

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 1 ml διαλύματος περιέχει 180 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνη άλφα-2α*.

Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του τμήματος της ιντερφερόνης άλφα-2α στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2α χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση.

*Η δραστική ουσία, πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, είναι μία ομοιοπολική σύζευξη της πρωτεΐνης ιντερφερόνη άλφα-2α η οποία παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli*, και είναι συζευγμένη με δις – [μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη].

Η δραστικότητα του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με αυτή κάποιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 10 mg βενζυλικής αλκοόλης.

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 0,05 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Ενήλικες ασθενείς

Το Pegasys ενδείκνυται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β με αντιγόνο e (HbeAg)-θετικό ή της χρόνιας ηπατίτιδας Β (CHB) με HbeAg-αρνητικό σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και με αποδεδειγμένη αναπαραγωγή του ιού, αυξημένες τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ιστολογικά επιβεβαιωμένη ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω

Το Pegasys ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β (CHB) με HbeAg-θετικό σε μη κίρρωτικά παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω με αποδεδειγμένη αναπαραγωγή του ιού και εμμένουσες αυξήσεις στις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ορού. Όσον αφορά στην απόφαση για έναρξη θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες ασθενείς

Το Pegasys ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα που αφορά συγκεκριμένα σε γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω

Το Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της CHC σε πρωτοθεραπευόμενα παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω, οι οποίοι είναι θετικοί για HCV-RNA στον ορό.

Κατά τη λήψη απόφασης για την έναρξη της αγωγής κατά την παιδική ηλικία, είναι σημαντικό να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της ανάπτυξης που προκαλείται από τη θεραπεία συνδυασμού. Η αναστρεψιμότητα της αναστολής της ανάπτυξης είναι αβέβαιη. Η απόφαση για την αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ηπατίτιδα B ή C.

Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Η μονοθεραπεία για την ηπατίτιδα C θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περίπτωση αντένδειξης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δοσολογία

Χρόνια ηπατίτιδα B – ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια του Pegasys τόσο για θετικού όσο και για αρνητικού HbeAg CHB είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες. Για πληροφορίες σχετικά με τις προγνωστικές αξίες για την ανταπόκριση κατά τη θεραπεία, βλ. παράγραφο 5.1.

Χρόνια ηπατίτιδα C – ενήλικες ασθενείς

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση για το Pegasys είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα χορηγούμενη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη από στόματος ή ως μονοθεραπεία.

Η δόση της ριμπαβιρίνης που πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Pegasys δίνεται στον Πίνακα 1. Η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να χορηγείται με τροφή.

Διάρκεια θεραπείας – διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη για CHC εξαρτάται από τον ιικό γονότυπο. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) γονότυπου 1 οι οποίοι έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα ανεξαρτήτως ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για 24 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με

- γονότυπο 1 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής ή
- γονότυπο 4

οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα το οποίο παραμένει αρνητικό την εβδομάδα 24. Ωστόσο, συνολική διάρκεια αγωγής 24 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ'ό,τι με διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Σ'αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και επιπρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες όπως ο βαθμός ίνωσης προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με την διάρκεια της θεραπείας. Η περικοπή της διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 1 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (>800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και το οποίο παραμένει αρνητικό την εβδομάδα 24, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση.

Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C γονότυπου 2 ή 3 και οι οποίοι έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα, ανεξαρτήτως του ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 24 εβδομάδες θεραπείας. Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής μόνο για 16 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής, οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και διατηρούν αρνητικό HCV RNA την 16^η εβδομάδα. Συνολική θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης και συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ'ό,τι θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Σ'αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και η παρουσία επιπρόσθετων κλινικών ή προγνωστικών παραγόντων όπως ο βαθμός ίνωσης όταν εξετάζονται αποκλίσεις από την καθιερωμένη διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Η περικοπή της θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (>800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virological response, SVR) (βλ. Πίνακα 1).

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6. Ως εκ τούτου, συνιστάται θεραπεία συνδυασμού με 1.000/1.200 mg ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις της θεραπείας συνδυασμού για ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Γονότυπος	Δόση Pegasys	Δόση Ριμπαβιρίνης	Διάρκεια
Γονότυπος 1 LVL με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 HVL με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 εβδομάδες
Γονότυπος 4 με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 ή 4 χωρίς RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 χωρίς RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg	24 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 LVL με RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg ^(a)	16 εβδομάδες ^(a) ή 24 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 HVL με RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg	24 εβδομάδες

*RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

**RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (αρνητικό HCV RNA) την 4^η εβδομάδα

LVL = ≤800.000 IU/ml, HVL =>800.000 IU/ml

^(a) Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μία υψηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (π.χ. 1.000/1.200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Η οριστική κλινική επίδραση της περικοπής της αρχικής θεραπείας σε 16 εβδομάδες αντί των 24 είναι άγνωστη, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη επαναθεραπείας μη-ανταποκριθέντων ασθενών και ασθενών που έχουν υποτροπιάσει.

Η συνιστώμενη διάρκεια της μονοθεραπείας με Pegasys είναι 48 εβδομάδες.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Για ασθενείς με βάρος <75 κιλά και ≥75 κιλά και, ανεξαρτήτως γονότυπου, θα πρέπει να χορηγούνται 1.000 mg ημερησίως και 1.200 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης αντίστοιχα.

Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο ιό την 12^η εβδομάδα θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 48 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό γονότυπου 1 και οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

HIV-HCV ενήλικες ασθενείς με συν-λοίμωξη

Η συνιστώμενη δοσολογία Pegasys, μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα υποδορίως για 48 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) γονότυπου 1 με βάρος <75 κιλά και ≥75 κιλά, θα πρέπει να χορηγούνται 1.000 mg ημερησίως και 1.200 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης αντίστοιχα. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) άλλων γονότυπων εκτός από το γονότυπο 1 θα πρέπει να λαμβάνουν 800 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης. Διάρκεια θεραπείας μικρότερη των 48 εβδομάδων δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Διάρκεια της θεραπείας όταν το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Πρόβλεψη ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης με τη διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη – πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η πρώτη ιολογική ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12, η οποία ορίζεται ως μείωση του ιικού φορτίου κατά 2 λογαρίθμους ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA, αποδείχθηκε να προμηνύει παρατεταμένη ανταπόκριση (βλ. Πίνακες 2 και 13).

Πίνακας 2: Προγνωστική αξία ιολογικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 12 με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού Pegasys σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Γονότυπος	Αρνητική			Θετική		
	Μη ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12	Μη παρατεταμένη ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12	Παρατεταμένη ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
Γονότυπος 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Γονότυπος 2 και 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Η αρνητική προγνωστική αξία για παρατεταμένη ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Pegasys ως μονοθεραπεία ήταν 98%.

Μία παρόμοια αρνητική προγνωστική αξία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη (100% (130/130) ή 98% (83/85), αντιστοίχως). Παρατηρήθηκαν θετικές προγνωστικές τιμές 45% (50/110) και 70% (59/84) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV με γονότυπο 1 και γονότυπο 2/3, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού.

Πρόβλεψη ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης ασθενών με τη διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη – ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε αγωγή για 48 ή 72 εβδομάδες, η ιική καταστολή τη 12^η εβδομάδα (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA οριζόμενο ως <50 IU/ml) έχει αποδειχθεί ότι είναι παράγοντας πρόβλεψης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι πιθανότητες μη επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή δεν επιτεύχθηκε τη 12^η εβδομάδα ήταν 96% (363 στους 380) και 96% (324 στους 339), αντίστοιχα. Οι πιθανότητες επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή είχε επιτευχθεί τη 12^η εβδομάδα ήταν 35% (20 στους 57) και 57% (57 στους 100), αντίστοιχα.

Προσαρμογή δόσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες ασθενείς

Γενικές

Όταν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας για μέτριες έως βαριές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (κλινικές και/ή εργαστηριακές) είναι σε γενικές γραμμές επαρκής μία αρχική μείωση της δόσης στα 135 μικρογραμμάρια για ενήλικες ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης στα 90 μικρογραμμάρια ή στα 45 μικρογραμμάρια. Όταν η ανεπιθύμητη αντίδραση περιοριστεί, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αυξήσεων της δόσης έως ή προς την αρχική δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Αιματολογικές (βλ. επίσης τον Πίνακα 3)

Για ενήλικες, συνιστάται μείωση της δόσης εάν ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) είναι 500 έως < 750 κύτταρα/mm³. Για τους ασθενείς με ANC < 500 κύτταρα/mm³, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου οι τιμές του ANC επανέλθουν σε > 1.000 κύτταρα/mm³. Η θεραπεία θα πρέπει να επαναχορηγείται αρχικά σε δόση 90 μικρογραμμάρια Pegasys και να παρακολουθείται ο αριθμός των ουδετερόφιλων.

Συνιστάται μείωση της δόσης στα 90 μικρογραμμάρια εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι 25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm³. Συνιστάται διακοπή της θεραπείας όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί σε επίπεδα < 25.000 κύτταρα/mm³.

Ακολουθούν ειδικές συστάσεις για την αντιμετώπιση αναπτυσσόμενης από την αγωγή αναιμίας σε ενήλικες: η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να μειωθεί στα 600 χιλιοστόγραμμα/ημέρα (200 χιλιοστόγραμμα το πρωί και 400 χιλιοστόγραμμα το βράδυ) εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: (1) ένας ασθενής χωρίς κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης σε <10 g/dl και ≥8,5 g/dl, ή (2) ένας ασθενής με σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε 4 εβδομάδων της αγωγής. Δεν συνιστάται επιστροφή στην αρχική δοσολογία. Η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: (1) ένας ασθενής χωρίς κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε <8,5 g/dl, (2) ένας ασθενής με σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο διατηρεί τιμή αιμοσφαιρίνης <12 g/dl παρόλο που του χορηγείται επί 4 εβδομάδες μειωμένη δόση. Εάν η διαταραχή αναστραφεί, η ριμπαβιρίνη μπορεί να ξαναρχίσει στα 600 χιλιοστόγραμμα ημερησίως, και κατόπιν να αυξηθεί στα 800 χιλιοστόγραμμα ημερησίως κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Δεν συνιστάται επιστροφή στη αρχική δοσολογία.

Πίνακας 3: Τροποποίηση δόσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες ασθενείς (για περαιτέρω οδηγίες δείτε επίσης το παραπάνω κείμενο)

	Μειώστε τη ριμπαβιρίνη σε 600 mg	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη	Μειώστε το Pegasys σε 135/90/45 μικρογραμμάρια	Διακόψτε το Pegasys	Διακόψτε οριστικά το συνδυασμό
Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων			500 έως < 750 κύτταρα/mm ³	< 500 κύτταρα/mm ³	
Αριθμός Αιμοπεταλίων			25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm ³		< 25.000 κύτταρα/mm ³
Αιμοσφαιρίνη - χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl, και ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Αιμοσφαιρίνη - σταθεροποιημένη καρδιακή νόσος	μείωση ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε 4 εβδομάδων	< 12 g/dl παρά τη χορήγηση μειωμένης δόσης επί 4 εβδομάδες			

Σε περίπτωση δυσανεξίας στη ριμπαβιρίνη, η μονοθεραπεία με Pegasys θα πρέπει να συνεχίζεται.

Ηπατική λειτουργία

Στους ασθενείς με CHC η διακύμανση των παθολογικών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας είναι συνηθισμένη. Αυξήσεις των επιπέδων της ALT πάνω από τις τιμές κατά την έναρξη της αγωγής (BL-baseline) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Pegasys, μεταξύ των οποίων και ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση.

Σε κλινικές δοκιμές με ενήλικες ασθενείς στη CHC, μεμονωμένες αυξήσεις της ALT (≥10x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN], ή ≥ 2x BL για ασθενείς με τιμή ALT κατά την έναρξη της αγωγής ≥10x ULN) οι οποίες υποχώρησαν χωρίς τροποποίηση της δόσης, παρατηρήθηκαν σε 8 από τους 451 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Εάν η αύξηση της ALT είναι προοδευτική ή επιμένουσα, η δόση θα πρέπει να μειωθεί αρχικά σε 135 μικρογραμμάρια. Όταν, παρά τη μείωση δόσης, τα επίπεδα της ALT αυξάνονται προοδευτικά, ή η αύξηση συνοδεύεται από αυξημένη χολερυθρίνη ή ενδείξεις ηπατικής μη αντιρρόπησης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με CHB, παροδικές αυξήσεις των επιπέδων ALT, οι οποίες ενίοτε ξεπερνούν το 10x ULN δεν είναι όχι συχνές, και μπορεί να αντικατοπτρίζουν ανοσολογική κάθαρση. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινάει αν η τιμή της ALT είναι >10x ULN. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αύξησης της ALT η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με συχνότερη παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Αν η δόση του Pegasys μειωθεί ή διακοπεί προσωρινά, η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μόλις αρχίσουν να αποκαθίστανται τα επίπεδα της ALT (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα Β και C - παιδιατρικοί ασθενείς

Το Pegasys αντενδείκνυται σε νεογνά και μικρά παιδιά μέχρι 3 ετών, λόγω του εκδόχου βενζυλική αλκοόλη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία πριν από το 18^ο έτος της ηλικίας τους θα πρέπει να διατηρήσουν την παιδιατρική δοσολογία έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Η δοσολογία του Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην επιφάνεια σώματος (BSA). Για τον υπολογισμό της BSA, συνιστάται η χρήση της εξίσωσης Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Height (cm) \times Weight (kg)}{3600}\right)}$$

Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 48 εβδομάδες σε ασθενείς με CHB.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας για CHB, θα πρέπει να έχουν τεκμηριωθεί εμμένοντα αυξημένα επίπεδα της ALT στον ορό. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με καμία ή ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα ALT κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διάρκεια της θεραπείας με Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC εξαρτάται από τον ιικό γονότυπο. Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιικούς γονοτύπους 2 ή 3 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 24 εβδομάδων, ενώ οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με οποιοδήποτε άλλο γονότυπο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 48 εβδομάδων. Οι ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA παρά την αρχική θεραπεία των 24 εβδομάδων, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία, καθώς είναι μάλλον απίθανο να επιτύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών με CHB, που έχουν επιφάνεια σώματος (BSA) μεγαλύτερη από 0,54 m² και για παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 έως 17 ετών με CHC, που έχουν επιφάνεια σώματος (BSA) μεγαλύτερη από 0,71 m², οι συνιστώμενες δόσεις για το Pegasys παρέχονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δοσολογικές συστάσεις του Pegasys για παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και χρόνια ηπατίτιδα C

Εύρος Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area, BSA) (m ²)		Εβδομαδιαία δόση (μg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Για παιδιατρικούς ασθενείς, με βάση τις τοξικότητες, μπορούν να διενεργηθούν έως και τρία επίπεδα τροποποίησης της δόσης πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής ή της οριστικής διακοπής της δόσης (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης του Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή χρόνια ηπατίτιδα C

Δόση έναρξης (μg)	Μείωση κατά 1 επίπεδο (μg)	Μείωση κατά 2 επίπεδα (μg)	Μείωση κατά 3 επίπεδα (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Οι συστάσεις για τις τροποποιήσεις της δόσης του Pegasys λόγω τοξικοτήτων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με CHB και CHC παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης του Pegasys λόγω τοξικοτήτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή χρόνια ηπατίτιδα C

Τοξικότητα	Τροποποίηση της δόσης του Pegasys
Ουδετεροπενία	500 έως < 750 κύτταρα/mm ³ : Αμεση προσαρμογή κατά 1 επίπεδο. 250 έως < 500 κύτταρα/mm ³ : διακόψτε τη χορήγηση της δόσης μέχρι ≥ 1.000 κύτταρα/mm ³ , στη συνέχεια συνεχίστε τη δόση με προσαρμογές κατά 2 επίπεδα και παρακολουθήστε. < 250 κύτταρα/mm ³ (ή εμπύρετη ουδετεροπενία): διακόψτε τη θεραπεία.
Θρομβοπενία	Αιμοπετάλια 25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm ³ : προσαρμογή κατά 2 επίπεδα. Αιμοπετάλια < 25.000 κύτταρα/mm ³ : διακόψτε τη θεραπεία.
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Για επίμονες ή ανοδικές αυξήσεις ≥ 5 , ωστόσο < 10 x ULN, μειώστε τη δόση με προσαρμογή κατά 1 επίπεδο και παρακολουθήστε εβδομαδιαία τα επίπεδα της ALT για να διασφαλίσετε ότι είναι σταθερά ή μειούμενα. Για επίμονες τιμές ALT ≥ 10 x ULN διακόψτε τη θεραπεία.

Προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς – διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Για τα παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 έως 17 ετών με CHC, η συνιστώμενη δόση της ριμπαβιρίνης βασίζεται στο βάρος σώματος του ασθενούς, με μία δόση στόχο των 15 mg/kg/ημέρα, χωρισμένη σε δύο ημερήσιες δόσεις. Για τα παιδιά και τους εφήβους με βάρος 23 kg ή περισσότερο, ένα δοσολογικό σχήμα με 200 mg δισκία ριμπαβιρίνης παρέχεται στον Πίνακα 7. Οι ασθενείς και οι φροντιστές δεν πρέπει να προσπαθήσουν να σπάσουν τα δισκία των 200 mg.

