itd.) ali simptome, povezane z depresijo,
- če ste odrasli in imate ali ste imeli v anamnezi zlorabo psihoaktivnih substanc (alkohol ali droge),
- če imate psorizao, ki se lahko med zdravljenjem z zdravilom Pegasys poslabša,
- če imate težave z jetri in vzrok ni hepatitis B ali C,
- če imate sladkorno bolezen ali visok krvni tlak, da vas bo zdravnik morda napotil na pregled oči,
- če so vam kdaj povedali, da imate sindrom VKH,
- če imate bolezen ščitnice, ki ni popolnoma nadzorovana z zdravili,
- če ste kdaj imeli anemijo,
- če ste kdaj imeli ali imate načrtovano transplantacijo organa (jeter ali ledvic),
- če ste okuženi z virusom HIV in se zdravite z zdravili, ki se uporabljajo pri zdravljenju okužbe s HIV,
- če ste prejšnje zdravljenje hepatitisa C prekinili zaradi anemije ali nizkega števila krvnih celic.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Pegasys se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se pojavijo simptomi, povezani z depresijo (kot npr. občutek žalosti, potrnosti itd.) (glejte poglavje 4),
- če opazite spremembo vida,
- če se pri vas razvijejo simptomi, povezani s prehladom ali drugo okužbo dihal (kot so kašelj, zvišana telesna temperatura ali težave z dihanjem),
- če mislite, da ste dobili okužbo (kot je pljučnica). Med jemanjem zdravila Pegasys imate lahko začasno večje tveganje za razvoj okužbe,
- če opazite znake krvavitve ali nenavadne modrice, takoj obvestite svojega zdravnika,
- če med prejetjem tega zdravila opazite znake hude alergijske reakcije (kot so težave z dihanjem, hropenje ali izpuščaji), takoj poiščite zdravniško pomoč,
- če se pri vas pojavi Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom ali imate kombinacijo težav, ki vključujejo trd vrat, glavobol, razbarvanje kože ali las, težave z očmi (kot je moten vid) in/ali motnje sluha (kot je zvonjenje v ušesih).

Med zdravljenjem vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal spremembe belih krvnih celic (celice, ki se borijo proti infekcijam), rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), krvnih ploščic (celice za strjevanje krvi), delovanje jeter, spremembe ravni glukoze (sladkorja v krvi) ali drugih laboratorijskih vrednosti.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pegasys skupaj z ribavirinom, so poročali o boleznih zob in dlesni, ki lahko vodijo do izgube zob. Dodatno imajo lahko suha usta pri dolgotrajnem kombiniranem jemanju zdravila Pegasys in ribavirina škodljiv vpliv na zobe in membrane ust. Zobe si morate temeljito umiti dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi tudi bruhanje. Če se to zgodi tudi vam, si takoj zatem temeljito izperite usta.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Pegasys je omejena na otroke in mladostnike s kroničnim hepatitisom C, stare 5 let ali več, in na otroke in mladostnike s kroničnim hepatitisom B, stare 3 leta ali več. Zdravila Pegasys ne smemo dajati otrokom, mlajšim od 3 let, ker vsebuje benzilalkohol in lahko pri teh otrocih povzroči toksične reakcije in alergije.

- Če ima vaš otrok psihične motnje ali jih je kadar koli imel, se posvetujte z zdravnikom, ki bo spremljal vašega otroka glede pojava znakov ali simptomov depresije (glejte poglavje 4).
- Ob prejetju zdravila Pegasys sta lahko rast in razvoj vašega otroka upočasnjena (glejte poglavje 4).

Druga zdravila in zdravilo Pegasys

Če jemljete telbivudin, ne uporabljajte zdravila Pegasys (glejte "Ne uporabljajte zdravila Pegasys, če"), ker kombinacija teh zdravil poveča tveganje za nastanek periferne nevropatije (otopelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah, nogah ali obojih). Zato je kombinacija zdravila Pegasys in telbivudina kontraindicirana. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če se zdravite s telbivudinom.

Če jemljete zdravila proti astmi, to povejte svojemu zdravniku, ker bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere zdravila proti astmi.

Bolniki, okuženi z virusom HIV: obvestite svojega zdravnika, da jemljete zdravila proti virusu HIV. Laktacidoza in poslabšanje delovanja jeter sta neželena učinka, ki sta povezana z visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART– »Highly Active Anti-Retroviral Therapy«) in zdravljenjem HIV. Če prejimate HAART, lahko sočasno jemanje zdravila Pegasys in ribavirina poveča tveganje za nastanek laktacidoze ali odpovedi jeter. Zdravnik bo spremljal vaše znake in simptome teh stanj. Pri bolnikih, ki jemljejo zidovudin skupaj z ribavirinom in interferoni alfa, obstaja povečano tveganje za nastanek anemije. Pri bolnikih, ki prejemajo azatioprin v kombinaciji z ribavirinom in peginterferonom, obstaja povečano tveganje za nastanek hudih krvnih bolezni. Prosimo, preberite tudi navodilo za uporabo za ribavirin.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Pri uporabi zdravila Pegasys v kombinaciji z ribavirinom morata biti oba, moški in ženska, izredno previdna zaradi možnosti zanositve pri spolnih odnosih, ker je lahko ribavirin zelo škodljiv za nerojenega otroka.

- Če ste **ženska** v rodni dobi in jemljete zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, mora biti vaš test nosečnosti pred začetkom zdravljenja, vsak mesec med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju negativen. Med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.
- Če ste **moški** in jemljete zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, ne smete imeti spolnega odnosa z nosečnico, razen če uporabite kondom. To bo zmanjšalo možnost, da ribavirin ostane v ženskem telesu. Če vaša partnerka ni noseča, vendar je v rodni dobi, mora vsak mesec v času zdravljenja in 7 mesecev po končanem zdravljenju opraviti test nosečnosti. Med zdravljenjem in 7 mesecev po končanem zdravljenju morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Ni znano, ali je zdravilo pri ljudeh prisotno v materinem mleku, zato v času jemanja zdravila Pegasys otroka ne smete dojiti. Pri kombiniranem zdravljenju z ribavirinom bodite pozorni na ustrezno besedilo v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo ribavirin.

Glejte tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil in strojev, če se med jemanjem zdravila Pegasys počutite omotični, utrujeni ali zmedeni.

Benzilalkohol

Zdravilo Pegasys vsebuje 10 mg benzilalkohola na vialo, kar ustreza 10 mg/ml.

Benzilalkohol lahko povzroči toksične reakcije in alergijske reakcije.

Benzilalkohol je pri mlajših otrocih povezan s tveganjem za hude neželene učinke, vključno z dihalnimi težavami (imenovanimi "sindrom lovljenja sape"). Zdravila Pegasys ne smemo dajati nedonošenčkom, novorojenčkom ali otrokom do 3. leta starosti.