Πίνακας 7: Δοσολογικές συστάσεις της ριμπαβιρίνης για παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας 5 έως 17 ετών

Βάρος σώματος σε kg (lbs)	Ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης (Περίπου 15 mg/kg/ημέρα)	Αριθμός δισκίων ριμπαβιρίνης
23-33 (51-73)	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
34-46 (75-101)	600 mg/ ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
47-59 (103-131)	800 mg/ ημέρα	2 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
60-74 (132-163)	1.000 mg/ ημέρα	2 x 200 mg δισκία π.μ. 3 x 200 mg δισκία μ.μ.
≥ 75 (>165)	1.200 mg/ ημέρα	3 x 200 mg δισκία π.μ. 3 x 200 mg δισκία μ.μ.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ριμπαβιρίνη δεν θα πρέπει ποτέ να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, για τη διαχείριση όλων των άλλων τοξικοτήτων πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τους ενήλικες.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία με ριμπαβιρίνη τοξικότητες, όπως η αναιμία που προέρχεται από τη θεραπεία, θα πρέπει να ελέγχονται με τη μείωση της πλήρους δόσης. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης παρέχονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης της ριμπαβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Πλήρης δόση (Περίπου 15 mg/kg/ημέρα)	Τροποποίηση δόσης σε ένα στάδιο (Περίπου 7,5 mg/kg/ημέρα)	Αριθμός δισκίων ριμπαβιρίνης
400 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ.
600 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
800 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
1.000 mg/ημέρα	600 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
1.200 mg/ ημέρα	600 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της συνιστώμενης δοσολογίας των 180 μικρογραμμαρίων μία φορά την εβδομάδα όταν δίδεται θεραπεία με Pegasys σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η μειωμένη δόση των 135 μg μία φορά την εβδομάδα συνιστάται σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Ανεξαρτήτως της δόσης έναρξης ή του βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες μειώσεις της δόσης του Pegasys καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, στην περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (π.χ. Child Pugh A), το Pegasys έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματικό όσο και ασφαλές. Το Pegasys δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (π.χ. Child Pugh B ή C ή αιμορραγούντες κίρρους του οισοφάγου) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κλίμακα ταξινόμησης των Child-Pugh διαχωρίζει τους ασθενείς σε ομάδες A, B και C, ή “Ήπια νοσούντες”, “Μέτρια νοσούντες” και “Βαριά νοσούντες” οι οποίες αντιστοιχούν σε βαθμολογία 5-6, 7-9 και 10-15, αντίστοιχα.

Τροποποιημένη Αξιολόγηση

Αξιολόγηση	Βαθμός διαταραχής	Βαθμολογία
Εγκεφαλοπάθεια	Απούσα	1
	Βαθμός 1-2	2
	Βαθμός 3-4*	3
Ασκίτης	Απών	1
	Ελαφρύς	2
	Μέτριος	3
S-Χολερυθρίνη (mg/dl) (μονάδα SI = $\mu\text{mol/l}$)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Λευκωματίνη (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*Βαθμολόγηση διαταραχής σύμφωνα με τους Trey, Burns & Saunders (1966)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με Pegasys στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με CHC ηλικίας 3 έως 5 ετών ή που έχουν αποτύχει να θεραπευθούν επαρκώς στο παρελθόν. Δεν υπάρχουν στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV / HIV ή νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Pegasys χορηγείται υποδορίως στην κοιλιά ή τους μηρούς. Η έκθεση στο Pegasys ήταν μειωμένη σε μελέτες μετά τη χορήγηση του Pegasys στον βραχίονα (βλ. παράγραφο 5.2).

Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Pegasys.

Το Pegasys έχει σχεδιαστεί για χορήγηση από τον ασθενή ή τον φροντιστή. Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ένα άτομο και είναι μόνο για μία χρήση.

Για μη επαγγελματίες υγείας συνιστάται κατάλληλη εκπαίδευση για τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Το «Φύλλο Οδηγιών Χρήσης», που παρέχεται στο κουτί, θα πρέπει να ακολουθείται προσεκτικά από τον ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στις ιντερφερόνες άλφα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Βαριά ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος
- Ιστορικό βαριάς προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι έχουν κίρρωση και βαθμολογία κατά Child-Pugh μεγαλύτερη ή ίση με 6, εκτός εάν οφείλεται σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία που προκαλείται από φαρμακευτικά προϊόντα όπως αταζαναβίρη και ινδιναβίρη
- Συνδυασμός με telbivudine (βλ. παράγραφο 4.5)
- Νεογνά και μικρά παιδιά ηλικίας έως 3 ετών, λόγω του εκδόχου βενζυλική αλκοόλη (βλ. παράγραφο 4.4 για τη βενζυλική αλκοόλη)

- Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η παρουσία, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης, ειδικότερα σοβαρής κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικό και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ): Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαιτέρως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys, και ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένης επιθετικής συμπεριφοράς (μερικές φορές στρεφόμενη σε άλλους όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικών διαταραχών, μανίας, σύγχυσης και μεταβολών της διανοητικής κατάστασης, έχουν παρατηρηθεί με ιντερφερόνες άλφα. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Αν εμφανίσουν συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών, η πιθανή σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογράφο ιατρό και να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Αν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εξακριβώνεται ιδεασμός αυτοκτονίας, συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία με Pegasys, και ο ασθενής να παρακολουθείται, με την απαραίτητη ψυχιατρική παρέμβαση.

Ασθενείς με ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων: Αν η θεραπεία με Pegasys κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρές ψυχιατρικές νόσους ή ιστορικό τέτοιων νόσων, η θεραπεία αυτή θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον έχει εξασφαλιστεί η κατάλληλη εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χρήση του Pegasys σε παιδιά και εφήβους με παρουσία ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών παθήσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με χρήση/κατάχρηση ουσιών: Ασθενείς προσβεβλημένοι από Ηπατίτιδα C οι οποίοι έχουν μία συνυπάρχουσα διαταραχή από χρήση ουσιών (αλκοόλη, κάνναβη κλπ) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπάρχουσων ψυχιατρικών διαταραχών όταν βρίσκονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα κρίνεται απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συννοσηροτήτων και το ενδεχόμενο χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και να αντιμετωπίζονται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης που περιλαμβάνει έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σε θέματα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό σε θέματα εθισμού, προκειμένου ο ασθενής να αξιολογείται, να λαμβάνει θεραπεία και να παρακολουθείται. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται πρόιμη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys +/- ριμπαβιρίνη διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών, η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν συχνές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα ευρήματα ασφάλειας που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους στις κλινικές δοκιμές κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία με Pegasys +/- ριμπαβιρίνη προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αναστρεψιμότητα της οποίας είναι αβέβαιη.

Ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης θα πρέπει να σταθμιστεί σε σχέση με τα χαρακτηριστικά της νόσου του παιδιού, όπως η ένδειξη για εξέλιξη της νόσου (κυρίως ίνωσης), συννοσηρότητες που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως η συν-λοίμωξη από HIV), καθώς και προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (για τη λοίμωξη από HBV κυρίως ο γονότυπος HBV και τα επίπεδα ALT, για τη λοίμωξη από HCV κυρίως ο γονότυπος HCV και τα επίπεδα HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Όποτε είναι δυνατό, το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει την αγωγή μετά την εφηβική αυξητική έκρηξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εργαστηριακές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pegasys, συνιστάται η διεξαγωγή του συνήθους αιματολογικού και βιοχημικού εργαστηριακού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν αποδεκτές τιμές για την έναρξη της θεραπείας:

- Αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 90.000 κύτταρα/ mm^3
- ANC ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3
- Επαρκώς ρυθμιζόμενη θυρεοειδική λειτουργία (TSH και T4).

Θα πρέπει να επαναλαμβάνονται αιματολογικές εξετάσεις μετά από 2 και 4 εβδομάδες και θα πρέπει να διενεργούνται βιοχημικές εξετάσεις στις 4 εβδομάδες. Πρόσθετες εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της γλυκόζης).

Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις τόσο του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) όσο και του ANC, που αρχίζουν συνήθως μέσα στις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τις 8 εβδομάδες θεραπείας, προοδευτικές μειώσεις ήταν σπάνιες. Η μείωση του ANC ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τον τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), έφτασε σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι την 8^η εβδομάδα στην πλειοψηφία των ασθενών και επανήλθε στην αρχική του τιμή πριν από την έναρξη της αγωγής σε όλους τους ασθενείς μετά από περίπου 16 εβδομάδες.

Η θεραπεία με Pegasys έχει συσχετιστεί με μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, που επανήλθαν στα προ θεραπείας επίπεδα κατά την παρακολούθηση στη μεταθεραπευτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητη η τροποποίηση δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εμφάνιση αναιμίας (αιμοσφαιρίνη <10 g/dl) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως και 15% των ασθενών με CHC σε κλινικές δοκιμές στη θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη. Η συχνότητα εμφάνισης εξαρτάται από τη διάρκεια της αγωγής και από τη δόση της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναιμίας είναι υψηλότερος στο γυναικείο πληθυσμό.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Pegasys σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από τη διακοπή της αντιιικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και συγχορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση της θεραπείας συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με CHC οι οποίοι εμφάνισαν αποτυχία σε προηγούμενη αγωγή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς που διέκοψαν την προηγούμενη θεραπεία λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι θεράποντες γιατροί αυτών των ασθενών θα πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τους κινδύνους έναντι των ωφελειών της χορήγησης εκ νέου θεραπευτικής αγωγής.

Ενδοκρινικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς ή επιδείνωση προϋπαρχουσών διαταραχών στη λειτουργία του θυρεοειδούς με τη χρήση ιντερφερόνων άλφα, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Pegasys, πρέπει να εκτιμώνται τα επίπεδα των TSH και T4. Η θεραπεία με Pegasys μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί εάν είναι δυνατή η διατήρηση των επιπέδων της TSH στα φυσιολογικά όρια με φαρμακευτικά μέσα. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει κλινικά συμπτώματα που βρίσκονται σε συμφωνία με πιθανή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, απαιτείται καθορισμός των επιπέδων της TSH κατά την πορεία της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει παρατηρηθεί με Pegasys υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία και σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις οι οποίες δεν μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά με φαρμακευτική αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινούν μονοθεραπεία με Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού με Pegasys / ριμπαβιρίνη. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν αυτές τις καταστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίες δεν μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία με Pegasys / ριμπαβιρίνη.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Υπέρταση, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θωρακικό άλγος και έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν συσχετιστεί με τη θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Συνιστάται οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες να κάνουν ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pegasys. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε έκπτωση της καρδιαγγειακής κατάστασης, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί να απαιτηθεί μείωση δόσης ή διακοπή της ριμπαβιρίνης, λόγω αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται. Αυξήσεις των επιπέδων της ALT πάνω από τις τιμές κατά την έναρξη της αγωγής έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Pegasys, μεταξύ των οποίων και ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση. Όταν η αύξηση των επιπέδων της ALT είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική, παρά τη μείωση δόσης, ή η αύξηση συνοδεύεται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στη CHB, σε αντίθεση με τη CHC, παροξύνσεις της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι ασυνήθεις και χαρακτηρίζονται από παροδικές και δυνητικά σημαντικές αυξήσεις της ALT του ορού.

Σε κλινικές δοκιμές με Pegasys στην HBV, αξιοσημείωτες αυξήσεις των τρανσαμινασών συνοδεύτηκαν από ήπιες αλλαγές άλλων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας και χωρίς ένδειξη ηπατικής μη αντιρρόπησης. Στα μισά περίπου περιστατικά αυξήσεων που ξεπερνούσαν το 10x ULN, η δοσολογία του Pegasys μειώθηκε ή διακόπηκε μέχρις ότου οι τιμές των τρανσαμινασών αποκατασταθούν στο φυσιολογικό, ενώ η υπόλοιπη θεραπεία συνεχίστηκε αμετάβλητη. Συνστήθηκε συχνότερη παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε όλες τις περιστάσεις.

Υπερευαισθησία

Σπανίως έχει παρατηρηθεί σοβαρή, οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσυστολή, αναφυλαξία) κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται αμέσως η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν επιβάλλουν τη διακοπή της αγωγής.

Αυτοάνοση νόσος

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια αγωγής με ιντερφερόνες άλφα. Οι ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Οι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα αυτοάνοσων διαταραχών πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και ο λόγος οφέλους/κινδύνου της συνεχόμενης θεραπείας με ιντερφερόνη πρέπει να επαναξιολογείται (βλ. επίσης *Ενδοκρινικό Σύστημα* στις παραγράφους 4.4 και 4.8).

Περιστατικά του συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με CHC που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το ακουστικό σύστημα, τους μύνηγγες και το δέρμα. Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να συζητηθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Πυρετός/λοιμώξεις

Παρ' ότι ο πυρετός μπορεί να σχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που αναφέρεται συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιντερφερόνη, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες του επίμονου πυρετού ιδιαιτέρως σοβαρές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιικές, μυκητιασικές), ειδικότερα σε ασθενείς με ουδετεροπενία. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιικές, μυκητιασικές) και σηψαιμία κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνες άλφα συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Θα πρέπει να χορηγείται άμεσα η κατάλληλη αγωγή κατά των λοιμώξεων και να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

Οφθαλμικές μεταβολές

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί με Pegasys αμφιβληστροειδοπάθεια συμπεριλαμβανομένων αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς, βामβακοειδείς κηλίδες, οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική νευροπάθεια και απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας του αμφιβληστροειδούς οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση πριν από την έναρξη της αγωγής. Οποιοσδήποτε ασθενής παραπονεθεί για μείωση ή απώλεια όρασης πρέπει να υποβληθεί αμέσως σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Οι ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με προϋπάρχουσες οφθαλμικές διαταραχές (π.χ. διαβητική ή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys. Η θεραπεία με Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμικές διαταραχές.

Πνευμονικές μεταβολές

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys έχουν αναφερθεί πνευμονικά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν δύσπνοια, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονία και πνευμονίτιδα. Στην περίπτωση

επίμονων ή ανεξήγητων πνευμονικών διηθήσεων ή βλάβης της πνευμονικής λειτουργίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Διαταραχές δέρματος

Η χρήση ιντερφερονών άλφα έχει συσχετιστεί με επιδείνωση ή πρόκληση ψωρίασης και σαρκοειδωσης. Το Pegasys πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ψωρίαση και σε περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων ψωριασικών αλλοιώσεων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Μεταμόσχευση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Pegasys και ριμπαβιρίνη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και άλλες μεταμοσχεύσεις. Απορρίψεις ηπατικών και νεφρικών μοσχευμάτων έχουν αναφερθεί με Pegasys, μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρακαλείστε να διαβάσετε τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με τη θεραπεία της λοίμωξης HCV, για λόγους επίγνωσης καθώς και για την αντιμετώπιση των ειδικών τοξικοτήτων του κάθε προϊόντος και για την πιθανότητα υπερκαλυπτόμενων τοξικοτήτων με το Pegasys με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Στη μελέτη NR15961, η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας και γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σταβουδίνη και ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ήταν 3% (12/398).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, πρέπει να εφιστάται η προσοχή όταν προστίθενται Pegasys και ριμπαβιρίνη σε αγωγή HAART (βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και με προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας της ηπατικής αντιρρόπησης, και πιθανόν θανάτου, εάν λαμβάνουν αγωγή με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Οι παράμετροι οι οποίες μπορεί να συσχετιστούν με ηπατική μη αντιρρόπηση σε κίρρωτικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη κατά την έναρξη της αγωγής, περιλαμβάνουν αυξημένη χολερυθρίνη ορού, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και θεραπεία με διδανοσίνη (ddI).

Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιντοβουντίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασθενείς με συν-λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ηπατικής μη αντιρρόπησης (συμπεριλαμβανομένων ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, κίρρωσης αιμορραγίας, έκπτωσης ηπατικής συνθετικής λειτουργίας, π.χ. βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μεγαλύτερη). Η βαθμολογία κατά Child-Pugh μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία (όπως έμμεση υπερχολερυθριναιμία, μειωμένη λευκοματίνη) και οι οποίοι δεν οφείλονται απαραίτητα στην ηπατική μη αντιρρόπηση. Η θεραπεία με Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς με ηπατική μη αντιρρόπηση.

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, περιορισμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με αριθμό CD4 μικρότερο των 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται λοιπόν μεγάλη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης. Επιπροσθέτως η ξηροστομία θα μπορούσε να έχει επιβλαβή επίδραση στα δόντια και τις στοματικές βλεννογόνους κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν πολύ καλά τα δόντια τους δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλονται τακτικά σε οδοντιατρική εξέταση. Επιπροσθέτως, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν έμετο. Αν εμφανιστεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς, να ξεπλένουν πολύ καλά το στόμα τους κατόπιν τούτου.

Χρήση πεγκιντερφερόνης ως μακροχρόνιας μονοθεραπείας συντήρησης (μη εγκεκριμένη χρήση)

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη στις ΗΠΑ (HALT-C) μη ανταποκρινόμενων ασθενών με λοίμωξη HCV με ποικίλους βαθμούς ίνωσης και στους οποίους μελετήθηκαν 3,5 χρόνια μονοθεραπείας με 90 μικρογραμμάρια/εβδομάδα Pegasys, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βαθμού ίνωσης ή σχετικά κλινικά συμπτώματα.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Η ενδοφλέβια χορήγηση της βενζυλικής αλκοόλης έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και θανάτους σε νεογνά («σύνδρομο βαριάς αναπνοής»). Δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή νεογνήνητα. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά έως 3 ετών.

Μεγάλοι όγκοι πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο όταν είναι απαραίτητο, ειδικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η χορήγηση 180 μικρογραμμαρίων Pegasys μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες σε υγιή άτομα (άρρενες) δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εικόνα των merphenytoin, dapson, debrisoquine και tolbutamide, υποδεικνύοντας ότι το Pegasys δεν έχει καμία επίδραση στην *in vivo* μεταβολική δραστηριότητα των ισοενζύμων 3A4, 2C9, 2C19 και 2D6 του κυτοχρώματος P450.

Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 25% στην AUC της θεοφυλλίνης (δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 1A2), γεγονός που αποδεικνύει ότι το Pegasys είναι αναστολέας της δράσης του P450 1A2. Οι συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να γίνονται οι κατάλληλες προσαρμογές της δόσης της θεοφυλλίνης για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Pegasys και θεοφυλλίνη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ θεοφυλλίνης και Pegasys είναι πιθανό να μεγιστοποιείται μετά από περισσότερο από 4 εβδομάδες θεραπείας με Pegasys.

Ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο και ασθενείς με λοίμωξη HBV μόνο

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη 24 ασθενών με HCV λοίμωξη οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη (διάμεση δόση 95 mg, εύρος 30 mg έως 150 mg), η θεραπεία με

180 μικρογραμμάρια Pegasys υποδορίως εφάπαξ εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες συσχετίστηκε με μέση τιμή επιπέδων μεθαδόνης 10-15% υψηλότερης αυτής πριν από την έναρξη της αγωγής. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη: παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας από μεθαδόνη. Ιδιαίτερως σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση μεθαδόνης, θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc.