Če ste noseči ali dojite ali če imate bolezen jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Benzilalkohol v velikih količinah se namreč lahko kopiči v telesu in povzroči neželene učinke (imenovane "metabolična acidoza").

Natrij

Zdravilo Pegasys vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Pegasys

Pri uporabi tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje zdravila Pegasys

Vaš zdravnik je določil natančen odmerek zdravila Pegasys. Povedal vam bo, kako pogosto ga morate uporabljati. Če bo potrebno, bo zdravnik odmerek med zdravljenjem spremenil. Priporočenega odmerka ne smete prekoračiti.

Zdravilo Pegasys boste jemali samostojno le v primeru, da ribavirina iz katerega koli razloga ne smete jemati.

Zdravilo Pegasys kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z ribavirinom običajno dajemo v odmerku 180 mikrogramov enkrat na teden.

Kombinirano zdravljenje lahko traja od 4 do 18 mesecev, odvisno od tipa virusa, s katerim ste okuženi, odziva na zdravljenje in od tega, če ste se zdravili že prej. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom in upoštevajte priporočeno trajanje zdravljenja.

Injekcijo zdravila Pegasys običajno damo pred spanjem.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Vaš zdravnik je za vašega otroka določil natančen odmerek zdravila Pegasys. Povedal vam bo, kako pogosto ga mora prejeti. Običajni odmerek zdravila Pegasys je osnovan na podlagi telesne mase in višine vašega otroka. Če bo potrebno, bo zdravnik odmerek med zdravljenjem spremenil. Pri otrocih in mladostnikih je priporočljiva uporaba zdravila Pegasys v obliki napolnjenih injekcijskih brizg, saj omogočajo prilagoditev odmerka. Priporočenega odmerka se ne sme prekoračiti.

Kombinirano zdravljenje pri otrocih s kroničnim hepatitisom C traja od 6 do 12 mesecev, odvisno od tipa virusa, s katerim je okužen vaš otrok, in njihovega odziva na zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Pegasys pri kroničnem hepatitisu B traja 48 tednov. Prosimo, preverite z vašim zdravnikom in sledite priporočenemu trajanju zdravljenja. Zdravilo Pegasys ponavadi injiciramo v času, preden gredo spat.

Zdravilo Pegasys dajemo subkutano (pod kožo). To pomeni, da zdravilo Pegasys injiciramo s kratko iglo v maščobno tkivo pod kožo v predelu trebuha ali stegna. Če si boste zdravilo injicirali sami, vas bodo poučili o pravilnem postopku. Podrobna navodila dajanja zdravila so na koncu tega navodila (glejte "Kako injicirate zdravilo Pegasys").

Zdravilo Pegasys uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih in tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila Pegasys premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom pri kroničnem hepatitisu C

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom upoštevajte odmerjanje, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Kombinirano zdravljenje z drugimi zdravili pri kroničnem hepatitisu C

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys, prosimo, upoštevajte odmerjanje, ki vam ga je predpisal zdravnik, in glejte tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pegasys, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pegasys

Če ste pozabili vzeti odmerek 1 ali 2 dni po predvidenem času, si priporočeni odmerek injicirajte takoj, ko je mogoče. Naslednjo injekcijo si injicirajte kot predvideno.

Če ste pozabili vzeti odmerek 3 do 5 dni po predvidenem času, si priporočeni odmerek injicirajte takoj, ko je mogoče. Naslednje odmerke vzemite v 5-dnevnih intervalih, dokler se ne vrnete na vaš določeni dan v tednu.

Primer: vaš običajni dan injiciranja injekcije zdravila Pegasys je ponedeljek. V petek se spomnite, da ste si v ponedeljek pozabili dati svojo injekcijo (4 dni pozneje). V petek si takoj injicirajte priporočeni odmerek, naslednji odmerek pa si injicirajte v sredo (5 dni po petkovem odmerku). Vaš naslednji odmerek bo v ponedeljek, 5 dni po sredini injekciji. Zdaj ste se vrnili na svoj predvideni dan za odmerjanje. Z odmerjanjem nadaljujete vsak ponedeljek.

Če ste pozabili vzeti odmerek 6 dni po predvidenem času, počakajte in vzemite odmerek naslednji predvideni dan za odmerjanje.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete pomoč pri določanju dneva naslednjega odmerka.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri bolniki so po jemanju zdravila Pegasys, samega ali v kombinaciji z ribavirinom, postali depresivni, v nekaterih primerih pa so imeli samomorilske misli ali so se vedli agresivno (včasih proti drugim osebam, npr. razmišljanje o umoru). Nekaj bolnikov je dejansko storilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni, imate samomorilske misli ali opažate spremembe v svojem vedenju, takoj poiščite zdravniško pomoč. Mogoče boste želeli prositi člana vaše družine ali prijatelja, da bi bila skupaj pozorna na znake depresije ali spremembe vašega vedenja.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Nekateri otroci in mladostniki, ki so prejeli zdravilo Pegasys za zdravljenje kroničnega hepatitisa B 48 tednov, niso zrastle oziroma pridobili toliko telesne mase, kot je pričakovano za njihovo starost. Ni še znano, ali bodo po zaključku zdravljenja dosegli svojo pričakovano višino in maso.

V času zdravljenja z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, ki je trajalo do enega leta, nekateri otroci in mladostniki s kroničnim hepatitisom C niso zrastle oziroma pridobili toliko telesne mase kot pričakovano. Čeprav je večina otrok dosegla njihovo pričakovano višino v dveh letih po zaključku zdravljenja, večina preostalih otrok pa v šestih letih po zaključku zdravljenja, ostaja možnost, da zdravilo Pegasys vpliva na končno višino v odrasli dobi.

Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika: huda bolečina v prsih, trdovraten kašelj, nepravilen srčni utrip, težave z dihanjem, zmedenost, depresija, huda bolečina v želodcu, kri v blatu (ali črno, katranasto blato), huda krvavitev iz nosu, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, težave z vidom. Ti neželeni učinki so lahko resni in boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

Presnovne motnje: izguba apetita.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: depresija (občutek potrtosti, slab občutek o sebi ali občutek brezupa), tesnoba, nespečnost, glavobol, težave s koncentracijo in omotica.

Bolezni dihal: kašelj, zasoplost.

Bolezni prebavil: driska, slabost, bolečina v trebuhu.

Bolezni kože: izguba las in reakcije na koži (vključno s srbenjem, vnetjem kože in suho kožo).

Bolezni mišično-skeletnega sistema: bolečina v sklepih in mišicah.

Splošne težave: zvišana telesna temperatura, slabotnost, utrujenost, tresenje, mrazenje, bolečina, vnetje na mestu injiciranja in razdražljivost (da se hitro razburite).

Pogosti neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

Okužbe: glivične, virusne in bakterijske okužbe, okužba zgornjih dihal, bronhitis, glivična okužba v ustih in herpes (pogosta ponavljajoča se virusna okužba, ki prizadane ustnice in usta).