Η ριμπαβιρίνη, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινोσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε μία συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊνोσίνης (6-methylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημεία της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών υπομελετών βασικών δοκιμών φάσης III δεν επέδειξαν καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της λαμβουδίνης με το Pegasys σε ασθενείς με HBV ή μεταξύ Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με HCV.

Μία κλινική δοκιμή που ερευνά το συνδυασμό της telbivudine 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός αυτών των συμβαμάτων δεν είναι γνωστός, επομένως η συγχορήγηση telbivudine με άλλες ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ή συμβατικές) ενδέχεται να εμπεριέχει υπερβολικό κίνδυνο. Επιπλέον, το όφελος του συνδυασμού telbivudine με ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή συμβατική) δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Επομένως, ο συνδυασμός Pegasys με telbivudine αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής απόδειξη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε 47 ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι ολοκλήρωσαν μία φαρμακοκινητική υπομελέτη 12 εβδομάδων για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της ριμπαβιρίνης στην ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση κάποιων νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη). Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν αρκετά ευρεία. Η έκθεση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα δεν εμφανίστηκε να επηρεάζεται από τη σύγχρονη χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs).

Δεν συνιστάται σύγχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης. Η έκθεση στη διδανοσίνη ή στον ενεργό μεταβολίτη αυτής (5'-τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη) αυξάνεται *in vitro* όταν η διδανοσίνη συγχορηγείται με ριμπαβιρίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας με μοιραία έκβαση, καθώς και περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα και συμπτωματική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, με τη χρήση ριμπαβιρίνης.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση αναιμίας εξαιτίας της ριμπαβιρίνης όταν η ζιντοβουντίνη αποτελεί μέρος της αντιρετροϊκής αγωγής παρόλο που πρέπει να εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός. Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιντοβουντίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται η αντικατάσταση της ζιντοβουντίνης με σχήμα συνδυασμού αντιρετροϊκής αγωγής αν αυτό έχει ήδη καθιερωθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό προκαλούμενης από τη ζιντοβουντίνη αναιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία από τη χρήση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με ιντερφερόνη άλφα-2α σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Pegasys πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκιντερφερόνη άλφα-2α /μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α στη γονιμότητα των γυναικών. Έχει βρεθεί παράταση του εμμηνορρυσιακού κύκλου με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α σε θηλυκούς πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

Χρήση με ριμπαβιρίνη

Έχουν καταδειχθεί σημαντικές τερατογενετικές και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις σε όλα τα είδη πειραματόζωων που εκτέθηκαν σε ριμπαβιρίνη. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες. Απαιτείται εξαιρετικά μεγάλη προσοχή για την αποφυγή της κύησης σε γυναίκες ασθενείς ή σε συντρόφους ανδρών ασθενών που λαμβάνουν Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Pegasys έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή σε ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, σύγχυση, υπνηλία ή κόπωση ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Χρόνια ηπατίτιδα Β σε ενήλικες ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές 48 εβδομάδων θεραπείας και 24 εβδομάδων παρακολούθησης, το προφίλ ασφάλειας του Pegasys στη CHB ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει παρατηρηθεί στη CHC. Με εξαίρεση την πυρεξία, η συχνότητα της πλειοψηφίας των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με CHB, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με μονοθεραπεία με Pegasys συγκριτικά με ασθενείς με CHC που έλαβαν αγωγή με μονοθεραπεία Pegasys (βλ. Πίνακα 9). Ανεπιθύμητα συμβάντα σημειώθηκαν στο 88% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Pegasys συγκριτικά με 53% των ασθενών στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου λαμβιβουδίνη, ενώ ποσοστό 6% των ασθενών που έλαβε αγωγή με Pegasys και ποσοστό 4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με λαμβιβουδίνη εμφάνισε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια των μελετών. Ανεπιθύμητα συμβάντα ή διαταραχές των εργαστηριακών τιμών είχαν ως αποτέλεσμα την απόσυρση του 5% των ασθενών από τη θεραπεία με Pegasys, ενώ ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών αποσύρθηκε από

τη θεραπεία με λαμβιβουδίνη γι' αυτούς τους λόγους. Το ποσοστό των ασθενών με κίρρωση, οι οποίοι αποσύρθηκαν από τη θεραπεία ήταν παρόμοιο με αυτό του συνολικού πληθυσμού σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Η συχνότητα και η βαρύτητα των συχνότερα αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων με Pegasys είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν αναφερθεί με ιντερφερόνη άλφα-2α (βλ. Πίνακα 9). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με 180 μικρογραμμάρια Pegasys ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και ήταν αντιμετωπίσιμες χωρίς την ανάγκη τροποποίησης των δόσεων ή διακοπής της θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ασθενείς

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Σε μία κλινική δοκιμή μη ανταποκριθέντων ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη, στην οποία εκτέθηκαν ασθενείς σε 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας, η συχνότητα αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή διαταραχών των εργαστηριακών τιμών λόγω της θεραπείας με Pegasys και ριμπαβιρίνη, ήταν 6% και 7% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 48 εβδομάδων και 12% και 13% - αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 72 εβδομάδων. Ομοίως για ασθενείς με κίρρωση ή μετάπτωση προς κίρρωση, οι συχνότητες απόσυρσης από τη θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη ήταν υψηλότερες στα σκέλη θεραπείας των 72 εβδομάδων (13% και 15%) έναντι αυτών στα σκέλη θεραπείας των 48 εβδομάδων (6% και 6%). Ασθενείς που αποσύρθηκαν από προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη λόγω αιματολογικής τοξικότητας αποκλείστηκαν από την ένταξή τους σ' αυτή τη δοκιμή.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, μη ανταποκριθέντες ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση (βαθμολογία κατά Ishak 3 έως 6), και αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της αγωγής 50.000 κύτταρα/mm³ έλαβαν αγωγή για 48 εβδομάδες. Οι διαταραχές των αιματολογικών εργαστηριακών τιμών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της δοκιμής περιελάμβαναν αναιμία (26% των ασθενών εμφάνισαν αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 10 g/dl), ουδετεροπενία (30% των ασθενών εμφάνισαν τιμή ANC < 750 κύτταρα/mm³), και θρομβοπενία (13% των ασθενών εμφάνισαν αριθμό αιμοπεταλίων < 50.000 κύτταρα/mm³) (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα C και συν-λοίμωξη HIV

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η κλινική εικόνα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκε για το Pegasys, μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο. Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 1\%$ έως $\leq 2\%$ των ασθενών: αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, γρίπη, πνευμονία, ασταθές συναίσθημα, απάθεια, εμβοές, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, χειλίτιδα, επίκτητη λιποδυστροφία και χρωματουρία. Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις του απόλυτου αριθμού κυττάρων CD4+ μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση του ποσοστού κυττάρων CD4+. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Η χρήση του Pegasys δεν είχε αισθητή αρνητική επίδραση στον έλεγχο της ιαμίας από HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό κυττάρων CD4+ < 200/μl.

Συνοπτική λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μονοθεραπεία Pegasys σε ενήλικες ασθενείς με CHB ή CHC και με συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με CHC. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές

($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Για αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες με μονοθεραπεία Pegasys στην CHB ή CHC ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, καντιντίαση του στόματος, έρπης απλός, μυκητιασικές, ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις	Πνευμονία, λοίμωξη του δέρματος	Ενδοκαρδίτιδα, εξωτερική ωτίτιδα		Σηψαιμία
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Ηπατικό νεόπλασμα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια		Πανκυτταροπενία	Απλαστική αναιμία	Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Σαρκοείδωση, θυρεοειδίτιδα	Αναφυλαξία, συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Απόρριψη ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος, νόσος Vogt-Koyanagi-Harada
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	Διαβήτης	Διαβητική κετοξέωση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη*, άγχος, αϋπνία*	Επιθετικότητα, μεταβολή της διάθεσης, συναισθηματικές διαταραχές, νευρικότητα, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψευδαισθήσεις	Αυτοκτονία, ψυχωτική διαταραχή		Μανία, διπολικές διαταραχές, ιδεασμός ανθρωποκτονίας

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη*, διαταραχή της συγκέντρωσης	Συγκοπή, ημικρανία, διαταραχή της μνήμης, αδυναμία, υπαισθησία, υπεραισθησία, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία	Περιφερική νευροπάθεια	Κώμα, σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου		Εγκεφαλική ισχαιμία
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή των οφθαλμών, ξηροφθαλμία	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Οπτική νευροπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής, αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια, έλκος κερατοειδούς	Απώλεια όρασης	Σοβαρή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ήλιγγος, ωτικό άλγος	Απώλεια ακοής			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, οίδημα περιφερικό, αίσθημα παλμών,		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, στηθάγχη, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, περικαρδίτιδα, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Υπέρταση	Εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειίτιδα		Περιφερική ισχαιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, βήχας	Δύσπνοια μετά κόπωση, επίσταξη, ρινοφαρυγγίτιδα, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, πονόλαιμος	Συριγμός	Διάμεση πνευμονίτιδα συμπεριλαμβανομένης μοιραίας έκβασης, πνευμονική εμβολή		Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [§]

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*, ναυτία*, κοιλιακό άλγος*	Έμετος, δυσπεψία, δυσφαγία, στοματική εξέλκωση, ουλορραγία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, μετεωρισμός, ξηροστομία	Γαστρεντερική αιμορραγία	Πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα		Ισχαιμική κολίτιδα, μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική δυσλειτουργία	Ηπατική ανεπάρκεια, χολαγγειίτιδα, λιπώδες ήπαρ		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, δερματίτιδα, κνησμός, ξηροδερμία	Ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, διαταραχή του δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας, νυχτερινοί ιδρώτες			Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία	Οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, οστικό άλγος, αυχεναλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκές κράμπες		Μυοσίτιδα		Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Νεφρική ανεπάρκεια		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Ανικανότητα				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, ρίγη*, άλγος*, εξασθένηση, κόπωση, αντίδραση θέσης ένεσης*, ευερεθιστότητα*	Θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάψεις, δίψα				

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο βάρος				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Υπερδοσολογία με ουσία		

* Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε ασθενείς με CHB λοίμωξη που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys

§ Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Εργαστηριακές τιμές

Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μη φυσιολογικές τιμές: αύξηση ALT, αύξηση χολερυθρίνης, διαταραχή ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία, υποφωσφαταιμία), υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία και αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μονοθεραπεία με Pegasys, καθώς και στη θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, έως 2% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένα επίπεδα ALT, τα οποία οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης ή σε διακοπή της αγωγής.

Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις των αιματολογικών τιμών (λευκοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία και αιμοσφαιρίνη) οι οποίες βελτιώθηκαν γενικά με τροποποίηση της δόσης, και επανήλθαν στα προ-θεραπείας επίπεδα μέσα σε 4-8 εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παρατηρήθηκε μέτρια (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) και σοβαρή (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) ουδετεροπενία αντίστοιχα σε 24% (216/887) και 5% (41/887) των ασθενών που λάμβαναν 180 μικρογραμμάρια Pegasys και 1.000/1.200 χιλιοστόγραμμα ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες.

Αντισώματα αντι-ιντερφερόνης

Ποσοστό 1-5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Pegasys ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-ιντερφερόνης. Όπως συμβαίνει και με άλλες ιντερφερόνες, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στη CHB. Ωστόσο, αυτό δεν συσχετίστηκε με έλλειψη θεραπευτικής ανταπόκρισης, σε καμία νόσο.

Λειτουργία θυρεοειδούς

Η αγωγή με Pegasys συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές ανωμαλίες των εργαστηριακών τιμών των ορμονών του θυρεοειδούς, οι οποίες απαιτήσαν κλινική παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συχνότερες εκδήλωσεις που παρατηρήθηκαν (4,9%) σε ασθενείς που λάμβαναν Pegasys/ριμπαβιρίνη (NV 15801) είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με άλλες ιντερφερόνες.

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρόλο που οι αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η πλειοψηφία αυτών ήταν δυνατόν να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της δόσης και με τη χρήση αυξητικών παραγόντων και δεν απαιτήθηκε συχνά η πρόωγη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του αριθμού των ουδετερόφιλων (ANC) κάτω των $500 \text{ κυττάρων}/\text{mm}^3$ σε ποσοστό 13% και 11% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μείωση των αιμοπεταλίων κάτω των $50.000 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$ σε ποσοστό 10% και 8% των ασθενών που

λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10 g/dl) σε ποσοστό 7% και 14% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Σε μία κλινική δοκιμή (YV25718) με 111 παιδιατρικούς ασθενείς (3 έως 17 ετών) που έλαβαν αγωγή με Pegasys για 48 εβδομάδες, το προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με CHB και σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC.

Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στο ύψος και το βάρος για βαθμολογίες ηλικίας Z την Εβδομάδα 48 της θεραπείας στη μελέτη YV25718 ήταν -0,07 και -0,21 (n=108 και n=106 αντίστοιχα) για τους ασθενείς που έλαβαν Pegasys, συγκριτικά με -0,01 και -0,08 (n=47 το καθένα) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Στην Εβδομάδα 48 της θεραπείας με Pegasys, παρατηρήθηκε εκατοστημοριακή μείωση ύψους ή βάρους άνω των 15 εκατοστημορίων στις κανονικοποιημένες καμπύλες ανάπτυξης σε 6% των ασθενών για το ύψος και 13% των ασθενών για το βάρος, ενώ στην ομάδα άνευ θεραπείας ήταν 2% των ασθενών για το ύψος και 9% για το βάρος. Ανάκαμψη στην ανάπτυξη μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών σε μελέτες βραχυχρόνιας (81% έως 2 έτη) και μακροχρόνιας παρακολούθησης (82% έως 5 έτη).

Χρόνια ηπατίτιδα C

Σε μία κλινική δοκιμή με 114 παιδιατρικούς ασθενείς (5 έως 17 ετών) που έλαβαν αγωγή με Pegasys μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.1), χρειάστηκε τροποποίηση της δοσολογίας περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών, πιο συχνά για ουδετεροπενία και αναιμία. Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Στην παιδιατρική μελέτη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού έως και 48 εβδομάδες με Pegasys και ριμπαβιρίνη ήταν γριππώδης συνδρομή (91%), κεφαλαλγία (64%), γαστρεντερική διαταραχή (56%) και τοπική αντίδραση στη θέση ένεσης (45%). Πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε αυτή την ομάδα θεραπείας (n = 55) παρέχεται στον Πίνακα 10. Επτά ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους ασφαλείας (κατάθλιψη, παθολογική ψυχιατρική αξιολόγηση, παροδική τύφλωση, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και αναιμία). Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε 2 ασθενείς στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη (υπεργλυκαιμία και χολοκυστεκτομή).

Αναστολή της ανάπτυξης παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη εμφάνισαν καθυστέρηση στις αυξήσεις του βάρους και του ύψους μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Τα εκατοστημόρια του «βάρους για την ηλικία» και του «ύψους για την ηλικία» των ασθενών της κανονικής κατανομής του πληθυσμού, μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στο τέλος των 2 ετών παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν επιστρέψει στην αρχική εκατοστημοριακή φυσιολογική καμπύλη ανάπτυξης βάρους και ύψους (μέσο εκατοστιαίο βάρος ήταν 64% κατά την έναρξη και 60% στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία, μέσο εκατοστιαίο ύψος ήταν 54% κατά την έναρξη και 56% στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία). Στο τέλος της θεραπείας, το 43% των ασθενών εμφάνισε εκατοστημοριακή μείωση βάρους κατά 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο, και 25% (13 από 53) παρουσίασαν μείωση ύψους 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο για τις κανονικές καμπύλες ανάπτυξης. Στα 2 έτη μετά τη θεραπεία, το 16% (6 από 38) των ασθενών παρέμεινε 15 εκατοστημόρια ή και περισσότερο κάτω από την αρχική καμπύλη βάρους τους και το 11% (4 από 38) παρέμεινε 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο κάτω από την αρχική καμπύλη ύψους τους.

Το 55% (21 από 38) των ατόμων που ολοκλήρωσε την αρχική μελέτη εντάχθηκε στη μακροχρόνια παρακολούθηση η οποία εκτείνεται έως 6 έτη μετά από τη θεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από τη θεραπεία η ανάκαμψη στην ανάπτυξη στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία διατηρήθηκε έως 6 έτη μετά από τη θεραπεία. Για λίγα άτομα που ήταν περισσότερο από 15 εκατοστημόρια κάτω από την αρχική καμπύλη ύψους τους στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία, αυτά είτε επέστρεψαν σε συγκρίσιμα με τις αρχικές τιμές εκατοστημόρια ύψους στα 6 έτη μετά από τη θεραπεία είτε εντοπίστηκε ένας αιτιολογικός παράγοντας, ο οποίος δεν σχετιζόταν με τη θεραπεία. Η έκταση των διαθέσιμων δεδομένων δεν είναι επαρκής, ώστε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αναστολή της ανάπτυξης λόγω της έκθεσης στο Pegasys είναι πάντα αναστρέψιμη.