Bolezni krvi: zmanjšanje koncentracije trombocitov (kar vpliva na sposobnost strjevanja krvi), anemija (majhno število rdečih krvnih celic) in povečane limfne žleze.

Bolezni endokrinega sistema: preveč aktivna in premalo aktivna žleza ščitnica.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: spremembe razpoloženja/občutkov, agresivnost, živčnost, zmanjšano spolno poželenje, slab spomin, omedlevica, zmanjšana mišična moč, migrena, otopelost, mravljinca, pekoč občutek, tremor, spremembe občutka okusa, nočne more, zaspanost.

Očesne bolezni: zamegljen vid, bolečina v očesu, vnetje očesa in suhe oči.

Ušesne bolezni: bolečina v ušesu.

Srčne in žilne bolezni: hitro bitje srca, močno utripanje srca, otekanje udov, rdečica.

Bolezni dihal: zasoplost pri telesni aktivnosti, krvavitev iz nosu, vnetje nosu in grla, okužbe nosu in sinusov (v kosteh obraza in glave so našli prostore, napolnjene z zrakom), izcedek iz nosu, vnetje grla.

Bolezni prebavil: bruhanje, slaba prebava, težave s požiranjem, razjede v ustih, krvavitev iz dlesni, vnetje jezika in ust, napenjanje (prevelika količina zraka ali plinov), suha usta in izguba telesne mase.

Bolezni kože: kožni izpuščaji, povečano znojenje, psoriaza, koprivnica, ekcem, občutljivost na sončno svetlobo, nočno znojenje.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: bolečina v hrbtu, vnetje sklepov, mišična oslabeledost, bolečina v kosteh, bolečina v vratu, bolečina v mišicah, mišični krči.

Motnje reprodukcije: impotenca (nesposobnost vzdrževanja erekcije).

Splošne težave: bolečina v prsih, bolezen, podobna gripi, občutek slabosti (neugodno počutje), zaspanost, vročinski valovi, žeja.

Občasni neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

Okužbe: okužba pljuč, okužbe kože.

Benigne in maligne novotvorbe: jetrni tumor.

Bolezni imunskega sistema: sarkoidoza (področja vnetega kožnega tkiva po celem telesu), vnetje ščitnice.

Bolezni endokrinega sistema: diabetes (visok krvni sladkor).

Presnovne motnje: dehidracija.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: misli o samomoru, halucinacije, periferna nevropatija (bolezen živcev, ki prizadane ude).

Očesne bolezni: krvavitev v mrežnici (zadnji del očesa).

Ušesne bolezni: izguba sluha.

Srčne in žilne bolezni: visok krvni tlak.

Bolezni dihal: sopenje.

Bolezni prebavil: krvavitev v prebavilih.

Bolezni jeter: slabo delovanje jeter.

Redki neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) so:

Okužbe: okužbe srca, okužba zunanjega ušesa.

Bolezni krvi: hudo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov.

Bolezni imunskega sistema: huda alergična reakcija, sistemski eritematozni lupus (bolezen, pri kateri telo napade svoje lastne celice), revmatoidni artritis (avtoimunska bolezen).

Bolezni endokrinega sistema: diabetična ketoacidoza, zaplet nenadzorovane sladkorne bolezni.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: samomor, psihotične motnje (hude težave z osebnostjo in poslabšanje normalnega socialnega obnašanja), koma (globoka podaljšana nezavest), krči, paraliza obraza (oslabela obrazna mišica).

Očesne bolezni: vnetje in otekanje vidnega živca, vnetje mrežnice, razjede na roženici.

Srčne in žilne bolezni: srčni napad, srčna odpoved, bolečina v srcu, hiter srčni ritem, motnje ritma in vnetje poprsnice ter srčne mišice, krvavitev v možganih in vnetje žil.

Bolezni dihal: intersticijska pljučnica (vnetje pljuč, vključno s smrtnim izidom), krvni strdki v pljučih.

Bolezni prebavil: razjeda na želodcu, vnetje trebušne slinavke.

Bolezni jeter: jetrna odpoved, vnetje žolčevoda, zamaščenost jeter.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: vnetje mišic.

Bolezni sečil: ledvična odpoved.

Poškodbe ali zastrupitve: preveliko odmerjanje učinkovine.

Zelo redki neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) so:

Bolezni krvi: aplastična anemija (kostni mozeg ni sposoben tvoriti rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov).

Bolezni imunskega sistema: idiopatična (ali trombotična) trombocitopenična purpura (povečano nastajanje modric, krvavitev, zmanjšano število trombocitov, anemija in ekstremna šibkost).

Očesne bolezni: izguba vida.

Bolezni kože: toksična epidermalna nekroliza/Stevens-Johnsonov sindrom/multiformni eritem (spekter kožnih izpuščajev z različno stopnjo resnosti, vključno s smrtjo, ki je lahko povezan z mehurji v ustih, nosu, očeh in drugih mukoznih membranah ter ločitvijo pokožnice od podlage na prizadetih mestih), angioedem (otekanje kože in sluznic).

Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana:

Bolezni krvi: čista aplazija rdečih krvnih celic (huda oblika anemije, pri kateri je nastajanje rdečih krvnih celic zmanjšano ali ustavljeno); kaže se lahko kot huda utrujenost s pomanjkanjem energije.

Bolezni imunskega sistema: bolezen Vogt Koyanagi Harada – redka bolezen, za katero je značilna izguba vida, sluha in pigmentacije kože; zavrnitev jetrnega in ledvičnega presadka.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: manija (epizode pretiranega izboljšanja razpoloženja) in bipolarni motnje (epizode pretiranega izboljšanja razpoloženja, ki se izmenjujejo z žalostjo in brezupnostjo); misli o ogrožanju tujih življenj, kap.

Očesne bolezni: redka oblika odstopa mrežnice, pri kateri je v mrežnici prisotna tekočina.

Srčne in žilne bolezni: periferna ishemija (nezadostna preskrba okončin s krvjo).

Bolezni prebavil: ishemični kolitis (nezadostna prekrvavitev črevesa), spremembe v barvi jezika.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: huda poškodba mišic in bolečina.

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Pri samostojni uporabi zdravila Pegasys pri bolnikih s hepatitisom B ali C je verjetnost, da se pojavijo nekateri od teh učinkov, manjša.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pegasys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste opazili, da je viala ali ovojnina poškodovana, če je raztopina motna ali če vsebuje lebdeče delce in če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumene barve.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pegasys

- Učinkovina je peginterferon alfa-2a. Ena viala z 1,0 ml raztopine vsebuje 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.
- Pomožne snovi so: natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila Pegasys in vsebina pakiranja

Zdravilo Pegasys je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v viali (1,0 ml). Pakiranje vsebuje 1 ali 4 enoodmerne vial. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

Proizvajalec

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Kako injicirate zdravilo Pegasys

Naslednja navodila opisujejo, kako lahko z enodmerno vialo injicirate zdravilo Pegasys sebi ali vašemu otroku. Pozorno preberite napotke in jih izvajajte po korakih. Vaš zdravnik ali njegov pomočnik vas bosta natančno poučila o tem.