Πίνακας 10: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μεταξύ παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη HCV και εντάχθηκαν στη μελέτη NV17424 με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοιμώδης μονοπυρήνωση, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, γρίπη, γαστρεντερίτιδα από ιό, καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, οδοντικό απόστημα, χαλάζιο, ουρολοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Κατάθλιψη, άγχος, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετικότητα, οργή, διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/υπερκινητικότητας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, διαταραχή της συγκέντρωσης, ημικρανία
Οφθαλμικές διαταραχές		Τύφλωση παροδική, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, βλάβη της όρασης, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ωταλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια, επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερική διαταραχή	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, στοματίτιδα, ναυτία, αφθώδης στοματίτιδα, στοματική διαταραχή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία	Οίδημα στο πρόσωπο, φαρμακευτικό εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος	Οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία, ακράτεια, διαταραχή των ουροφόρων οδών
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή, αντίδραση της θέσης ένεσης, ευερεθιστότητα, κόπωση	Πυρεξία, αιμάτωμα στη θέση της ένεσης, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις		Ψυχιατρική αξιολόγηση μη φυσιολογική
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί		Εξαγωγή οδόντος, χολοκυστεκτομή
Κοινωνικές περιστάσεις		Πρόβλημα εκπαίδευσης

Εργαστηριακές τιμές

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης, των ουδετερόφιλων, των αιμοπεταλίων ή αυξημένες τιμές ALT μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότερες εργαστηριακές ανωμαλίες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες που περιλαμβάνουν από δύο ενέσεις σε διαδοχικές ημέρες (αντί με εβδομαδιαίο μεσοδιάστημα) έως και καθημερινές ενέσεις για 1 εβδομάδα (δηλ. 1.260 μικρογραμμάρια/εβδομάδα). Κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε ασυνήθιστα, σοβαρά συμβάματα ή συμβάματα που να περιορίζουν τη θεραπεία. Εβδομαδιαίες δόσεις έως και 540 και 630 μικρογραμμάρια έχουν χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, αντίστοιχα. Οι περιοριστικές της δόσης τοξικότητες ήταν κόπωση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ουδετεροπενία και θρομβοπενία όπως συμβαίνει κατά τη θεραπεία με ιντερφερόνες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03A B11

Μηχανισμός δράσης

Η σύζευξη του αντιδραστηρίου PEG (δισ-μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη) με την ιντερφερόνη άλφα-2α σχηματίζει μία πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α (Pegasys). Το Pegasys έχει *in vitro* τις τυπικές αντιικές και αντιπολλαπλασιαστικές δραστηριότητες της ιντερφερόνης άλφα-2α.

Η ιντερφερόνη άλφα-2α συνδέεται με δισ-[μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη] κατά ένα βαθμό αντικατάστασης ενός mole πολυμερούς / mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 60.000, από την οποία περίπου 20.000 αποδίδεται στο μέρος της πρωτεΐνης του μορίου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα επίπεδα του RNA του HCV μειώνονται με διφασικό τρόπο στους ανταποκρινόμενους ασθενείς με ηπατίτιδα C οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με 180 μικρογραμμάρια Pegasys. Η πρώτη φάση της πτώσης συμβαίνει 24-36 ώρες μετά την πρώτη δόση του Pegasys και ακολουθείται από τη δεύτερη φάση της πτώσης η οποία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 4 έως 16 εβδομάδων σε ασθενείς που επιτυγχάνουν παρατεταμένη ανταπόκριση. Η ριμπαβιρίνη δεν είχε κανένα σημαντικό αποτέλεσμα στην αρχική κινητική του ιού κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 έως 6 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α ή ιντερφερόνης άλφα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Προβλεψιμότητα της ανταπόκρισης

Μία μετα-ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς, 9 κλινικών μελετών του Pegasys ($n = 1.423$) σε CHB HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς, κατέδειξε ότι τα επίπεδα HBsAg και HBV DNA την Εβδομάδα 12 της θεραπείας, είναι προγνωστικά για την τελική έκβαση της θεραπείας στην Εβδομάδα 24 μετά από τη θεραπεία σε ορισμένους γονότυπους. Τα χαρακτηριστικά λειτουργίας αυτών των βιοδεικτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Δεν μπορούν να προσδιοριστούν μεμονωμένοι βιοδείκτες με όρια τιμών (cut-off) ώστε να βελτιστοποιηθούν όλα τα λειτουργικά χαρακτηριστικά [αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV), ευαισθησία, ειδικότητα] και τα πρακτικά χαρακτηριστικά (απλότητα, ευκολία). Το ενδεχόμενο της πρόωμης διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο μίας συγκεκριμένης κλινικής κατάστασης.

Για HBeAg θετικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου B και C, το HBsAg > 20.000 IU/ml ή το HBV DNA $> 8 \log_{10}$ IU/ml την Εβδομάδα 12 μετά από την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αποτυχίας επίτευξης ορομετατροπής HBeAg και HBV-DNA < 2.000 IU/ml στις 24 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία (NPV $> 90\%$). Για τους HBV γονότυπους A και D, το μέγεθος της υποομάδας ήταν ανεπαρκές για ανάλυση.

Για HBeAg αρνητικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου D, το HBsAg > 20.000 IU/ml ή το HBV DNA $> 6,5 \log_{10}$ IU/ml την Εβδομάδα 12 μετά από την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αποτυχίας επίτευξης του HBV-DNA < 2.000 IU / ml και αποκατάστασης της ALT την Εβδομάδα 24 μετά από τη θεραπεία. Το μέγεθος της υποομάδας ήταν ανεπαρκές για ανάλυση. Δεν μπορεί να προσδιοριστεί βιοδείκτης με αποδεκτή απόδοση για HBeAg αρνητικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου B ή C.

Μπορούν να εξεταστούν και άλλοι δημοσιευμένοι βιοδείκτες κατά τη θεραπεία, οι οποίοι είναι προγνωστικοί της τελικής έκβασης της θεραπείας με Pegasys.

Πίνακας 11: Απόδοση μεμονωμένων βιοδεικτών την Εβδομάδα 12 της θεραπείας σε CHB HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς σύμφωνα με τον γονότυπο

Γονότυπος	Όρια τιμών (Cut-off) (IU/ml)	NPV	Ευαισθησία	Ειδικότητα
HBeAg-θετικό^(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-αρνητικό^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA $> 6,5 \log_{10}$	1,00	1,00	0,11

NPV= αρνητική προγνωστική αξία, Ευαισθησία = % του συνόλου των ανταποκριθέντων που δεν ικανοποιούν τον κανόνα διακοπής, Ειδικότητα: % του συνόλου των μη ανταποκριθέντων που ικανοποιούν τον κανόνα διακοπής

(a) Η ανταπόκριση στη θεραπεία για HBeAg θετικούς ασθενείς ορίστηκε ως ορομετατροπή HBeAg (οριζόμενη ως απώλεια HBeAg και παρουσία αντι-HBe) + HBV DNA < 2.000 IU/ml στους 6 μήνες μετά από τη θεραπεία και η ανταπόκριση στη θεραπεία για HBeAg αρνητικούς ασθενείς ορίστηκε ως HBV DNA < 2.000 IU/ml + ALT ομαλοποίηση στους 6 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές εντάχθηκαν ασθενείς με CHB που είχαν ενεργή αναπαραγωγή του ιού όπως αυτή μετρήθηκε με προσδιορισμό του DNA HBV, αυξημένα επίπεδα ALT και βιοψία ήπατος σύμφωνη με χρόνια ηπατίτιδα. Στη μελέτη WV16240 εντάχθηκαν HbeAg θετικοί ασθενείς, ενώ στη μελέτη WV16241 HbeAg αρνητικοί και αντί-HBe θετικοί. Και στις δύο μελέτες η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες και η περίοδος παρακολούθησης χωρίς θεραπεία 24 εβδομάδες. Και στις δύο μελέτες συγκρίθηκε το Pegasys με εικονικό φάρμακο έναντι Pegasys με λαμβουδίνη έναντι λαμβουδίνης μόνο. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με συν-λοίμωξη HBV-HIV σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές.

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης για τις δύο μελέτες. Στη μελέτη WV16240, τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν HBeAg ορομετατροπή και τιμή HBV-DNA μικρότερη του 10^5 αντίγραφα/ml. Στη μελέτη WV16241, οι κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η αποκατάσταση των τιμών ALT στο φυσιολογικό και τιμή HBV-DNA μικρότερη των 2×10^4 αντιγράφων/ml. Το HBV DNA μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR HBV MONITOR (όριο ανίχνευσης 200 αντίγραφα/ml).

Συνολικά 283/1.351 (21%) των ασθενών είχαν προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση, ενώ 85/1.351 (6%) είχαν κίρρωση. Δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση.

Πίνακας 12: Ορολογικές, ιολογικές και βιοχημικές ανταποκρίσεις στη χρόνια ηπατίτιδα B

Παράμετρος Ανταπόκρισης	HBeAg θετικοί Μελέτη WV16240			HBeAg αρνητικοί/αντι-HBe θετικοί Μελέτη WV16241		
	Pegasys 180 µg & Εικονικό φάρμακο (N=271)	Pegasys 180 µg & Λαμβουδίνη 100 mg (N=271)	Λαμβου- δίνη 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg & Εικονικό φάρμακο (N=177)	Pegasys 180 µg & Λαμβουδίνη 100 mg (N=179)	Λαμβου- δίνη 100 mg (N=181)
HBeAg Ορομετατροπή	32% #	27%	19%	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
HBV DNA ανταπόκριση *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Ομαλοποίηση ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg Ορομετατροπή	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* Για HBeAg-θετικούς ασθενείς: HBV DNA $< 10^5$ αντίγραφα/ml

For HBeAg-αρνητικούς/αντι-HBe-θετικούς ασθενείς: HBV DNA $< 2 \times 10^4$ αντίγραφα/ml

τιμή p (έναντι λαμβουδίνης) $\leq 0,01$ (διαστρωματοποιημένο τεστ Cochran-Mantel-Haenszel)

Η ιστολογική ανταπόκριση ήταν παρόμοια στις τρεις θεραπευτικές ομάδες σε κάθε μελέτη: ωστόσο, ασθενείς που έδειξαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής ήταν σημαντικά πιθανότερο να εμφανίσουν επίσης ιστολογική βελτίωση.

Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις μελέτες φάσης III είχαν τις απαιτούμενες προϋποθέσεις να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης (WV 16866). Μεταξύ των ασθενών της μελέτης WV16240, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys και εντάχθηκαν στη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, το ποσοστό μακροχρόνιας ορομετατροπής HBeAg 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας ήταν 48% (73/153). Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys στη μελέτη WV16241, το ποσοστό ανταπόκρισης ως προς τις τιμές HBV-DNA και αποκατάστασης της ALT στο φυσιολογικό 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας ήταν 42% (41/97) και 59% (58/99), αντίστοιχα.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πρόβλεψη της ανταπόκρισης

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2, στον Πίνακα 2.

Ανταπόκριση στη δόση σε μονοθεραπεία

Σε μία άμεση σύγκριση με τα 90 μικρογραμμάρια, η δόση των 180 μικρογραμμάτων συσχετίστηκε με ανώτερη παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με κίρρωση, αλλά σε μία μελέτη σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς ελήφθησαν πολύ παρόμοια αποτελέσματα με δόσεις 135 μικρογραμμάτων και 180 μικρογραμμάτων.

Επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμές σε ενήλικες πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές συμμετείχαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ιντερφερόνη, με CHC επιβεβαιωμένη με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA ορού, με αυξημένα επίπεδα ALT (με εξαίρεση τη μελέτη NR16071) και με βιοψία ήπατος συμβατή με χρόνια ηπατίτιδα. Ειδικά στη μελέτη NV15495 συμμετείχαν ασθενείς με ιστολογική διάγνωση κίρρωσης (περίπου 80%) ή μετάβασης σε κίρρωση (περίπου 20%). Στη μελέτη NR15961 συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV (βλ. Πίνακα 21). Οι ασθενείς αυτοί είχαν σταθεροποιημένη νόσο HIV και ο μέσος όρος του αριθμού T-λεμφοκυττάρων CD4 ήταν περίπου 500 κύτταρα/μλ.

Για ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο, και συν-λοίμωξη HIV-HCV, και για θεραπευτικά σχήματα, διάρκεια θεραπείας και έκβαση της μελέτης βλ. Πίνακες 13,14, 15 και Πίνακα 21 αντίστοιχα. Η ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV RNA όπως μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR™ HCV Test, έκδοση 2.0 (όριο ανίχνευσης 100 αντίγραφα/ml ισοδύναμα με 50 Διεθνείς Μονάδες/ml) και η παρατεταμένη ανταπόκριση ως ένα αρνητικό δείγμα περίπου 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πίνακας 13: Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με CHC

	Μονοθεραπεία Pegasys				Θεραπεία συνδυασμού Pegasys		
	μη-κίρρωτικοί και κίρρωτικοί		κίρρωτικοί		μη-κίρρωτικοί και κίρρωτικοί		
	Μελέτη NV15496 + NV15497 + NV15801		Μελέτη NV15495		Μελέτη NV15942	Μελέτη NV15801	
	Pegasys 180 μg (N=701) 48 εβδομάδες	Ιντερφερόν η άλφα-2α 6 MIU/ 3 MIU & 3 MIU (N=478) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 μg (N=87) 48 εβδομάδες	Ιντερφερόν η άλφα-2α 3 MIU (N=88) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 μg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=436) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 μg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=453) 48 εβδομάδες	Ιντερφερόν-η άλφα-2β 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=444) 48 εβδομάδες
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Συνολική Παραμένουσα Ανταπόκριση	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 11% έως 33% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 3% έως 16% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών μόνο με λοίμωξη HCV, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη σε σχέση με το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε σχέση με το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 14 και Πίνακα 15 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης NV 15942 παρέχουν την αιτιολογία σύστασης δοσολογικού σχήματος με βάση το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα (βλ. Πίνακες 1, 14 και 15).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων δεν επηρεάστηκε σε γενικές γραμμές από την παρουσία/απουσία κίρρωσης. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις αγωγής για τον γονότυπο 1, 2 ή 3 είναι ανεξάρτητες από αυτό το χαρακτηριστικό κατά την έναρξη της αγωγής.

Πίνακας 14: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής μετά από θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV15942				Μελέτη NV15801	
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Ιντερφερόνη άλφα-2β 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Χαμηλό ιικό φορτίο	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Υψηλό ιικό φορτίο	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Γονότυπος 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Χαμηλό ιικό φορτίο	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Υψηλό ιικό φορτίο	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Γονότυπος 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Χαμηλό ιικό φορτίο: = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο: = >800.000 IU/ml

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 48 εβδομάδες έναντι Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 800 mg, 48 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 1,52 (1,07 έως 2,17) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 48 εβδομάδες έναντι Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 24 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 2,12 (1,30 έως 3,46) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Εξετάστηκε η πιθανότητα περικοπής της διάρκειας της θεραπείας σε 24 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 με βάση την παρατεταμένη ταχεία ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στις μελέτες NV15942 και ML17131 (βλ. Πίνακα 15).

Πίνακας 15: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα για το γονότυπο 1 και 4 μετά από θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV15942		Μελέτη ML17131
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Χαμηλό ιικό φορτίο	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Υψηλό ιικό φορτίο	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Γονότυπος 1 όχι RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Χαμηλό ιικό φορτίο	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Υψηλό ιικό φορτίο	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Γονότυπος 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Γονότυπος 4 όχι RVR	(3/6)	(4/6)	-

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

Παρότι περιορισμένα, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 24 εβδομάδες θα μπορούσε να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 16: Υποτροπή ιολογικής ανταπόκρισης στο τέλος της θεραπείας για πληθυσμό με ταχεία ιολογική ανταπόκριση

	Μελέτη NV15942		Μελέτη NV15801
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Χαμηλό ιικό φορτίο	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Υψηλό ιικό φορτίο	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Γονότυπος 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Η πιθανότητα περικοπής της διάρκειας της θεραπείας σε 16 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 εξετάστηκε με βάση την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στη μελέτη NV17317 (βλ. Πίνακα 17).

Στη μελέτη NV17317 η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με ιικό γονότυπο 2 ή 3, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 180 µg Pegasys υποδορίως την εβδομάδα και δόση ριμπαβιρίνης 800 mg και τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 16 ή 24 εβδομάδων. Συνολικά η θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (65%) έναντι της θεραπείας για 24 εβδομάδες (76%) ($p < 0,0001$).

Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση που επιτεύχθηκε εντός 16 εβδομάδων θεραπείας και αυτή που επιτεύχθηκε εντός 24 εβδομάδων θεραπείας εξετάστηκε επίσης σε μία αναδρομική ανάλυση υποομάδων ασθενών που είχαν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και είχαν χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) κατά την έναρξη της αγωγής (βλ. Πίνακα 17).

Πίνακας 17: Συνολική παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση και με βάση την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα για γονότυπο 2 ή 3 κατόπιν θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 16 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Διαφορά θεραπείας [95% ΔΕ]	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%, -0,06%]	$P < 0,0001$
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% , -3,7%]	$P = 0,0006$
Χαμηλό ιικό φορτίο	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% , 0,9%]	$P = 0,11$
Υψηλό ιικό φορτίο	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% , -3,6%]	$P = 0,002$

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (HCV RNA μη ανιχνεύσιμο) την 4^η εβδομάδα.

Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μία υψηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (π.χ. 1.000/1.200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Τα δεδομένα κατέδειξαν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 16 εβδομάδες συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 18).

Πίνακας 18: Υποτροπή ιολογικής ανταπόκρισης μετά το τέλος της θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 με ταχεία ιολογική ανταπόκριση

	Μελέτη NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 16 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Διαφορά θεραπείας [95% ΔΕ]	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5,2% , 13,6%]	P<0,0001
Χαμηλό ιικό φορτίο	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Υψηλό ιικό φορτίο	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5,6% , 17,4%]	P=0,0002

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (HCV RNA μη ανιχνεύσιμο) την 4^η εβδομάδα.

Επίσης αποδείχθηκε ανώτερη αποτελεσματικότητα του Pegasys συγκριτικά με την ιντερφερόνη άλφα-2α, σε ό,τι αφορά την ιστολογική ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κίρρωση και/ή συν-λοίμωξη HIV-HCV.

Ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή

Στη μελέτη MV17150, ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερα διαφορετικά σχήματα θεραπείας:

- Pegasys 360 µg/εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg/εβδομάδα για 60 εβδομάδες επιπλέον,
- Pegasys 360 µg/εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg/εβδομάδα για 36 εβδομάδες επιπλέον,
- Pegasys 180 µg/εβδομάδα για 72 εβδομάδες,
- Pegasys 180 µg/εβδομάδα για 48 εβδομάδες.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ριμπαβιρίνη (1.000 ή 1.200 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με Pegasys. Όλα τα σκέλη θεραπείας περιελάμβαναν 24 εβδομάδες παρακολούθησης χωρίς θεραπεία.