Priprava

Pazljivo si najprej operite roke.

Preden začnete, si pripravite vse potrebno, kar je in ni priloženo ovojnini.

Vključeno v ovojnini:

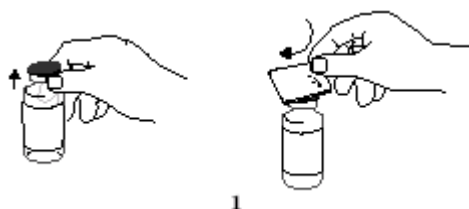
- viala raztopine zdravila Pegasys za injiciranje.

V ovojnini ni vključeno:

- 1 ml injekcijska brizga,
- dolga igla za odvzem zdravila Pegasys iz viala,
- kratka igla za podkožno injekcijo,
- dezinfekcijska krpica,
- manjši ovoj ali sterilna gaza,
- obliž,
- vsebnik za odpadni material.

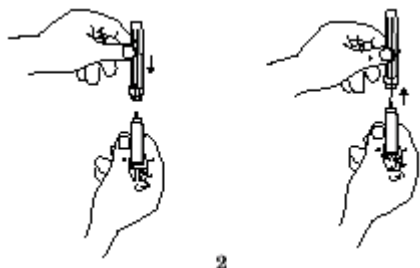
Merjenje odmerka zdravila Pegasys

- Z viala zdravila Pegasys odstranite zaščitni pokrovček (1).



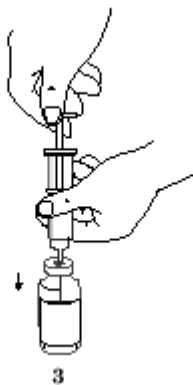
- Na viali pokrovček iz gume očistite z dezinfekcijsko krpico. Krpico lahko shranite za čiščenje površine kože, kjer boste injicirali zdravilo Pegasys.

- Injekcijsko brizgo vzemite iz ovojnine. Ne dotikajte se vrha brizge.
- Vzemite dolgo iglo in jo trdno namestite na vrh injekcijske brizge (2).

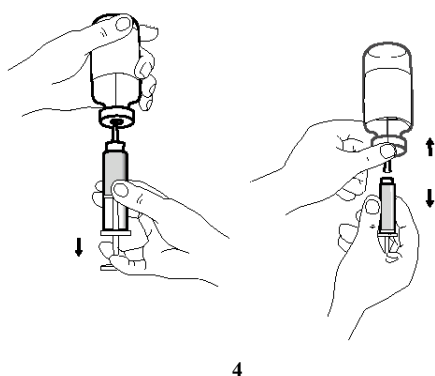


- Z igle snemite zaščito, ne da bi se je dotaknili. Brizgo z iglo obdržite v roki.

- Iglo potisnite skozi pokrov iz gume na viali zdravila Pegasys (3).

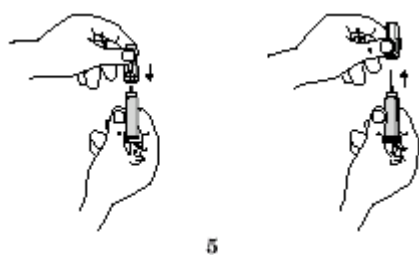


- Vialo in brizgo primite v eno roko in ju obrnite navzgor (4).



Ko je brizga obrnjena navzgor, preverite, če je vrh igle potopljen v raztopino zdravila Pegasys. Svojo drugo prosto roko uporabite za premikanje bata brizge.

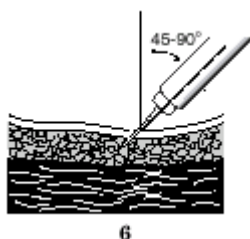
- Bat počasi potegnite nazaj in v brizgo zajemite malo več kot odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Brizgo z iglo v viali držite obrnjeno navzgor. Snemite brizgo z dolge igle, igla pa naj ostane v viali. Vrha brizge se ne dotikajte.
- Vzamite kratko iglo in jo trdno namestite na vrh brizge (5).



- Z injekcijske igle snemite zaščito.
- Preverite, če so v brizgi zračni mehurčki. Če vidite mehurčke, počasi potegnite bat nazaj. Injekcijsko brizgo držite pokončno, igla naj bo obrnjena navzgor, da boste lahko odstranili zračne mehurčke. Nežno potrkajte po injekcijski brizgi, da se mehurčki pomaknejo proti vrhu. Bat počasi potisnite do pravega odmerka. Ponovno namestite igelno zaščito in dajte injekcijsko brizgo v vodoravno lego, dokler ne boste pripravljeni za injiciranje.
- Pred injiciranjem naj ima raztopina sobno temperaturo, brizgo lahko ogrejete tudi med dlanmi.
- Pred injiciranjem preglejte raztopino: ne uporabljajte raztopine, če je obarvana ali če so prisotni delci. Zdaj ste pripravljeni na injiciranje odmerka.

Injiciranje raztopine

- Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali stegnu (razen področje popka in pasu). Mesto injiciranja vsakič spremenite.
- Z dezinfekcijsko krpico očistite in dezinficirajte kožo na mestu, kjer si boste dali injekcijo.
- Počakajte, da se koža posuši.
- Snemite igelno zaščito.
- Z eno roko stisnite kožo v gubo. Z drugo roko primite injekcijsko brizgo, kakor bi držali svinčnik.
- Iglo pod kotom 45° do 90° do konca potisnite v kožno gubo (6).



- Z rahlim pritiskom bata navzdol injicirajte raztopino.
- Iglo iz kože potegnite naravnost.
- Na mesto injiciranja pritisnite majhen ovoj ali sterilno gazo in jo, če je treba, držite nekaj sekund.

Mesta injiciranja ne masirajte. Če pride do krvavitve, pokrijte z obližem.

Odstranjevanje injekcijskih materialov

Injekcijska brizga, igla in vsi injekcijski materiali so namenjeni enkratni uporabi in morajo biti po injiciranju uničeni. V zaprt vsebnik varno spravite injekcijsko brizgo in iglo. Primeren vsebnik lahko dobite pri svojem zdravniku, farmacevtu ali v bolnišnici.

Navodilo za uporabo

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
peginterferon alfa-2a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pegasys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pegasys
3. Kako uporabljati zdravilo Pegasys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pegasys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pegasys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pegasys vsebuje učinkovino peginterferon alfa-2a, ki je interferon z dolgotrajnim delovanjem. Interferon je beljakovina, ki spremeni imunski odgovor organizma, tako da se telo lahko brani pred okužbami in težkimi boleznimi.

Zdravilo Pegasys uporabljamo za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali kroničnega hepatitisa C pri odraslih. Prav tako se uporablja za zdravljenje kroničnega hepatitisa B pri otrocih in mladostnikih, starih 3 leta in več, ali kroničnega hepatitisa C pri otrocih in mladostnikih, starih 5 let in več, ki predhodno še niso bili zdravljeni. Kronični hepatitis C in B sta virusni okužbi jeter.

Kronični hepatitis B: zdravilo Pegasys se običajno uporablja samostojno.

Kronični hepatitis C: zdravilo Pegasys uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje kroničnega hepatitisa C.

Glejte tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pegasys

Ne uporabljajte zdravila Pegasys, če

- ste alergični na peginterferon alfa-2a, kateri koli drugi interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- ste kdaj imeli srčni infarkt ali ste bili hospitalizirani zaradi hude bolečine v prsnem košu v zadnjih šestih mesecih,
- imate bolezen avtoimunskega hepatitisa,
- imate napredovano jetrno bolezen in vaša jetra ne delujejo pravilno (npr. če je vaša koža postala rumena),
- je bolnik otrok, mlajši od treh let,
- je bolnik otrok, ki se je kdaj koli nahajal v hudem psihičnem stanju, kot je huda depresija ali misli o samomoru,

- če ste okuženi z virusom hepatitisa C in virusom humane imunske pomanjkljivosti, vaša jetra pa ne delujejo pravilno (npr. če je vaša koža postala rumena),
- se zdravite s telbivudinom, zdravilom za okužbo z virusom hepatitisa B (glejte “Druga zdravila in zdravilo Pegasys”).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pegasys se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli hude živčne ali duševne motnje,
- če ste kdaj imeli depresijo (npr. občutek žalosti, potrnosti itd.) ali simptome, povezane z depresijo,
- če ste odrasli in imate ali ste imeli v anamnezi zlorabo psihoaktivnih substanc (alkohol ali droge),
- če imate psoriaz, ki se lahko med zdravljenjem z zdravilom Pegasys poslabša,
- če imate težave z jetri in vzrok ni hepatitis B ali C,
- če imate sladkorno bolezen ali visok krvni tlak, da vas bo zdravnik morda napotil na pregled oči,
- če so vam kdaj povedali, da imate sindrom VKH,
- če imate bolezen ščitnice, ki ni popolnoma nadzorovana z zdravili,
- če ste kdaj imeli anemijo,
- če ste kdaj imeli ali imate načrtovano transplantacijo organa (jeter ali ledvic),
- če ste okuženi z virusom HIV in se zdravite z zdravili, ki se uporabljajo pri zdravljenju okužbe s HIV,
- če ste prejšnje zdravljenje hepatitisa C prekinili zaradi anemije ali nizkega števila krvnih celic.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Pegasys se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se pojavijo simptomi, povezani z depresijo (kot npr. občutek žalosti, potrnosti itd.) (glejte poglavje 4),
- če opazite spremembo vida,
- če se pri vas razvijejo simptomi, povezani s prehladom ali drugo okužbo dihal (kot so kašelj, zvišana telesna temperatura ali težave z dihanjem),
- če mislite, da ste dobili okužbo (kot je pljučnica). Med jemanjem zdravila Pegasys imate lahko začasno večje tveganje za razvoj okužbe,
- če opazite znake krvavitve ali nenavadne modrice, takoj obvestite svojega zdravnika,
- če med prejetjem tega zdravila opazite znake hude alergijske reakcije (kot so težave z dihanjem, hropenje ali izpuščaji), takoj poiščite zdravniško pomoč,
- če se pri vas pojavi Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom ali imate kombinacijo težav, ki vključujejo trd vrat, glavobol, razbarvanje kože ali las, težave z očmi (kot je moten vid) in/ali motnje sluha (kot je zvonjenje v ušesih).

Med zdravljenjem vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal spremembe belih krvnih celic (celice, ki se borijo proti infekcijam), rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), krvnih ploščic (celice za strjevanje krvi), delovanje jeter, spremembe ravnih glukoze (sladkorja v krvi) ali drugih laboratorijskih vrednosti.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pegasys skupaj z ribavirinom, so poročali o boleznih zob in dlesni, ki lahko vodijo do izgube zob. Dodatno imajo lahko suha usta pri dolgotrajnem kombiniranem jemanju zdravila Pegasys in ribavirina škodljiv vpliv na zobe in membrane ust. Zobe si morate temeljito umiti dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi tudi bruhanje. Če se to zgodi tudi vam, si takoj zatem temeljito izperite usta.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Pegasys je omejena na otroke in mladostnike s kroničnim hepatitisom C, stare 5 let ali več, in na otroke in mladostnike s kroničnim hepatitisom B, stare 3 leta ali več. Zdravila Pegasys ne smemo dajati otrokom, mlajšim od 3 let, ker vsebuje benzilalkohol in lahko pri teh otrocih povzroči toksične reakcije in alergije.

- Če ima vaš otrok psihične motnje ali jih je kadar koli imel, se posvetujte z zdravnikom, ki bo spremljal vašega otroka glede pojava znakov ali simptomov depresije (glejte poglavje 4).
- Ob prejetju zdravila Pegasys sta lahko rast in razvoj vašega otroka upočasnjena (glejte poglavje 4).

Druga zdravila in zdravilo Pegasys

Če jemljete telbivudin, ne uporabljajte zdravila Pegasys (glejte "Ne uporabljajte zdravila Pegasys, če"), ker kombinacija teh zdravil poveča tveganje za nastanek periferne nevropatije (otopelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah, nogah ali obojih). Zato je kombinacija zdravila Pegasys in telbivudina kontraindicirana. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če se zdravite s telbivudinom.

Če jemljete zdravila proti astmi, to povejte svojemu zdravniku, ker bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere zdravila proti astmi.

Bolniki, okuženi z virusom HIV: obvestite svojega zdravnika, da jemljete zdravila proti virusu HIV. Laktacidoza in poslabšanje delovanja jeter sta neželena učinka, ki sta povezana z visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART– »*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*«) in zdravljenjem HIV. Če prejimate HAART, lahko sočasno jemanje zdravila Pegasys in ribavirina poveča tveganje za nastanek laktacidoze ali odpovedi jeter. Zdravnik bo spremljal vaše znake in simptome teh stanj. Pri bolnikih, ki jemljejo zidovudin skupaj z ribavirinom in interferoni alfa, obstaja povečano tveganje za nastanek anemije. Pri bolnikih, ki prejemale azatioprin v kombinaciji z ribavirinom in peginterferonom, obstaja povečano tveganje za nastanek hudih krvnih bolezni. Prosimo, preberite tudi navodilo za uporabo za ribavirin.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Pri uporabi zdravila Pegasys v kombinaciji z ribavirinom morata biti oba, moški in ženska, izredno previdna zaradi možnosti zanositve pri spolnih odnosih, ker je lahko ribavirin zelo škodljiv za nerojenega otroka.