Σύμφωνα με αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης και συγκεντρωτικής ομάδας με τις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της διάρκειας θεραπείας και η χρήση δόσης εφόδου, αναγνωρίστηκε σαφώς η διάρκεια θεραπείας 72 εβδομάδων ως ο πρωταρχικός παράγοντας επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι διαφορές στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) με βάση τη διάρκεια θεραπείας, τα δημογραφικά στοιχεία και οι καλύτερες ανταποκρίσεις σε προηγούμενη θεραπεία παρατίθενται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 19: Ιολογική ανταπόκριση (VR) 12^{ης} εβδομάδας και παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση τη 12^η εβδομάδα κατόπιν θεραπείας συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη, οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Μελέτη MV17150			
	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 72 ή 48 εβδομάδες (N = 942) Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^α (N = 876)	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 72 εβδομάδες (N = 473) SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 100)	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες (N = 469) SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 57)
Συνολικά	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Χαμηλό ιικό φορτίο	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Υψηλό ιικό φορτίο	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Γονότυπος 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Χαμηλό ιικό φορτίο	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Υψηλό ιικό φορτίο	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Γονότυπος 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Χαμηλό ιικό φορτίο	(2/5)	—	(1/2)
Υψηλό ιικό φορτίο	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Κίρρωτικοί ή μη			
Κίρρωτικοί	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Μη κίρρωτικοί	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Καλύτερη Ανταπόκριση κατά τη διάρκεια Προηγούμενης Θεραπείας			
≥2log ₁₀ μείωση του HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ μείωση του HCV RNA			
Ελλιπής παρακολούθηση	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
προηγούμενης ανταπόκρισης	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml, χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml.

^α Ασθενείς που πέτυχαν ιική καταστολή (μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA, <50 IU/ml) τη 12^η εβδομάδα πιστεύεται ότι είχαν ιολογική ανταπόκριση τη 12^η εβδομάδα. Σε ασθενείς στους οποίους δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA τη 12^η εβδομάδα εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

^β Ασθενείς που πέτυχαν ιική καταστολή τη 12^η εβδομάδα αλλά δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA στο τέλος της παρακολούθησής τους θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Στη μελέτη HALT-C, ασθενείς με CHC και προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή σε μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, έλαβαν αγωγή με Pegasys 180 μικρογραμμάρια/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg την ημέρα. Ασθενείς που πέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας παρέμειναν σε θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες συνολικά και κατόπιν σε παρακολούθηση για 24 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Η πιθανότητα παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ποκίλλε ανάλογα με το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα, βλ. Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στην HALT-C με βάση το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα σε πληθυσμό χωρίς προηγούμενη ανταπόκριση

Προηγούμενη θεραπεία	Pegasys 180 μg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Ιντερφερόνη	27% (70/255)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη	34% (13/38)
Ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	13% (90/692)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	11% (7/61)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV συνοψίζονται παρακάτω στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν την έναρξη της αγωγής κατόπιν θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Μελέτη NR15961			
	Ιντερφερόνη άλφα-2α 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 μg & Εικονικό φάρμακο 48 εβδομάδες	Pegasys 180 μg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες
Όλοι οι ασθενείς	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Γονότυπος 1			
Χαμηλό ιικό φορτίο	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Υψηλό ιικό φορτίο	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Γονότυπος 2-3			
Χαμηλό ιικό φορτίο	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Υψηλό ιικό φορτίο	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml; Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

* Pegasys 180 μg & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Ιντερφερόνης άλφα-2α 3MIU & ριμπαβιρίνης 800 mg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% διάστημα εμπιστοσύνης) = 5,40 (3,42 έως 8,54), Τιμή - p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Pegasys 180 μg & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Pegasys 180 μg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 2,89 (1,93 έως 4,32), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Ιντερφερόνη άλφα-2α 3MIU & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Pegasys 180 μg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 0,53 (0,33 έως 0,85), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

Μία μεταγενέστερη μελέτη (NV18209) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV με γονότυπο 1 και HIV συνέκρινε τη θεραπεία με Pegasys 180 μg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 mg ή 1.000 mg (<75 kg)/1.200 mg (≥75 kg) ημερησίως για 48 εβδομάδες. Η μελέτη δεν είχε στατιστική ισχύ για την αξιολόγηση αποτελεσματικότητας. Τα προφίλ ασφάλειας και στις δυο ομάδες ριμπαβιρίνης βρίσκονται σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη και δεν είναι ενδεικτικά οποιωνδήποτε σχετικών διαφορών, με την εξαίρεση μίας ελαφράς αύξησης της αναιμίας στο σκέλος με την υψηλή δόση ριμπαβιρίνης.

Ασθενείς με λοίμωξη HCV με φυσιολογικά επίπεδα ALT

Στη μελέτη NR16071, οι ασθενείς με HCV με φυσιολογικές τιμές ALT τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη Pegasys 180 μικρογραμμάρια/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 χιλιοστόγραμμα/ημέρα, είτε για 24 ή για 48 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων χωρίς αγωγή ή χωρίς αγωγή για 72 εβδομάδες. Οι παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις που αναφέρθηκαν στα θεραπευτικά σκέλη αυτής της μελέτης ήταν παρόμοιες με τα αντίστοιχα θεραπευτικά σκέλη από τη μελέτη NV 15942.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η μελέτη YV25718 πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ηλικίας 3 έως 17 ετών (51% < 12 ετών) με HBeAg-θετική CHB και ALT > ULN, ωστόσο < 10 x ULN σε δύο δείγματα αίματος που λήφθηκαν σε απόσταση ≥ 14 ημερών κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Σε αυτή τη μελέτη δεν εντάχθηκαν ασθενείς με κίρρωση. Ένα σύνολο 151 ασθενών χωρίς προχωρημένη ίνωση τυχαιοποιήθηκε σε αναλογία 2:1 για τη λήψη Pegasys (ομάδα A, n=101) ή έλεγχο άνευ θεραπείας (ομάδα B, n=50), αντίστοιχα. Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση είχαν ανατεθεί στη θεραπεία με Pegasys (ομάδα C, n=10). Οι ασθενείς στις ομάδες A και C (n=111) λάμβαναν θεραπεία με Pegasys μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες σύμφωνα με τις κατηγορίες BSA, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα B παρακολούθηθηκαν για μία περίοδο 48 εβδομάδων (κύρια περίοδος παρατήρησης). Οι ασθενείς στην ομάδα B είχαν την επιλογή να μεταβούν σε θεραπεία με Pegasys μετά την Εβδομάδα 48 της κύριας περιόδου παρατήρησης. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία (ομάδες A και C), ή μετά από τη κύρια περίοδο παρακολούθησης (ομάδα B). Μετά από την επίσκεψη παρακολούθησης της Εβδομάδας 24, οι ασθενείς των ομάδων A, B και C εισήλθαν σε μία μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης (διάρκειας 5 ετών μετά από τη λήξη της θεραπείας). Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις ομάδες A και B στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 22. Η ανταπόκριση σε επίπεδο αποτελεσματικότητας στην ομάδα C στη θεραπεία με Pegasys ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα A. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ αποτελεσματικότητας δεν έχει τεκμηριωθεί σε γονότυπους HBV εκτός των γονότυπων A-D.

Πίνακας 22: Ορολογικές, ιολογικές και βιοχημικές ανταποκρίσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHB

	Ομάδα A (Θεραπεία με Pegasys) (N=101)	Ομάδα B** Χωρίς θεραπεία (N=50)	Σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio)	τιμή-p
Ορομετατροπή HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 IU/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 IU/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Ομαλοποίηση ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Ορομετατροπή HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Απώλεια HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Παρόμοιο με το καταληκτικό σημείο του HBV DNA < 10⁵ αντίγραφα/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (αντίγραφα/ml) / 5,26

** Οι ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία με Pegasys μετά από την κύρια περίοδο παρατήρησης και πριν από την επίσκεψη παρακολούθησης της Εβδομάδας 24 καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, στρωματοποιημένη με γονότυπο (A vs. non-A) και αρχική τιμή ALT (< 5 × ULN και $\geq 5 \times$ ULN)

² Fisher's Exact Test

Το ποσοστό ανταπόκρισης της ορομετατροπής του HBeAg ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με HBV γονότυπο D, καθώς και σε ασθενείς με καμία ή ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα ALT κατά την έναρξη (βλ. Πίνακα 23).

Πίνακας 23: Ποσοστά ορομετατροπής HBeAg (%) κατά γονότυπο HBV και επίπεδα ALT κατά την έναρξη

	Ομάδα Α (Θεραπεία με Pegasys) (N=101)	Ομάδα Β** Χωρίς θεραπεία (N=50)	Σχετικός Κίνδυνος (Odds Ratio) (95% CI)
HBV γονότυπος Α	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)
Other	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xULN - <1,5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xULN - <2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Η υποομάδα των ασθενών με γονότυπο D είχε υψηλότερη αναλογία αρχικής τιμής ALT <1,5x ULN (13/31) σε σύγκριση με άλλες ομάδες γονότυπου (16/70).

** Οι ασθενείς οι οποίοι μετέβησαν σε θεραπεία με Pegasys μετά από την κύρια περίοδο παρατήρησης και πριν από την παρακολούθηση της Εβδομάδας 24 προσμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Διερευνητικές αναλύσεις βασισμένες σε περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με μεγαλύτερη μείωση του HBV-DNA κατά την εβδομάδα 12 της θεραπείας είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν ορομετατροπή HBeAg στις 24 εβδομάδες παρακολούθησης (Πίνακας 24).

Πίνακας 24: Τα ποσοστά ορομετατροπής HBeAg (%) κατά γονότυπο HBV-DNA μειώνονται από τις αρχικές τους τιμές μέχρι την εβδομάδα 12 κατά τη θεραπεία με Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς

	HBeAg ποσοστά ορομετατροπής	Μείωση κατά HBV-DNA (IU/ml) από τις αρχικές τιμές μέχρι την εβδομάδα 12		
		<1 log ₁₀ μείωση	1 - <2 log ₁₀ μείωση	≥2 log ₁₀ μείωση
Όλοι οι γονότυποι (N=101)				
Ανταποκριθέντες	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Γονότυπος-A (N=9)				
Ανταποκριθέντες	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Γονότυπος-B (N=21)				
Ανταποκριθέντες	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Γονότυπος-C (N=34)				
Ανταποκριθέντες	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Γονότυπος-D (N=31)				
Ανταποκριθέντες	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Χρόνια ηπατίτιδα C

Στην επιχορηγούμενη από τον ερευνητή μελέτη CHIPS (Διεθνής Παιδιατρική Μελέτη Χρόνιας Ηπατίτιδας C), 65 παιδιά και έφηβοι (6-18 ετών) με χρόνια HCV λοίμωξη έλαβαν αγωγή με Pegasys 100 μg/m² υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα για 24 εβδομάδες (γονότυποι 2 και 3) ή 48 εβδομάδες (όλοι οι άλλοι γονότυποι). Τα προκαταρκτικά και περιορισμένα στοιχεία ασφάλειας κατέδειξαν μη προφανή παρέκκλιση από το γνωστό προφίλ ασφάλειας του

συνδυασμού σε ενήλικες με χρόνια HCV λοίμωξη, αλλά, σημαντικότερα, δεν έχει αναφερθεί πιθανή επίπτωση στην ανάπτυξη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν σε ενήλικες.

Στη μελέτη NV17424 (PEDS-C), παιδιατρικοί ασθενείς 5 έως 17 ετών (55% <12 ετών) με αντιροπούμενη CHC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ανιχνεύσιμο HCV RNA υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Pegasys 180 μg x BSA/1.73 m^2 μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες με ή χωρίς ριμπαβιρίνη 15 mg / kg / ημέρα. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Συνολικά 55 ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη, εκ των οποίων 51% ήταν γυναίκες, 82% ήταν Καυκάσιοι, και 82% είχαν μολυνθεί με HCV γονότυπο 1. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης για αυτούς τους ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στη μελέτη NV17424

	Pegasys 180 μg x BSA/1,73 m^2 + Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg (N=55)*
Όλοι οι γονότυποι HCV**	29 (53%)
HCV γονότυπος 1	21/45 (47%)
HCV γονότυποι 2 και 3	8/10 (80%)

*Τα αποτελέσματα δείχνουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA που ορίζεται ως HCV-RNA κάτω από 50 IU/ml στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με τη χρήση του AMPLICOR HCV test v2.

** Προγραμματισμένη διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες, ανεξάρτητα από το γονότυπο

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση Pegasys 180 μικρογραμμάρια σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις ορού της peginterferon alfa-2a είναι μετρήσιμες μέσα σε 3 έως 6 ώρες. Μέσα σε 24 ώρες, επιτυγχάνεται περίπου 80% της κορυφαίας συγκέντρωσης στον ορό. Η απορρόφηση του Pegasys είναι συνεχής με τις κορυφαίες συγκεντρώσεις στον ορό να επιτυγχάνονται σε 72 έως 96 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Pegasys είναι 84% και είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την εντερική αλφα-2a.

Κατανομή

Η peginterferon alfa-2a ανευρίσκεται κυρίως στην κυκλοφορία και το εξωκυττάριο υγρό, όπως διαπιστώνεται από τον όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_d) που είναι 6 έως 14 λίτρα στον άνθρωπο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Από μελέτες ισοζυγίου μάζας, κατανομής στους ιστούς και ολόσωμες αυτοραδιογραφίες σε επίμυς, φαίνεται ότι η peginterferon alfa-2a κατανέμεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον μυελό των οστών, επιπροσθέτως της υψηλής της συγκέντρωσης στο αίμα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του Pegasys δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως· ωστόσο μελέτες σε επίμυς υποδεικνύουν ότι ο νεφρός είναι ένα βασικό όργανο για την απέκκριση ραδιοσημασμένου υλικού.

Αποβολή

Στον άνθρωπο, η συστηματική κάθαρση της peginterferon alfa-2a είναι περίπου 100 φορές χαμηλότερη από εκείνη της φυσικής ιντερφερόνης αλφα-2a. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο τελικός χρόνος ημιζωής της peginterferon alfa-2a σε υγιή άτομα είναι περίπου 60 έως 80 ώρες, σε σύγκριση με τιμές της τάξης των 3-4 ωρών για την κλασική ιντερφερόνη. Ο τελικός χρόνος ημιζωής

μετά από υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς είναι μεγαλύτερος με μέση τιμή 160 ώρες (84 έως 353 ώρες). Ο τελικός χρόνος ημιζωής μπορεί να μην εκφράζει μόνο τη φάση αποβολής της ουσίας, αλλά μπορεί επίσης να αντικατοπτρίζει και την παρατεταμένη απορρόφηση του Pegasys.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Κατόπιν χορήγησης δόσης μία φορά την εβδομάδα, παρατηρούνται αναλογικές της δόσης αυξήσεις της έκθεσης στο Pegasys τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C.

Σε ασθενείς με CHB ή CHC, οι συγκεντρώσεις στον ορό της peginterferon alfa-2a συσσωρεύονται στο 2πλάσιο έως 3πλάσιο μετά από 6 έως 8 εβδομάδες χορήγησης μία φορά την εβδομάδα, σε σύγκριση με τις τιμές των εφάπαξ δόσεων. Δεν παρατηρείται περαιτέρω συσσώρευση μετά τις 8 εβδομάδες χορήγησης μία φορά την εβδομάδα. Ο λόγος κορυφαίας προς κατώτερη συγκέντρωση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας είναι περίπου 1,5 έως 2. Οι συγκεντρώσεις της peginterferon alfa-2a στον ορό διατηρούνται για μία ολόκληρη εβδομάδα (168 ώρες).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μία κλινική δοκιμή αξιολόγησε 50 ασθενείς με CHC και είτε μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min) είτε σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν χρόνια αιμοκάθαρση (HD). Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν Pegasys 180 μg μία φορά την εβδομάδα εμφάνισαν παρόμοιες εκθέσεις πεγκιντερφερόνης άλφα-2α στο πλάσμα συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν Pegasys 180 μg μία φορά την εβδομάδα εμφάνισαν 60% υψηλότερη έκθεση πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται μειωμένη δόση Pegasys 135 μg μία φορά την εβδομάδα. Σε 13 ασθενείς με ESRD που έχριζαν χρόνιας αιμοκάθαρσης, η χορήγηση του Pegasys 135 μg μία φορά την εβδομάδα οδήγησε σε 34% μικρότερη έκθεση πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, αρκετές ανεξάρτητες μελέτες έχουν δείξει ότι η δόση των 135 μg είναι ασφαλής, αποτελεσματική και καλά ανεκτή, στους ασθενείς με ESRD (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική του Pegasys μετά από εφάπαξ υποδόριες ενέσεις ήταν συγκρίσιμη μεταξύ υγιών ανδρών και γυναικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Pegasys έχει χαρακτηριστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHB (YV25718), καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC (NR16141), χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική. Και στις δύο μελέτες, η φαινομενική κάθαρση και ο φαινομενικός όγκος κατανομής του Pegasys σχετίζονταν γραμμικά με το σωματικό μέγεθος, δηλαδή είτε το BSA (NR16141) είτε το σωματικό βάρος (YV25718).

Από τη μελέτη YV25718, 31 παιδιατρικοί ασθενείς με CHB και ηλικίας 3 έως 17 ετών, συμμετείχαν στην υπομελέτη φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και έλαβαν Pegasys σύμφωνα με ένα δοσολογικό σχήμα με κατηγοριοποίηση ανά BSA. Βάσει του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η μέση έκθεση (AUC) κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος για κάθε κατηγορία BSA ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που λάμβαναν δόση 180 μg.

Από τη μελέτη NR16141, 14 παιδιά ηλικίας 2 έως 8 ετών με CHC έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys σε μία δόση: 180 μg x BSA παιδιού /1.73m². Το φαρμακοκινητικό μοντέλο που αναπτύχθηκε από τη μελέτη αυτή δείχνει μία γραμμική επίδραση του BSA στη φαινομενική κάθαρση του φαρμάκου στο εύρος ηλικιών που μελετήθηκε. Έτσι, όσο χαμηλότερο είναι το BSA του παιδιού, τόσο χαμηλότερη είναι η κάθαρση του φαρμάκου και τόσο υψηλότερη η προκύπτουσα έκθεση. Η μέση έκθεση (AUC)

κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων αναμένεται να είναι 25% έως 70% υψηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που λαμβάνουν σταθερή δοσολογία 180 μικρογραμμάρια.