- Če ste **ženska** v rodni dobi in jemljete zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, mora biti vaš test nosečnosti pred začetkom zdravljenja, vsak mesec med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju negativen. Med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.
- Če ste **moški** in jemljete zdravilo Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, ne smete imeti spolnega odnosa z nosečnico, razen če uporabite kondom. To bo zmanjšalo možnost, da ribavirin ostane v ženskem telesu. Če vaša partnerka ni noseča, vendar je v rodni dobi, mora vsak mesec v času zdravljenja in 7 mesecev po končanem zdravljenju opraviti test nosečnosti. Med zdravljenjem in 7 mesecev po končanem zdravljenju morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Ni znano, ali je zdravilo pri ljudeh prisotno v materinem mleku, zato v času jemanja zdravila Pegasys otroka ne smete dojit. Pri kombiniranem zdravljenju z ribavirinom bodite pozorni na ustrezno besedilo v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo ribavirin.

Glejte tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil in strojev, če se med jemanjem zdravila Pegasys počutite omotični, utrujeni ali zmedeni.

Benzilalkohol

Zdravilo Pegasys vsebuje 5 mg benzilalkohola na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar ustreza 10 mg/ml.

Benzilalkohol lahko povzroči toksične reakcije in alergijske reakcije.

Benzilalkohol je pri mlajših otrocih povezan s tveganjem za hude neželene učinke, vključno z dihalnimi težavami (imenovanimi "sindrom lovljenja sape"). Zdravila Pegasys ne smemo dajati nedonošenčkom, novorojenčkom ali otrocih do 3. leta starosti.

Če ste noseči ali dojite ali če imate bolezen jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Benzilalkohol v velikih količinah se namreč lahko kopiči v telesu in povzroči neželene učinke (imenovane "metabolična acidoza").

Natrij

Zdravilo Pegasys vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Pegasys

Pri uporabi tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje zdravila Pegasys

Vaš zdravnik je določil natančen odmerek zdravila Pegasys. Povedal vam bo, kako pogosto ga morate uporabljati. Če bo potrebno, bo zdravnik odmerek med zdravljenjem spremenil. Priporočenega odmerka ne smete prekoračiti.

Zdravilo Pegasys boste jemali samostojno le v primeru, da ribavirina iz katerega koli razloga ne smete jemati.

Zdravilo Pegasys kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z ribavirinom običajno dajemo v odmerku 180 mikrogramov enkrat na teden.

Kombinirano zdravljenje lahko traja od 4 do 18 mesecev, odvisno od tipa virusa, s katerim ste okuženi, odziva na zdravljenje in od tega, če ste se zdravili že prej. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom in upoštevajte priporočeno trajanje zdravljenja.

Injekcijo zdravila Pegasys običajno damo pred spanjem.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Vaš zdravnik je za vašega otroka določil natančen odmerek zdravila Pegasys. Povedal vam bo, kako pogosto ga mora prejeti. Običajni odmerek zdravila Pegasys je osnovan na podlagi telesne mase in višine vašega otroka. Če bo potrebno, bo zdravnik odmerek med zdravljenjem spremenil. Pri otrocih in mladostnikih je priporočljiva uporaba zdravila Pegasys v obliki napolnjenih injekcijskih brizg, saj omogočajo prilagoditev odmerka. Priporočenega odmerka se ne sme prekoračiti.

Kombinirano zdravljenje pri otrocih s kroničnim hepatitisom C traja od 6 do 12 mesecev, odvisno od tipa virusa, s katerim je okužen vaš otrok, in njihovega odziva na zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Pegasys pri kroničnem hepatitisu B traja 48 tednov. Prosimo, preverite z vašim zdravnikom in sledite priporočenemu trajanju zdravljenja. Zdravilo Pegasys ponavadi injiciramo v času, preden gredo spat.

Zdravilo Pegasys dajemo subkutano (pod kožo). To pomeni, da zdravilo Pegasys injiciramo s kratko iglo v maščobno tkivo pod kožo v predelu trebuha ali stegna. Če si boste zdravilo injicirali sami, vas bodo poučili o pravilnem postopku. Podrobna navodila dajanja zdravila so na koncu tega navodila (glejte "Kako injicirate zdravilo Pegasys").

Zdravilo Pegasys uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih in tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če menite, da je učinek zdravila Pegasys premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom pri kroničnem hepatitisu C

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys in ribavirinom upoštevajte odmerjanje, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Kombinirano zdravljenje z drugimi zdravili pri kroničnem hepatitisu C

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pegasys, prosimo, upoštevajte odmerjanje, ki vam ga je predpisal zdravnik, in glejte tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete v kombinaciji z zdravilom Pegasys.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pegasys, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pegasys

Če ste pozabili vzeti odmerek 1 ali 2 dni po predvidenem času, si priporočeni odmerek injicirajte takoj, ko je mogoče. Naslednjo injekcijo si injicirajte kot predvideno.

Če ste pozabili vzeti odmerek 3 do 5 dni po predvidenem času, si priporočeni odmerek injicirajte takoj, ko je mogoče. Naslednje odmerke vzemite v 5-dnevni intervalih, dokler se ne vrnete na vaš določeni dan v tednu.

Primer: vaš običajni dan injiciranja injekcije zdravila Pegasys je ponedeljek. V petek se spomnite, da ste si v ponedeljek pozabili dati svojo injekcijo (4 dni pozneje). V petek si takoj injicirajte priporočeni odmerek, naslednji odmerek pa si injicirajte v sredo (5 dni po petkovem odmerku). Vaš naslednji odmerek bo v ponedeljek, 5 dni po sredini injekciji. Zdaj ste se vrnili na svoj predvideni dan za odmerjanje. Z odmerjanjem nadaljujete vsak ponedeljek.

Če ste pozabili vzeti odmerek 6 dni po predvidenem času, počakajte in vzemite odmerek naslednji predvideni dan za odmerjanje.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete pomoč pri določanju dneva naslednjega odmerka.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri bolniki so po jemanju zdravila Pegasys, samega ali v kombinaciji z ribavirinom, postali depresivni, v nekaterih primerih pa so imeli samomorilske misli ali so se vedli agresivno (včasih proti drugim osebam, npr. razmišljanje o umoru). Nekaj bolnikov je dejansko storilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni, imate samomorilske misli ali opažate spremembe v svojem vedenju, takoj poiščite zdravniško pomoč. Mogoče boste želeli prositi člana vaše družine ali prijatelja, da bi bila skupaj pozorna na znake depresije ali spremembe vašega vedenja.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Nekateri otroci in mladostniki, ki so prejeli zdravilo Pegasys za zdravljenje kroničnega hepatitisa B 48 tednov, niso zrastle oziroma pridobili toliko telesne mase, kot je pričakovano za njihovo starost. Ni še znano, ali bodo po zaključku zdravljenja dosegli svojo pričakovano višino in maso.