Ηλικιωμένοι

Σε άτομα άνω των 62 ετών, η απορρόφηση του Pegasys μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 180 μικρογραμμάρων είχε επιβραδυνθεί αλλά παρέμεινε συνεχής σε σύγκριση με νεαρά υγιή άτομα ($t_{\max}$ 115 ώρες έναντι 82 ωρών, άτομα άνω των 62 ετών έναντι νεότερων, αντίστοιχα). Η AUC ήταν ελαφρώς αυξημένη (1.663 έναντι 1.295 ng·h/ml) αλλά οι μέγιστες συγκεντρώσεις (9,1 έναντι 10,3 ng/ml) ήταν παρόμοιες σε άτομα άνω των 62 ετών. Με βάση την έκθεση στο φάρμακο, τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση και ανεκτικότητα, δεν απαιτείται χαμηλότερη δόση Pegasys σε γηριατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του Pegasys ήταν παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ηπατίτιδα Β ή C. Επίσης, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη εικόνα έκθεσης και φαρμακοκινητικής στους ασθενείς με κίρρωση (βαθμού A κατά Child Pugh) και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς.

Θέση χορήγησης

Η υποδόρια χορήγηση του Pegasys θα πρέπει να περιορίζεται στην κοιλιά και στους μηρούς καθώς ο βαθμός απορρόφησης με βάση την AUC ήταν περίπου 20% με 30% υψηλότερος κατά την ένεση στην κοιλιά και στους μηρούς. Η έκθεση στο Pegasys ήταν μειωμένη σε μελέτες κατόπιν χορήγησης του Pegasys στον βραχίονα συγκριτικά με τη χορήγηση στην κοιλιά και στους μηρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη-κλινικές μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν με το Pegasys ήταν περιορισμένες λόγω της ειδικότητας κατά είδος των ιντερφερονών. Έχουν διεξαχθεί μελέτες οξείας και χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα που τους χορηγήθηκαν δόσεις peginterferon alfa-2a ήταν παρόμοια ως προς τη φύση με αυτά που παρήχθησαν κατόπιν χορήγησης ιντερφερόνης άλφα-2a.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με Pegasys. Όπως και με άλλες ιντερφερόνες άλφα, παρατηρήθηκε παράταση του εμμηνορρυσιακού κύκλου κατόπιν χορήγησης peginterferon alfa-2a σε θηλυκά πιθήκων. Η αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2a είχε σαν αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική αύξηση της εκτρωτικής δράσης σε πιθήκους rhesus. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκε τερατογένεση σε νεογνά που γεννήθηκαν κανονικά, δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο.

Pegasys και ριμπαβιρίνη

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το Pegasys δεν προκάλεσε καμία δράση που να μην είχε προηγουμένως παρατηρηθεί σε κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνες τους. Η μεγαλύτερη αλλαγή που συσχετίστηκε με την αγωγή ήταν μία αναστρέψιμη ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αναιμία, η βαρύτητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή που προκλήθηκε από κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνες τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο

Οξικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml ενεσίμου διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βουτυλίου). Διατίθεται σε συσκευασίες του 1 ή των 4 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το ενέσιμο διάλυμα είναι για μία χρήση μόνο. Πριν από τη χορήγηση θα πρέπει να γίνεται οπτικός έλεγχος για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε σύριγγα 0.5 ml διαλύματος περιέχει 90 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνη άλφα-2α*.

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε σύριγγα 0.5 ml διαλύματος περιέχει 135 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνη άλφα-2α*.

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε σύριγγα 0.5 ml διαλύματος περιέχει 180 μικρογραμμάρια πεγκιντερφερόνη άλφα-2α*.

Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του τμήματος της ιντερφερόνης άλφα-2α στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2α χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση.

*Η δραστική ουσία, πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, είναι μία ομοιοπολική σύζευξη της πρωτεΐνης ιντερφερόνη άλφα-2α η οποία παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli*, και είναι συζευγμένη με δις – [μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη].

Η δραστικότητα του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με αυτή κάποιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 5 mg βενζυλικής αλκοόλης.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 0,5 ml περιέχει 0,025 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αληθής πολυκυτταραιμία

Το Pegasys ενδείκνυται ως μονοθεραπεία σε ενήλικες για τη θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας.

Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

Το Pegasys ενδείκνυται ως μονοθεραπεία σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Ενήλικες ασθενείς

Το Pegasys ενδείκνυται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β με αντιγόνο e (HbeAg)-θετικό ή της χρόνιας ηπατίτιδας Β (CHB) με HbeAg- αρνητικό σε ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και με αποδεδειγμένη αναπαραγωγή του ιού, αυξημένες τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ιστολογικά επιβεβαιωμένη ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω

Το Pegasys ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β (CHB) με HbeAg-θετικό μη κίρρωτικών παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 ετών και άνω με αποδεδειγμένη αναπαραγωγή του ιού και εμμένουσες αυξήσεις στις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ορού. Όσον αφορά στην απόφαση για έναρξη θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες ασθενείς

Το Pegasys ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα που αφορά συγκεκριμένα σε γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω

Το Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της CHC σε πρωτοθεραπευόμενα παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω, οι οποίοι είναι θετικοί για HCV-RNA στον ορό.

Κατά τη λήψη απόφασης για την έναρξη της αγωγής κατά την παιδική ηλικία, είναι σημαντικό να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της ανάπτυξης που προκαλείται από τη θεραπεία συνδυασμού. Η αναστρεψιμότητα της αναστολής της ανάπτυξης είναι αβέβαιη. Η απόφαση για την αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία ή ηπατίτιδα Β ή C.

Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Η μονοθεραπεία για την ηπατίτιδα C θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περίπτωση αντένδειξης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δοσολογία

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία – ενήλικες ασθενείς

Η δόση πρέπει να τιτλοδοτείται εξατομικευμένα με συνιστώμενη αρχική δόση 45 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα υποδορίως. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά κατά 45 μικρογραμμάρια

μηνιαίως έως ότου επιτευχθεί σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί και/ή το διάστημα χορήγησης να παραταθεί, όπως αρμόζει για τον ασθενή.

Για την αληθή πολυκυτταραιμία, η σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων ορίζεται ως αιματοκρίτης (HCT) <45% χωρίς φλεβοτομία και αιμοπετάλια $\leq 400 \times 10^9/l$ και λευκοκύτταρα $< 10 \times 10^9/l$.

Για την ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία, η σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων ορίζεται ως αιμοπετάλια $\leq 400 \times 10^9/l$ και λευκοκύτταρα $< 10 \times 10^9/l$.

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 180 μικρογραμμάρια ενιόμενα μία φορά την εβδομάδα υποδορίως.

Εάν αναπτυχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορηγούμενη δόση πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες· επιπλέον, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με χαμηλότερη δόση από τη δόση που προκάλεσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παρατηρηθεί αύξηση των αιματολογικών παραμέτρων (HCT, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα), η δόση και/ή το δοσολογικό διάστημα πρέπει να προσαρμοστούν εξατομικευμένα.

Χρόνια ηπατίτιδα Β – ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δοσολογία και διάρκεια του Pegasys τόσο για θετικού όσο και για αρνητικού HbeAg CHB είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες. Για πληροφορίες σχετικά με τις προγνωστικές αξίες για την ανταπόκριση κατά τη θεραπεία, βλ. παράγραφο 5.1.

Χρόνια ηπατίτιδα C – ενήλικες ασθενείς

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση για το Pegasys είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα χορηγούμενη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη από στόματος ή ως μονοθεραπεία.

Η δόση της ριμπαβιρίνης που πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Pegasys δίνεται στον Πίνακα 1.

Η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να χορηγείται με τροφή.

Διάρκεια θεραπείας – διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη για CHC εξαρτάται από τον ιικό γονότυπο. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) γονότυπου 1 οι οποίοι έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα ανεξαρτήτως ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για 24 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με

- γονότυπο 1 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής ή
- γονότυπο 4

οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα το οποίο παραμένει αρνητικό την εβδομάδα 24. Ωστόσο, συνολική διάρκεια αγωγής 24 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ'ό,τι με διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Σ'αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και επιπρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες όπως ο βαθμός ίνωσης προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με την διάρκεια της θεραπείας. Η περικοπή της διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 1 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (> 800.000 IU/ml) πριν από την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και το οποίο παραμένει αρνητικό την εβδομάδα 24, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα

υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση.

Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C γονότυπου 2 ή 3 και οι οποίοι έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η εβδομάδα, ανεξαρτήτως του ιικού φορτίου πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να λάβουν 24 εβδομάδες θεραπείας. Χορήγηση θεραπευτικής αγωγής μόνο για 16 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 με χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) (≤ 800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής, οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και διατηρούν αρνητικό HCV RNA την 16^η εβδομάδα. Συνολική θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων μπορεί να συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης και συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής απ'ό,τι θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων (βλ. παραγράφο 5.1). Σ'αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανεκτικότητα της θεραπείας συνδυασμού και η παρουσία επιπρόσθετων κλινικών ή προγνωστικών παραγόντων όπως ο βαθμός ίνωσης όταν εξετάζονται αποκλίσεις από την καθιερωμένη διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Η περικοπή της θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 και υψηλό ιικό φορτίο (HVL) (>800.000 IU/ml) κατά την έναρξη της αγωγής οι οποίοι επιτυγχάνουν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα, θα πρέπει να εξετάζεται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή καθώς αυτό μπορεί να έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virological response, SVR) (βλ. Πίνακα 1).

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6. Ως εκ τούτου, συνιστάται θεραπεία συνδυασμού με 1.000/1.200 mg ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις της θεραπείας συνδυασμού για ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Γονότυπος	Δόση Pegasys	Δόση Ριμπαβιρίνης	Διάρκεια
Γονότυπος 1 LVL με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 HVL με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 εβδομάδες
Γονότυπος 4 με RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 ή 4 χωρίς RVR*	180 μικρογραμμάρια	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 χωρίς RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg	24 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 LVL με RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg ^(a)	16 εβδομάδες ^(a) ή 24 εβδομάδες
Γονότυπος 2 ή 3 HVL με RVR**	180 μικρογραμμάρια	800 mg	24 εβδομάδες

*RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

**RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (αρνητικό HCV RNA) την 4^η εβδομάδα

LVL = ≤ 800.000 IU/ml, HVL = >800.000 IU/ml

^(a) Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μία υψηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (π.χ. 1.000/1.200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Η οριστική κλινική επίδραση της περικοπής της αρχικής θεραπείας σε 16 εβδομάδες αντί των 24 είναι άγνωστη, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη επαναθεραπείας μη-ανταποκριθέντων ασθενών και ασθενών που έχουν υποτροπιάσει.

Η συνιστώμενη διάρκεια της μονοθεραπείας με Pegasys είναι 48 εβδομάδες.

Ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση. Για ασθενείς με βάρος <75 κιλά και ≥ 75 κιλά και, ανεξαρτήτως γονότυπου, θα πρέπει να χορηγούνται 1.000 mg ημερησίως και 1.200 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης αντίστοιχα.

Οι ασθενείς με ανιχνεύσιμο ιό την 12^η εβδομάδα θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 48 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό γονότυπου 1 και οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία και με πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 72 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1).

HIV-HCV ενήλικες ασθενείς με συν-λοίμωξη

Η συνιστώμενη δοσολογία Pegasys, μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, είναι 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα υποδορίως για 48 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) γονότυπου 1 με βάρος < 75 κιλά και ≥75 κιλά, θα πρέπει να χορηγούνται 1.000 mg ημερησίως και 1.200 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης αντίστοιχα. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιό ηπατίτιδας C (HCV) άλλων γονότυπων εκτός από το γονότυπο 1 θα πρέπει να λαμβάνουν 800 mg ημερησίως ριμπαβιρίνης. Διάρκεια θεραπείας μικρότερη των 48 εβδομάδων δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Διάρκεια της θεραπείας όταν το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Πρόβλεψη ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης με τη διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη - πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12, η οποία ορίζεται ως μείωση του ιικού φορτίου κατά 2 λογαρίθμους ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA, αποδείχθηκε να προμηνύει παρατεταμένη ανταπόκριση (βλ. Πίνακες 2 και 14).

Πίνακας 2: Προγνωστική αξία ιολογικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 12 με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού Pegasys σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Γονότυπος	Αρνητική			Θετική		
	Μη ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12	Μη παρατεταμένη ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 12	Παρατεταμένη ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
Γονότυπος 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Γονότυπος 2 και 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Η αρνητική προγνωστική αξία για παρατεταμένη ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Pegasys ως μονοθεραπεία ήταν 98%.

Μία παρόμοια αρνητική προγνωστική αξία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη (100% (130/130) ή 98% (83/85), αντίστοιχως). Παρατηρήθηκαν θετικές προγνωστικές τιμές 45% (50/110) και 70% (59/84) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV με γονότυπο 1 και γονότυπο 2/3, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού.

Πρόβλεψη ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης με τη διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη - ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε αγωγή για 48 ή 72 εβδομάδες, η ιική καταστολή τη 12^η εβδομάδα (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA οριζόμενο ως <50 IU/ml) έχει αποδειχθεί ότι είναι παράγοντας πρόβλεψης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι πιθανότητες μη επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή δεν επιτεύχθηκε τη 12^η εβδομάδα ήταν 96% (363 στους 380) και 96% (324 στους 339),

αντίστοιχα. Οι πιθανότητες επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας αν η ιική καταστολή είχε επιτευχθεί τη 12^η εβδομάδα ήταν 35% (20 στους 57) και 57% (57 στους 100), αντίστοιχα.

Προσαρμογή δόσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες ασθενείς

Γενικές

Όταν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας για μέτριες έως βαριές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (κλινικές και/ή εργαστηριακές) είναι σε γενικές γραμμές επαρκής μία αρχική μείωση της δόσης στα 135 μικρογραμμάρια για ενήλικες ασθενείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης στα 90 μικρογραμμάρια ή στα 45 μικρογραμμάρια. Όταν η ανεπιθύμητη αντίδραση περιοριστεί, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησεων της δόσης έως ή προς την αρχική δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Αιματολογικές (βλ. επίσης τον Πίνακα 3)

Για ενήλικες, συνιστάται μείωση της δόσης εάν ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) είναι 500 έως < 750 κύτταρα/mm³. Για τους ασθενείς με ANC < 500 κύτταρα/mm³, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου οι τιμές του ANC επανέλθουν σε > 1.000 κύτταρα/mm³. Η θεραπεία θα πρέπει να επαναχορηγείται αρχικά σε δόση 90 μικρογραμμάρια Pegasys και να παρακολουθείται ο αριθμός των ουδετερόφιλων.

Συνιστάται μείωση της δόσης στα 90 μικρογραμμάρια εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι 25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm³. Συνιστάται διακοπή της θεραπείας όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί σε επίπεδα < 25.000 κύτταρα/mm³.

Ακολουθούν ειδικές συστάσεις για την αντιμετώπιση αναπτυσσόμενης από την αγωγή αναιμίας σε ενήλικες: η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να μειωθεί στα 600 χιλιοστόγραμμα/ημέρα (200 χιλιοστόγραμμα το πρωί και 400 χιλιοστόγραμμα το βράδυ) εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: (1) ένας ασθενής χωρίς κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης σε <10 g/dl και ≥8,5 g/dl, ή (2) ένας ασθενής με σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιονδήποτε 4 εβδομάδων της αγωγής. Δεν συνιστάται επιστροφή στην αρχική δοσολογία. Η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: (1) ένας ασθενής χωρίς κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζει μία πτώση της αιμοσφαιρίνης η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε <8,5 g/dl, (2) ένας ασθενής με σταθεροποιημένη καρδιαγγειακή νόσο διατηρεί τιμή αιμοσφαιρίνης <12 g/dl παρόλο που του χορηγείται επί 4 εβδομάδες μειωμένη δόση. Εάν η διαταραχή αναστραφεί, η ριμπαβιρίνη μπορεί να ξαναρχίσει στα 600 χιλιοστόγραμμα ημερησίως, και κατόπιν να αυξηθεί στα 800 χιλιοστόγραμμα ημερησίως κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Δεν συνιστάται επιστροφή στη αρχική δοσολογία.

Πίνακας 3: Προσαρμογή της δόσης για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ενήλικες ασθενείς (για περαιτέρω οδηγίες δείτε επίσης το παραπάνω κείμενο)

	Μειώστε τη ριμπαβιρίνη σε 600 mg	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη	Μειώστε το Pegasys σε 135/90/45 μικρογραμμάρια	Διακόψτε το Pegasys	Διακόψτε οριστικά το συνδυασμό
Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων			500 έως < 750 κύτταρα/mm ³	< 500 κύτταρα/mm ³	
Αριθμός Αιμοπεταλίων			25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm ³		< 25.000 κύτταρα/mm ³
Αιμοσφαιρίνη - χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl, και ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Αιμοσφαιρίνη - σταθεροποιημένη καρδιακή νόσος	μείωση ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε 4 εβδομάδων	< 12 g/dl παρά τη χορήγηση μειωμένης δόσης επί 4 εβδομάδες			

Σε περίπτωση δυσανεξίας στη ριμπαβιρίνη, η μονοθεραπεία με Pegasys θα πρέπει να συνεχίζεται.

Ηπατική λειτουργία

Στους ασθενείς με CHC η διακύμανση των παθολογικών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας είναι συνηθισμένη. Αυξήσεις των επιπέδων της ALT πάνω από τις τιμές κατά την έναρξη της αγωγής (BL-baseline) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Pegasys, μεταξύ των οποίων και ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση.