V času zdravljenja z zdravilom Pegasys v kombinaciji z ribavirinom, ki je trajalo do enega leta, nekateri otroci in mladostniki s kroničnim hepatitisom C niso zrastle oziroma pridobili toliko telesne mase kot pričakovano. Čeprav je večina otrok dosegla njihovo pričakovano višino v dveh letih po zaključku zdravljenja, večina preostalih otrok pa v šestih letih po zaključku zdravljenja, ostaja možnost, da zdravilo Pegasys vpliva na končno višino v odrasli dobi.

Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika: huda bolečina v prsih, trdovraten kašelj, nepravilen srčni utrip, težave z dihanjem, zmedenost, depresija, huda bolečina v želodcu, kri v blatu (ali črno, katranasto blato), huda krvavitev iz nosu, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, težave z vidom. Ti neželeni učinki so lahko resni in boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

Presnovne motnje: izguba apetita.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: depresija (občutek potrtosti, slab občutek o sebi ali občutek brezupa), tesnoba, nespečnost, glavobol, težave s koncentracijo in omotica.

Bolezni dihal: kašelj, zasoplost.

Bolezni prebavil: driska, slabost, bolečina v trebuhu.

Bolezni kože: izguba las in reakcije na koži (vključno s srbenjem, vnetjem kože in suho kožo).

Bolezni mišično-skeletnega sistema: bolečina v sklepih in mišicah.

Splošne težave: zvišana telesna temperatura, slabotnost, utrujenost, tresenje, mrazenje, bolečina, vnetje na mestu injiciranja in razdražljivost (da se hitro razburite).

Pogosti neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

Okužbe: glivične, virusne in bakterijske okužbe, okužba zgornjih dihal, bronhitis, glivična okužba v ustih in herpes (pogosta ponavljajoča se virusna okužba, ki prizadane ustnice in usta).

Bolezni krvi: zmanjšanje koncentracije trombocitov (kar vpliva na sposobnost strjevanja krvi), anemija (majhno število rdečih krvnih celic) in povečane limfne žleze.

Bolezni endokrinega sistema: preveč aktivna in premalo aktivna žleza ščitnica.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: spremembe razpoloženja/občutkov, agresivnost, živčnost, zmanjšano spolno poželenje, slab spomin, omedlevica, zmanjšana mišična moč, migrena, otopelost, mravljinca, pekoč občutek, tremor, spremembe občutka okusa, nočne more, zaspanost.

Očesne bolezni: zamegljen vid, bolečina v očesu, vnetje očesa in suhe oči.

Ušesne bolezni: bolečina v ušesu.

Srčne in žilne bolezni: hitro bitje srca, močno utripanje srca, otekanje udov, rdečica.

Bolezni dihal: zasoplost pri telesni aktivnosti, krvavitev iz nosu, vnetje nosu in grla, okužbe nosu in sinusov (v kosteh obraza in glave so našli prostore, napolnjene z zrakom), izcedek iz nosu, vnetje grla.

Bolezni prebavil: bruhanje, slaba prebava, težave s požiranjem, razjede v ustih, krvavitev iz dlesni, vnetje jezika in ust, napenjanje (prevelika količina zraka ali plinov), suha usta in izguba telesne mase.

Bolezni kože: kožni izpuščaji, povečano znojenje, psoriaza, koprivnica, ekcem, občutljivost na sončno svetlobo, nočno znojenje.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: bolečina v hrbtu, vnetje sklepov, mišična oslabeledost, bolečina v kosteh, bolečina v vratu, bolečina v mišicah, mišični krči.

Motnje reprodukcije: impotenca (nesposobnost vzdrževanja erekcije).

Splošne težave: bolečina v prsih, bolezen, podobna gripi, občutek slabosti (neugodno počutje), zaspanost, vročinski valovi, žeja.

Občasni neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

Okužbe: okužba pljuč, okužbe kože.

Benigne in maligne novotvorbe: jetrni tumor.

Bolezni imunskega sistema: sarkoidoza (področja vnetega kožnega tkiva po celem telesu), vnetje ščitnice.

Bolezni endokrinega sistema: diabetes (visok krvni sladkor).

Presnovne motnje: dehidracija.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: misli o samomoru, halucinacije, periferna nevropatija (bolezen živcev, ki prizadane ude).

Očesne bolezni: krvavitev v mrežnici (zadnji del očesa).

Ušesne bolezni: izguba sluha.

Srčne in žilne bolezni: visok krvni tlak.

Bolezni dihal: sopenje.

Bolezni prebavil: krvavitev v prebavilih.

Bolezni jeter: slabo delovanje jeter.

Redki neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) so:

Okužbe: okužbe srca, okužba zunanlega ušesa.

Bolezni krvi: hudo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov.

Bolezni imunskega sistema: huda alergična reakcija, sistemski eritematozni lupus (bolezen, pri kateri telo napade svoje lastne celice), revmatoidni artritis (avtoimunska bolezen).

Bolezni endokrinega sistema: diabetična ketoacidoza, zaplet nenadzorovane sladkorne bolezni.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: samomor, psihotične motnje (hude težave z osebnostjo in poslabšanje normalnega socialnega obnašanja), koma (globoka podaljšana nezavest), krči, paraliza obraza (oslabela obrazna mišica).

Očesne bolezni: vnetje in otekanje vidnega živca, vnetje mrežnice, razjede na roženici.

Srčne in žilne bolezni: srčni napad, srčna odpoved, bolečina v srcu, hiter srčni ritem, motnje ritma in vnetje poprsnice ter srčne mišice, krvavitev v možganih in vnetje žil.

Bolezni dihal: intersticijska pljučnica (vnetje pljuč, vključno s smrtnim izidom), krvni strdki v pljučih.

Bolezni prebavil: razjeda na želodcu, vnetje trebušne slinavke.

Bolezni jeter: jetrna odpoved, vnetje žolčevoda, zamaščenost jeter.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: vnetje mišic.

Bolezni sečil: ledvična odpoved.

Poškodbe ali zastrupitve: preveliko odmerjanje učinkovine.

Zelo redki neželeni učinki pri kombiniranem zdravljenju zdravila Pegasys in ribavirina (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) so:

Bolezni krvi: aplastična anemija (kostni mozeg ni sposoben tvoriti rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov).

Bolezni imunskega sistema: idiopatična (ali trombotična) trombocitopenična purpura (povečano nastajanje modric, krvavitev, zmanjšano število trombocitov, anemija in ekstremna šibkost).

Očesne bolezni: izguba vida.