Σε κλινικές δοκιμές με ενήλικες ασθενείς στη CHC, μεμονωμένες αυξήσεις της ALT (≥10x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN], ή ≥ 2x BL για ασθενείς με τιμή ALT κατά την έναρξη της αγωγής ≥10x ULN) οι οποίες υποχώρησαν χωρίς τροποποίηση της δόσης, παρατηρήθηκαν σε 8 από τους 451 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Εάν η αύξηση της ALT είναι προοδευτική ή επιμένουσα, η δόση θα πρέπει να μειωθεί αρχικά σε 135 μικρογραμμάρια. Όταν, παρά τη μείωση δόσης, τα επίπεδα της ALT αυξάνονται προοδευτικά, ή η αύξηση συνοδεύεται από αυξημένη χολερυθρίνη ή ενδείξεις ηπατικής μη αντιρρόπησης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με CHB, παροδικές αυξήσεις των επιπέδων ALT, οι οποίες ενίοτε ξεπερνούν το 10x ULN δεν είναι όχι συχνές, και μπορεί να αντικατοπτρίζουν ανοσολογική κάθαρση. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινάει αν η τιμή της ALT είναι > 10x ULN. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αύξησης της ALT η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με συχνότερη παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Αν η δόση του Pegasys μειωθεί ή διακοπεί προσωρινά, η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μόλις αρχίσουν να αποκαθίστανται τα επίπεδα της ALT (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα Β και C - παιδιατρικοί ασθενείς

Το Pegasys αντενδείκνυται σε νεογνά και μικρά παιδιά μέχρι 3 ετών, λόγω του εκδόχου βενζυλική αλκοόλη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία πριν από το 18^ο έτος της ηλικίας τους θα πρέπει να διατηρήσουν την παιδιατρική δοσολογία έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Η δοσολογία του Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην επιφάνεια σώματος (BSA). Για τον υπολογισμό της BSA, συνιστάται η χρήση της εξίσωσης Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Height (cm) \times Weight (kg)}{3600}\right)}$$

Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 48 εβδομάδες σε ασθενείς με CHB.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας για CHB, θα πρέπει να έχουν τεκμηριωθεί εμμένοντα αυξημένα επίπεδα της ALT στον ορό. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με καμία ή ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα ALT κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διάρκεια της θεραπείας με Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC εξαρτάται από τον ιικό γονότυπο. Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ιικούς γονοτύπους 2 ή 3 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 24 εβδομάδων, ενώ οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με οποιοδήποτε άλλο γονότυπο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία 48 εβδομάδων. Οι ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA παρά την αρχική θεραπεία των 24 εβδομάδων, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία, καθώς είναι μάλλον απίθανο να επιτύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 17 ετών με CHB, που έχουν επιφάνεια σώματος (BSA) μεγαλύτερη από 0,54 m² και για παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 έως 17 ετών με CHC, που έχουν επιφάνεια σώματος (BSA) μεγαλύτερη από 0,71 m², οι συνιστώμενες δόσεις για το Pegasys παρέχονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δοσολογικές συστάσεις του Pegasys για παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B και χρόνια ηπατίτιδα C

Εύρος Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area, BSA) (m ²)		Εβδομαδιαία δόση (μg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Για παιδιατρικούς ασθενείς, με βάση τις τοξικότητες, μπορούν να διενεργηθούν έως και τρία επίπεδα τροποποίησης της δόσης πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής ή της οριστικής διακοπής της δόσης (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης του Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή χρόνια ηπατίτιδα C

Δόση έναρξης (μg)	Μείωση κατά 1 επίπεδο (μg)	Μείωση κατά 2 επίπεδα (μg)	Μείωση κατά 3 επίπεδα (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Οι συστάσεις για τις τροποποιήσεις της δόσης του Pegasys λόγω τοξικοτήτων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με CHB και CHC παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης του Pegasys λόγω τοξικοτήτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή χρόνια ηπατίτιδα C

Τοξικότητα	Τροποποίηση της δόσης του Pegasys
Ουδετεροπενία	500 έως < 750 κύτταρα/mm ³ : Άμεση προσαρμογή κατά 1 επίπεδο. 250 έως < 500 κύτταρα/mm ³ : διακόψτε τη χορήγηση της δόσης μέχρι ≥ 1.000 κύτταρα/mm ³ , στη συνέχεια συνεχίστε τη δόση με προσαρμογές κατά 2 επίπεδα και παρακολουθήστε. < 250 κύτταρα/mm ³ (ή εμπύρετη ουδετεροπενία): διακόψτε τη θεραπεία.
Θρομβοπενία	Αιμοπετάλια 25.000 έως < 50.000 κύτταρα/mm ³ : προσαρμογή κατά 2 επίπεδα. Αιμοπετάλια < 25.000 κύτταρα/mm ³ : διακόψτε τη θεραπεία.

Τοξικότητα	Τροποποίηση της δόσης του Pegasys
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Για επίμονες ή ανοδικές αυξήσεις ≥ 5 , ωστόσο $< 10 \times \text{ULN}$, μειώστε τη δόση με προσαρμογή κατά 1 επίπεδο και παρακολουθήστε εβδομαδιαία τα επίπεδα της ALT για να διασφαλίσετε ότι είναι σταθερά ή μειούμενα. Για επίμονες τιμές $\text{ALT} \geq 10 \times \text{ULN}$ διακόψτε τη θεραπεία.

Προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς – διπλή θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Για τα παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 έως 17 ετών με CHC, η συνιστώμενη δόση της ριμπαβιρίνης βασίζεται στο βάρος σώματος του ασθενούς, με μία δόση στόχο των 15 mg/kg/ημέρα, χωρισμένη σε δύο ημερήσιες δόσεις. Για τα παιδιά και τους εφήβους με βάρος 23 kg ή περισσότερο, ένα δοσολογικό σχήμα με 200 mg δισκία ριμπαβιρίνης παρέχεται στον Πίνακα 7. Οι ασθενείς και οι φροντιστές δεν πρέπει να προσπαθήσουν να σπάσουν τα δισκία των 200 mg.

Πίνακας 7: Δοσολογικές συστάσεις της ριμπαβιρίνης για παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας 5 έως 17 ετών

Βάρος σώματος σε kg (lbs)	Ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης (Περίπου 15 mg/kg/ημέρα)	Αριθμός δισκίων ριμπαβιρίνης
23-33 (51-73)	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
34-46 (75-101)	600 mg/ ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
47-59 (103-131)	800 mg/ ημέρα	2 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
60-74 (132-163)	1.000 mg/ ημέρα	2 x 200 mg δισκία π.μ. 3 x 200 mg δισκία μ.μ.
≥ 75 (>165)	1.200 mg/ ημέρα	3 x 200 mg δισκία π.μ. 3 x 200 mg δισκία μ.μ.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ριμπαβιρίνη δεν θα πρέπει ποτέ να χορηγείται ως μονοθεραπεία. Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, για τη διαχείριση όλων των άλλων τοξικοτήτων πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις για τους ενήλικες.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία με ριμπαβιρίνη τοξικότητες, όπως η αναιμία που προέρχεται από τη θεραπεία, θα πρέπει να ελέγχονται με τη μείωση της πλήρους δόσης. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης παρέχονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Συστάσεις τροποποίησης της δόσης της ριμπαβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Πλήρης δόση (Περίπου 15 mg/kg/ημέρα)	Τροποποίηση δόσης σε ένα στάδιο (Περίπου 7,5 mg/kg/ημέρα)	Αριθμός δισκίων ριμπαβιρίνης
400 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ.
600 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
800 mg/ημέρα	400 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 1 x 200 mg δισκία μ.μ.
1.000 mg/ημέρα	600 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.
1.200 mg/ ημέρα	600 mg/ημέρα	1 x 200 mg δισκία π.μ. 2 x 200 mg δισκία μ.μ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της συνιστώμενης δοσολογίας για την PEG-IFN-α-2a μία φορά την εβδομάδα όταν δίδεται θεραπεία με Pegasys σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η μειωμένη δόση των 135 μg μία φορά την εβδομάδα συνιστάται σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2). Ανεξαρτήτως της δόσης έναρξης ή του βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες μειώσεις της δόσης του Pegasys καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, στην περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (π.χ. Child Pugh A), το Pegasys έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματικό όσο και ασφαλές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της PEG-IFN-α-2a για ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το Pegasys δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (π.χ. Child Pugh B ή C ή αιμορραγούντες κίρρους του οισοφάγου) και αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κλίμακα ταξινόμησης των Child-Pugh διαχωρίζει τους ασθενείς σε ομάδες A, B και C, ή “Ήπια νοσούντες”, “Μέτρια νοσούντες” και “Βαριά νοσούντες” οι οποίες αντιστοιχούν σε βαθμολογία 5-6, 7-9 και 10-15, αντίστοιχα.

Τροποποιημένη Αξιολόγηση

Αξιολόγηση	Βαθμός διαταραχής	Βαθμολογία
Εγκεφαλοπάθεια	Απουσία Βαθμός 1-2 Βαθμός 3-4*	1 2 3
Ασκίτης	Απών Ελαφρύς Μέτριος	1 2 3
S-Χολερυθρίνη (mg/dl)	<2 2,0-3 >3	1 2 3
(μονάδα SI = μmol/l)	<34 34-51 >51	1 2 3
S-Λευκωματίνη (g/dl)	>3,5 3,5-2,8 <2,8	1 2 3
INR	<1,7 1,7-2,3 >2,3	1 2 3

*Βαθμολόγηση διαταραχής σύμφωνα με τους Trey, Burns & Saunders (1966)

Παιδιατρικός πληθυσμός (μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα)

Το Pegasys αντενδείκνυται σε νεογνά και μικρά παιδιά μέχρι 3 ετών, λόγω του εκδόχου βενζυλική αλκοόλη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pegasys σε παιδιά και εφήβους με μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με Pegasys στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με CHC ηλικίας 3 έως 5 ετών ή που έχουν αποτύχει να θεραπευθούν επαρκώς στο παρελθόν. Δεν υπάρχουν στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV / HIV ή νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Pegasys χορηγείται υποδορίως στην κοιλιά ή τους μηρούς. Η έκθεση στο Pegasys ήταν μειωμένη σε μελέτες μετά τη χορήγηση του Pegasys στον βραχίονα (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Pegasys έχει σχεδιαστεί για τη χορήγηση από τον ασθενή ή τον φροντιστή. Κάθε σύριγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ένα άτομο και είναι μόνο για μία χρήση.

Για μη επαγγελματίες υγείας συνιστάται κατάλληλη εκπαίδευση για τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Το «Φύλλο Οδηγιών Χρήσης», που παρέχεται στο κουτί, θα πρέπει να ακολουθείται προσεκτικά από τον ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στις ιντερφερόνες άλφα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ιστορικό ή παρουσία αυτοάνοσων νόσων
- Προϋπάρχουσα νόσος του θυρεοειδούς, εκτός εάν μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία
- Βαριά ηπατική δυσλειτουργία ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος
- Ιστορικό βαριάς προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι έχουν κίρρωση και βαθμολογία κατά Child-Pugh μεγαλύτερη ή ίση με 6, εκτός εάν οφείλεται σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία που προκαλείται από φαρμακευτικά προϊόντα όπως αταζαναβίρη και ινδιναβίρη
- Συνδυασμός με telbivudine (βλ. παράγραφο 4.5)
- Νεογνά και μικρά παιδιά ηλικίας έως 3 ετών, λόγω του εκδόχου βενζυλική αλκοόλη (βλ. παράγραφο 4.4 για τη βενζυλική αλκοόλη)
- Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η παρουσία, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης, ειδικότερα σοβαρής κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικό και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ): Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαιτέρως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys, και ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένης επιθετικής συμπεριφοράς (μερικές φορές στρεφόμενη σε άλλους όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικών διαταραχών, μανίας, σύγχυσης και μεταβολών της διανοητικής κατάστασης, έχουν παρατηρηθεί με ιντερφερόνες άλφα. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Αν εμφανίσουν συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών, η πιθανή σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογράφο ιατρό και να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Αν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εξακριβώνεται ιδεασμός αυτοκτονίας, συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία με Pegasys, και ο ασθενής να παρακολουθείται, με την απαραίτητη ψυχιατρική παρέμβαση.

Ασθενείς με ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων: Αν η θεραπεία με Pegasys κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρές ψυχιατρικές νόσους ή ιστορικό τέτοιων νόσων, η θεραπεία αυτή θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον έχει εξασφαλιστεί η κατάλληλη εξατομικευμένη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψυχιατρικής κατάστασης. Η χρήση του Pegasys σε παιδιά και εφήβους με παρουσία ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών παθήσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με χρήση/κατάχρηση ουσιών: Ασθενείς προσβεβλημένοι από Ηπατίτιδα C οι οποίοι έχουν μία συνυπάρχουσα διαταραχή από χρήση ουσιών (αλκοόλη, κάνναβη κλπ) βρίσκονται σε αυξημένο

κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπάρχουσων ψυχιατρικών διαταραχών όταν βρίσκονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα κρίνεται απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συννοσηροτήτων και το ενδεχόμενο χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και να αντιμετωπίζονται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης που περιλαμβάνει έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σε θέματα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό σε θέματα εθισμού, προκειμένου ο ασθενής να αξιολογείται, να λαμβάνει θεραπεία και να παρακολουθείται. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται πρόιμη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys +/- ριμπαβιρίνη διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών, η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν συχνές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα ευρήματα ασφάλειας που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους στις κλινικές δοκιμές κατά περίπτωση (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία με Pegasys +/- ριμπαβιρίνη προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αναστρεψιμότητα της οποίας είναι αβέβαιη.

Ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης θα πρέπει να σταθμιστεί σε σχέση με τα χαρακτηριστικά της νόσου του παιδιού, όπως η ένδειξη για εξέλιξη της νόσου (κυρίως ίνωσης), συννοσηρότητες που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως η συν-λοίμωξη από HIV), καθώς και προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (για τη λοίμωξη από HBV κυρίως ο γονότυπος HBV και τα επίπεδα ALT, για τη λοίμωξη από HCV κυρίως ο γονότυπος HCV και τα επίπεδα HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 5.1)..

Όποτε είναι δυνατό, το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει την αγωγή μετά την εφηβική αυξητική έκρηξη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εργαστηριακές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pegasys, συνιστάται η διεξαγωγή του συνήθους αιματολογικού και βιοχημικού εργαστηριακού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν αποδεκτές τιμές για την έναρξη της θεραπείας:

- Αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 90.000 κύτταρα/ mm^3
- ANC ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3
- Επαρκώς ρυθμιζόμενη θυρεοειδική λειτουργία (TSH και T4).

Θα πρέπει να επαναλαμβάνονται αιματολογικές εξετάσεις μετά από 2 και 4 εβδομάδες και θα πρέπει να διενεργούνται βιοχημικές εξετάσεις στις 4 εβδομάδες. Πρόσθετες εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της γλυκόζης).

Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις τόσο του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) όσο και του ANC, που αρχίζουν συνήθως μέσα στις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τις 8 εβδομάδες θεραπείας, προοδευτικές μειώσεις ήταν

σπάνιες. Η μείωση του ANC ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τον τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), έφτασε σε φυσιολογικά επίπεδα μέχρι την 8^η εβδομάδα στην πλειοψηφία των ασθενών και επανήλθε στην αρχική του τιμή πριν από την έναρξη της αγωγής σε όλους τους ασθενείς μετά από περίπου 16 εβδομάδες.

Η θεραπεία με Pegasys έχει συσχετιστεί με μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, που επανήλθαν στα προ θεραπείας επίπεδα κατά την παρακολούθηση στη μεταθεραπευτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητη η τροποποίηση δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εμφάνιση αναιμίας (αιμοσφαιρίνη <10 g/dl) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως και 15% των ασθενών με CHC σε κλινικές δοκιμές στη θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη. Η συχνότητα εμφάνισης εξαρτάται από τη διάρκεια της αγωγής και από τη δόση της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναιμίας είναι υψηλότερος στο γυναικείο πληθυσμό.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Pegasys σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από τη διακοπή της αντιιικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και συγχορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση της θεραπείας συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με CHC οι οποίοι εμφάνισαν αποτυχία σε προηγούμενη αγωγή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς που διέκοψαν την προηγούμενη θεραπεία λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Οι θεράποντες γιατροί αυτών των ασθενών θα πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τους κινδύνους έναντι των ωφελειών της χορήγησης εκ νέου θεραπευτικής αγωγής.

Ενδοκρινικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς ή επιδείνωση προϋπαρχουσών διαταραχών στη λειτουργία του θυρεοειδούς με τη χρήση ιντερφερόνων άλφα, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Πριν από την έναρξη της αγωγής με Pegasys, πρέπει να εκτιμώνται τα επίπεδα των TSH και T4. Η θεραπεία με Pegasys μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί εάν είναι δυνατή η διατήρηση των επιπέδων της TSH στα φυσιολογικά όρια με φαρμακευτική μέσα. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει κλινικά συμπτώματα που βρίσκονται σε συμφωνία με πιθανή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, απαιτείται καθορισμός των επιπέδων της TSH κατά την πορεία της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει παρατηρηθεί με Pegasys υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις οι οποίες δεν μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά με φαρμακευτική αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινούν μονοθεραπεία με Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού με Pegasys / ριμπαβιρίνη. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν αυτές τις καταστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίες δεν μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία με Pegasys / ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Καρδιαγγειακό σύστημα

Υπέρταση, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θωρακικό άλγος και έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν συσχετιστεί με τη θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Συνιστάται οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες να κάνουν ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pegasys. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε έκπτωση της καρδιαγγειακής κατάστασης, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί να απαιτηθεί μείωση δόσης ή διακοπή της ριμπαβιρίνης, λόγω αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται. Αυξήσεις των επιπέδων της ALT πάνω από τις τιμές κατά την έναρξη της αγωγής έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Pegasys, μεταξύ των οποίων και ασθενείς με CHC και CHB με ιολογική ανταπόκριση. Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε ασθενείς με μακροχρόνια θεραπεία με Pegasys. Όταν η αύξηση των επιπέδων της ALT είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική, παρά τη μείωση δόσης, ή η αύξηση συνοδεύεται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στη CHB, σε αντίθεση με τη CHC, παροξύνσεις της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι ασυνήθεις και χαρακτηρίζονται από παροδικές και δυνητικά σημαντικές αυξήσεις της ALT του ορού. Σε κλινικές δοκιμές με Pegasys στην HBV, αξιοσημείωτες αυξήσεις των τρανσαμινασών συνοδεύτηκαν από ήπιες αλλαγές άλλων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας και χωρίς ένδειξη ηπατικής μη αντιρρόπησης. Στα μισά περίπου περιστατικά αυξήσεων που ξεπερνούσαν το 10x ULN, η δοσολογία του Pegasys μειώθηκε ή διακόπηκε μέχρις ότου οι τιμές των τρανσαμινασών αποκατασταθούν στο φυσιολογικό, ενώ η υπόλοιπη θεραπεία συνεχίστηκε αμετάβλητη. Συστήθηκε συχνότερη παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε όλες τις περιστάσεις.