Bolezni kože: toksična epidermalna nekroliza/Stevens-Johnsonov sindrom/multiformni eritem (spekter kožnih izpuščajev z različno stopnjo resnosti, vključno s smrtjo, ki je lahko povezan z mehurji v ustih, nosu, očeh in drugih mukoznih membranah ter ločitvijo pokožnice od podlage na prizadetih mestih), angioedem (otekanje kože in sluznic).

Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana:

Bolezni krvi: čista aplazija rdečih krvnih celic (huda oblika anemije, pri kateri je nastajanje rdečih krvnih celic zmanjšano ali ustavljeno); kaže se lahko kot huda utrujenost s pomanjkanjem energije.

Bolezni imunskega sistema: bolezen Vogt Koyanagi Harada – redka bolezen, za katero je značilna izguba vida, sluha in pigmentacije kože; zavrnitev jetrnega in ledvičnega presadka.

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja: manija (epizode pretiranega izboljšanja razpoloženja) in bipolarni motnje (epizode pretiranega izboljšanja razpoloženja, ki se izmenjujejo z žalostjo in brezupnostjo), misli o ogrožanju tujih življenj, kap.

Očesne bolezni: redka oblika odstopa mrežnice, pri kateri je v mrežnici prisotna tekočina.

Srčne in žilne bolezni: periferna ishemija (nezadostna preskrba okončin s krvjo).

Bolezni prebavil: ishemični kolitis (nezadostna prekrvavitev črevesa), spremembe v barvi jezika.

Bolezni mišično-skeletnega sistema: huda poškodba mišic in bolečina.

Pljučna arterijska hipertenzija - bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Pegasys.

Pri samostojni uporabi zdravila Pegasys pri bolnikih s hepatitisom B ali C je verjetnost, da se pojavijo nekateri od teh učinkov, manjša.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pegasys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste opazili, da je ovojnjina injekcijske brizge ali igle poškodovana, če je raztopina motna ali če vsebuje lebdeče delce in če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumene barve.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pegasys

- Učinkovina je peginterferon alfa-2a. Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine vsebuje 90, 135 ali 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a.
- Pomožne snovi so: natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila Pegasys in vsebina pakiranja

Zdravilo Pegasys je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (0,5 ml). Injekcijska igla je priložena posebej.

Pegasys 90 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga vsebuje oznake, ki ustrezajo 90 mikrogramom (mcg ali µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg in 10 µg. Na voljo je pakiranje z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

Pegasys 135 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga vsebuje oznake, ki ustrezajo 135 mikrogramom (mcg ali µg), 90 µg in 45 µg. Na voljo je pakiranje z 1 ali 4 in skupno pakiranje z 12 (2 pakiranj po 6) napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Pegasys 180 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga vsebuje oznake, ki ustrezajo 180 mikrogramom (mcg ali µg), 135 µg in 90 µg. Na voljo je pakiranje z 1 ali 4 in skupno pakiranje z 12 (2 pakiranj po 6) napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Avstrija

Proizvajalec

Loba biotech GmbH

Fehrgasse 7

2401 Fischamend

Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Kako injicirate zdravilo Pegasys

Naslednja navodila opisujejo, kako lahko zdravilo Pegasys z injekcijsko brizgo injicirate sebi ali vašemu otroku. Pozorno preberite napotke in jih izvajajte po korakih. Vaš zdravnik ali njegov pomočnik vas bosta natančno poučila o tem.

Priprava

Pazljivo si najprej operite roke.

Preden začnete, si pripravite vse potrebno, kar je in ni priloženo ovojnini.

Vključeno v ovojnini:

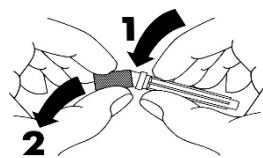
- napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Pegasys,
- injekcijska igla.

V ovojnini ni vključeno:

- dezinfekcijska krpica,
- manjši ovoj ali sterilna gaza,
- obliž,
- vsebnik za odpadni material.

Priprava injekcijske brizge in igle za injiciranje

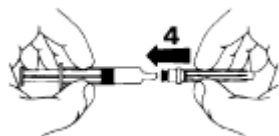
- Z injekcijske igle odstranite zaščitni pokrovček (1-2).



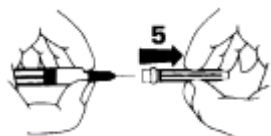
- Z injekcijske brizge odstranite gumijasti pokrovček (3). Ne dotikajte se vrha brizge.



- Iglo trdno namestite na vrh brizge (4).



- Z injekcijske igle snemite zaščito (5).



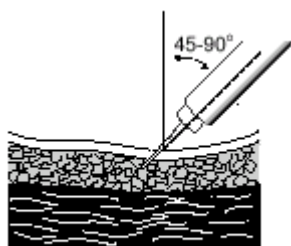
- Injekcijsko brizgo držite pokončno, igla naj bo obrnjena navzgor, da boste lahko odstranili zračne mehurčke. Nežno potrkajte po injekcijski brizgi, da se mehurčki pomaknejo proti vrhu. Bat počasi potisnite do pravega odmerka, kjer se rob bata dotika injekcijske brizge. Ponovno namestite igelno zaščito in dajte injekcijsko brizgo v vodoravno lego, dokler ne boste pripravljeni za injiciranje.

- Pred injiciranjem naj ima raztopina sobno temperaturo, brizgo lahko ogrejete tudi med dlanmi.
- Pred injiciranjem preglejte raztopino: ne uporabljajte raztopine, če je obarvana ali če so prisotni delci.

Zdaj ste pripravljeni na injiciranje odmerka.

Injiciranje raztopine

- Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali stegnu (razen področje popka in pasu). Mesto injiciranja vsakič spremenite.
- Z dezinfekcijsko krpico očistite in dezinficirajte kožo na mestu, kjer si boste dali injekcijo.
- Počakajte, da se koža posuši.
- Snemite igelno zaščito.
- Z eno roko stisnite kožo v gubo. Z drugo roko primite injekcijsko brizgo, kakor bi držali svinčnik.
- Iglo pod kotom 45° do 90° do konca potisnite v kožno gubo (6).



6

- Raztopino injicirajte z rahlim pritiskom bata od ustrezne oznake navzdol vse do konca.
- Iglo iz kože potegnite naravnost.
- Na mesto injiciranja pritisnite majhen ovoj ali sterilno gazo in jo, če je treba, držite nekaj sekund.

Mesta injiciranja ne masirajte. Če pride do krvavitve, pokrijte z obližem.

Odstranjevanje injekcijskih materialov

Injekcijska brizga, igla in vsi injekcijski materiali so namenjeni enkratni uporabi in morajo biti po injiciranju uničeni. V zaprt vsebnik varno spravite injekcijsko brizgo in iglo. Primeren vsebnik lahko dobite pri svojem zdravniku, farmacevtu ali v bolnišnici.