Υπερευαισθησία

Σπανίως έχει παρατηρηθεί σοβαρή, οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσυστολή, αναφυλαξία) κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται αμέσως η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν επιβάλλουν τη διακοπή της αγωγής.

Αυτοάνοση νόσος

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια αγωγής με ιντερφερόνες άλφα. Οι ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Οι ασθενείς με σημεία και συμπτώματα αυτοάνοσων διαταραχών πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και ο λόγος οφέλους/κινδύνου της συνεχόμενης θεραπείας με ιντερφερόνη πρέπει να επαναξιολογείται (βλ. επίσης *Ενδοκρινικό Σύστημα* στις παραγράφους 4.4 και 4.8).

Περιστατικά του συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με CHC που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μία κοκκιωματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το ακουστικό σύστημα, τους μύνηγγες και το δέρμα. Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να συζητηθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Πυρετός/λοιμώξεις

Παρότι ο πυρετός μπορεί να σχετίζεται με το γριπώδες σύνδρομο που αναφέρεται συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιντερφερόνη, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες του επίμονου πυρετού ιδιαίτερος σοβαρές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιικές, μυκητιασικές), ειδικότερα σε ασθενείς με ουδετεροπενία. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιικές, μυκητιασικές) και σηψαιμία κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνες άλφα συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Θα πρέπει να χορηγείται άμεσα η κατάλληλη αγωγή κατά των λοιμώξεων και να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

Οφθαλμικές μεταβολές

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί με Pegasys αμφιβληστροειδοπάθεια συμπεριλαμβανομένων αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς, βαμβakoειδείς κηλίδες, οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική νευροπάθεια και απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας του αμφιβληστροειδούς οι οποίες μπορεί να

οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση πριν από την έναρξη της αγωγής. Οποιοσδήποτε ασθενής παραπονεθεί για μείωση ή απώλεια όρασης πρέπει να υποβληθεί αμέσως σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Οι ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με προϋπάρχουσες οφθαλμικές διαταραχές (π.χ. διαβητική ή υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια) πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys. Η θεραπεία με Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμικές διαταραχές.

Πνευμονικές μεταβολές

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys έχουν αναφερθεί πνευμονικά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν δύσπνοια, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονία και πνευμονίτιδα. Στην περίπτωση επίμονων ή ανεξήγητων πνευμονικών διηθήσεων ή βλάβης της πνευμονικής λειτουργίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Διαταραχές δέρματος

Η χρήση ιντερφερονών άλφα έχει συσχετιστεί με επιδείνωση ή πρόκληση ψωρίασης και σαρκοειδωσης. Το Pegasys πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ψωρίαση και σε περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων ψωριασικών αλλοιώσεων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Μεταμόσχευση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Pegasys και ριμπαβιρίνη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και άλλες μεταμοσχεύσεις. Απορρίψεις ηπατικών και νεφρικών μοσχευμάτων έχουν αναφερθεί με Pegasys, μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρακαλείστε να διαβάσετε τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με τη θεραπεία της λοίμωξης HCV, για λόγους επίγνωσης καθώς και για την αντιμετώπιση των ειδικών τοξικοτήτων του κάθε προϊόντος και για την πιθανότητα υπερκαλυπτόμενων τοξικοτήτων με το Pegasys με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Στη μελέτη NR15961, η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας και/ή γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σταβουδίνη και ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ήταν 3% (12/398).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, πρέπει να εφιστάται η προσοχή όταν προστίθενται Pegasys και ριμπαβιρίνη σε αγωγή HAART (βλ. ΠΧΠ ριμπαβιρίνης).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και με προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας της ηπατικής αντιρρόπησης, και πιθανόν θανάτου, εάν λαμβάνουν αγωγή με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένου του Pegasys. Οι παράμετροι οι οποίες μπορεί να συσχετιστούν με ηπατική μη αντιρρόπηση σε κίρρωτικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη κατά την έναρξη της αγωγής, περιλαμβάνουν αυξημένη χολερυθρίνη ορρού, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και θεραπεία με διδανοσίνη (ddI).

Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιντοβουντίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασθενείς με συν-λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ηπατικής μη αντιρρόπησης (συμπεριλαμβανομένων ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, κίρρωσης αιμορραγίας, έκπτωσης ηπατικής συνθετικής λειτουργίας, π.χ. βαθμολογία

κατά Child-Pugh 7 ή μεγαλύτερη). Η βαθμολογία κατά Child-Pugh μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία (όπως έμμεση υπερχολερυθριναιμία, μειωμένη λευκωματίνη) και οι οποίοι δεν οφείλονται απαραίτητα στην ηπατική μη αντιρρόπηση. Η θεραπεία με Pegasys θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς με ηπατική μη αντιρρόπηση.

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, περιορισμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με αριθμό CD4 μικρότερο των 200 κυττάρων /μλ. Απαιτείται λοιπόν μεγάλη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης. Επιπροσθέτως η ξηροστομία θα μπορούσε να έχει επιβλαβή επίδραση στα δόντια και τις στοματικές βλεννογόνους κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν πολύ καλά τα δόντια τους δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλονται τακτικά σε οδοντιατρική εξέταση. Επιπροσθέτως, κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν έμετο. Αν εμφανιστεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς, να ξεπλένουν πολύ καλά το στόμα τους κατόπιν τούτου.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Η ενδοφλέβια χορήγηση της βενζυλικής αλκοόλης έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και θανάτους σε νεογνά («σύνδρομο βαριάς αναπνοής»). Δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα βρέφη ή νεογνίδια. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά έως 3 ετών.

Μεγάλοι όγκοι πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο όταν είναι απαραίτητο, ειδικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η χορήγηση 180 μικρογραμμαρίων Pegasys μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες σε υγιή άτομα (άρρενες) δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εικόνα των merphenytoin, dapsone, debrisoquine και tolbutamide, υποδεικνύοντας ότι το Pegasys δεν έχει καμία επίδραση στην in vivo μεταβολική δραστηριότητα των ισοενζύμων 3A4, 2C9, 2C19 και 2D6 του κυτοχρώματος P450.

Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 25% στην AUC της θεοφυλλίνης (δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 1A2), γεγονός που αποδεικνύει ότι το Pegasys είναι αναστολέας της δράσης του P450 1A2. Οι συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να γίνονται οι κατάλληλες προσαρμογές της δόσης της θεοφυλλίνης για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Pegasys και θεοφυλλίνη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ θεοφυλλίνης και Pegasys είναι πιθανό να μεγιστοποιείται μετά από περισσότερο από 4 εβδομάδες θεραπείας με Pegasys.

Ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο και ασθενείς με λοίμωξη HBV μόνο

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη 24 ασθενών με HCV λοίμωξη οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη (διάμεση δόση 95 mg, εύρος 30 mg έως 150 mg), η θεραπεία με 180 μικρογραμμάρια Pegasys υποδορίως εφάπαξ εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες συσχετίστηκε με μέση τιμή επιπέδων μεθαδόνης 10-15% υψηλότερης αυτής πριν από την έναρξη της αγωγής. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη: παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας από μεθαδόνη. Ιδιαίτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση μεθαδόνης, θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc.

Η ριμπαβιρίνη, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινοσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε μία συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊνσίνης (6-mentylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημεία της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών υπομελετών βασικών δοκιμών φάσης III δεν απέδειξαν καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της λαμβουδίνης με το Pegasys σε ασθενείς με HBV ή μεταξύ Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με HCV.

Μία κλινική δοκιμή που ερευνά το συνδυασμό της telbivudine 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός αυτών των συμβαμάτων δεν είναι γνωστός, επομένως η συγχορήγηση telbivudine με άλλες ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ή συμβατικές) ενδέχεται να εμπεριέχει υπερβολικό κίνδυνο. Επιπλέον, το όφελος του συνδυασμού telbivudine με ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ή συμβατική) δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Επομένως, ο συνδυασμός Pegasys με telbivudine αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής απόδειξη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε 47 ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι ολοκλήρωσαν μία φαρμακοκινητική υπομελέτη 12 εβδομάδων για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της ριμπαβιρίνης στην ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση κάποιων νουκλεοσιδικών αναστολέων αναστροφής μεταγραφάσης (λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη). Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν αρκετά ευρεία. Η έκθεση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα δεν εμφανίστηκε να επηρεάζεται από τη σύγχρονη χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναστολέων αναστροφής μεταγραφάσης (NRTIs).

Δεν συνιστάται σύγχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης. Η έκθεση στη διδανοσίνη ή στον ενεργό μεταβολίτη αυτής (5'-τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη) αυξάνεται *in vitro* όταν η διδανοσίνη συγχορηγείται με ριμπαβιρίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας με μοιραία έκβαση, καθώς και περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα και συμπτωματική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, με τη χρήση ριμπαβιρίνης.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση αναιμίας εξαιτίας της ριμπαβιρίνης όταν η ζιντοβουντίνη αποτελεί μέρος της αντιρετροϊκής αγωγής παρόλο που πρέπει να εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός. Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιντοβουντίνης δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται η αντικατάσταση της ζιντοβουντίνης με σχήμα συνδυασμού αντιρετροϊκής αγωγής αν αυτό έχει ήδη καθιερωθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό προκαλούμενης από τη ζιντοβουντίνη αναιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία από τη χρήση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με ιντερφερόνη άλφα-2α σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Pegasys πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκιντερφερόνη άλφα-2α /μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α στη γονιμότητα των γυναικών. Έχει βρεθεί παράταση του εμμηνορρυσιακού κύκλου με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α σε θηλυκούς πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

Χρήση με ριμπαβιρίνη

Έχουν καταδειχθεί σημαντικές τερατογενετικές και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις σε όλα τα είδη πειραματόζωων που εκτέθηκαν σε ριμπαβιρίνη. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες. Απαιτείται εξαιρετικά μεγάλη προσοχή για την αποφυγή της εγκυμοσύνης σε γυναίκες ασθενείς ή σε συντρόφους ανδρών ασθενών που λαμβάνουν Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Pegasys έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή σε ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, σύγχυση, υπνηλία ή κόπωση ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες και αναδρομικές αναλύσεις σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία δεν έδειξαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με CHB ή CHC, και όπως παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γριπώδη συμπτώματα, αντιδράσεις στη θέση ένεσης, περιφερικές αισθητηριακές νευροπάθειες, διαταραχές της όρασης, κατάθλιψη Βαθμού 1/2, λευκοπενία, αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών ASAT, υπέρταση, κόπωση, λεμφοπενία, αναιμία και λεμφοκυτταροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, μυοσκελετικό άλγος, δερματική τοξικότητα, εξασθένηση και γαστρεντερικά συμπτώματα.

Χρόνια ηπατίτιδα Β σε ενήλικες ασθενείς

Σε κλινικές δοκιμές 48 εβδομάδων θεραπείας και 24 εβδομάδων παρακολούθησης, το προφίλ ασφάλειας του Pegasys στη CHB ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει παρατηρηθεί στη CHC. Με εξαίρεση την πυρεξία, η συχνότητα της πλειοψηφίας των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με CHB, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με μονοθεραπεία με Pegasys συγκριτικά με ασθενείς με CHC που έλαβαν αγωγή με μονοθεραπεία Pegasys (βλ. Πίνακα 9). Ανεπιθύμητα συμβάντα σημειώθηκαν στο 88% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Pegasys συγκριτικά με 53% των ασθενών στην ομάδα του συγκριτικού φαρμάκου λαμβιβουδίνη, ενώ ποσοστό 6% των ασθενών που έλαβε αγωγή με Pegasys και ποσοστό 4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με λαμβιβουδίνη εμφάνισε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια των μελετών. Ανεπιθύμητα συμβάντα ή διαταραχές των εργαστηριακών τιμών είχαν ως αποτέλεσμα την απόσυρση του 5% των ασθενών από τη θεραπεία με Pegasys, ενώ ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών αποσύρθηκε από τη θεραπεία με λαμβιβουδίνη γι' αυτούς τους λόγους. Το ποσοστό των ασθενών με κίρρωση, οι οποίοι αποσύρθηκαν από τη θεραπεία ήταν παρόμοιο με αυτό του συνολικού πληθυσμού σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Η συχνότητα και η βαρύτητα των συχνότερα αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων με Pegasys είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν αναφερθεί με ιντερφερόνη άλφα-2α (βλ. Πίνακα 9). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με 180 μικρογραμμάρια Pegasys ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και ήταν αντιμετωπίσιμες χωρίς την ανάγκη τροποποίησης των δόσεων ή διακοπής της θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ασθενείς

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Σε μία κλινική δοκιμή μη ανταποκριθέντων ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη, στην οποία εκτέθηκαν ασθενείς σε 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας, η συχνότητα αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή διαταραχών των εργαστηριακών τιμών λόγω της θεραπείας με Pegasys και ριμπαβιρίνη, ήταν 6% και 7% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 48 εβδομάδων και 12% και 13% - αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 72 εβδομάδων. Ομοίως για ασθενείς με κίρρωση ή μετάπτωση προς κίρρωση, οι συχνότητες απόσυρσης από τη θεραπεία με Pegasys και ριμπαβιρίνη ήταν υψηλότερες στα σκέλη θεραπείας των 72 εβδομάδων (13% και 15%) έναντι αυτών στα σκέλη θεραπείας των 48 εβδομάδων (6% και 6%). Ασθενείς που αποσύρθηκαν από προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη λόγω αιματολογικής τοξικότητας αποκλείστηκαν από την ένταξή τους σ' αυτή τη δοκιμή.

Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, μη ανταποκριθέντες ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση (βαθμολογία κατά Ishak 3 έως 6), και αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της αγωγής 50.000 κύτταρα/mm³ έλαβαν αγωγή για 48 εβδομάδες. Οι διαταραχές των αιματολογικών εργαστηριακών τιμών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της δοκιμής περιελάμβαναν αναιμία (26% των ασθενών εμφάνισαν αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 10 g/dL), ουδετεροπενία (30% των ασθενών εμφάνισαν τιμή ANC < 750 κύτταρα/mm³), και θρομβοπενία (13% των ασθενών εμφάνισαν αριθμό αιμοπεταλίων < 50.000 κύτταρα/mm³) (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα C και συν-λοίμωξη HIV

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η κλινική εικόνα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκε για το Pegasys, μόνου ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο. Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε $\geq 1\%$ έως $\leq 2\%$ των ασθενών: αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, γρίπη, πνευμονία, ασταθές συναισθημα, απάθεια, εμβοές, φαρυγγολαρυγγικό άλγος,

χειλίτιδα, επίκτητη λιποδυστροφία και χρωματουρία. Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις του απόλυτου αριθμού κυττάρων CD4+ μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση του ποσοστού κυττάρων CD4+. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Η χρήση του Pegasys δεν είχε αισθητή αρνητική επίδραση στον έλεγχο της ιαμίας από HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό κυττάρων CD4+ < 200/μλ.

Συνοπτική λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μονοθεραπεία Pegasys σε ενήλικες ασθενείς με CHB ή CHC και με συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με CHC. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Για αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες με μονοθεραπεία Pegasys ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, καντιντίαση του στόματος, έρπης απλός, μυκητιασικές, ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις	Πνευμονία, λοίμωξη του δέρματος	Ενδοκαρδίτιδα, εξωτερική ωτίτιδα		Σηψαιμία
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Ηπατικό νεόπλασμα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια		Πανκυτταροπενία	Απλαστική αναιμία	Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Σαρκοειδωση, θυρεοειδίτιδα	Αναφυλαξία, συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Απόρριψη ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος, νόσος Vogt-Koyanagi-Harada

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	Διαβήτης	Διαβητική κετοξέωση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη*, άγχος, αϋπνία*	Επιθετικότητα, μεταβολή της διάθεσης, συναισθηματικές διαταραχές, νευρικότητα, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψευδαισθήσεις	Αυτοκτονία, ψυχωτική διαταραχή		Μανία, διπολικές διαταραχές, ιδεασμός ανθρωποκτονίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη*, διαταραχή της συγκέντρωσης	Συγκοπή, ημικρανία, διαταραχή της μνήμης, αδυναμία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία	Περιφερική νευροπάθεια	Κώμα, σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου		Εγκεφαλική ισχαιμία
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή των οφθαλμών, ξηροφθαλμία	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Οπτική νευροπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής, αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια, έλκος κερατοειδούς	Απώλεια όρασης,	Σοβαρή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος, ωτικό άλγος	Απώλεια ακοής			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, οίδημα περιφερικό, αίσθημα παλμών,		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, στηθάγχη, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, περικαρδίτιδα, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία,		

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Υπέρταση	Εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειίτιδα		Περιφερική ισχαιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, βήχας	Δύσπνοια μετά κόπωση, επίσταξη, ρινοφαρυγγίτιδα, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, πονόλαιμος	Συριγμός	Διάμεση πνευμονίτιδα συμπεριλαμβανομένης μοιραίας έκβασης, πνευμονική εμβολή		Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [§]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*, ναυτία*, κοιλιακό άλγος*	Έμετος, δυσπεψία, δυσφαγία, στοματική εξέλκωση, συλορραγία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, μετεωρισμός, ξηροστομία	Γαστρεντερική αιμορραγία	Πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα		Ισχαιμική κολίτιδα, μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική δυσλειτουργία	Ηπατική ανεπάρκεια, χολαγγειίτιδα, λιπώδες ήπαρ		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, δερματίτιδα, κνησμός, ξηροδερμία	Ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, διαταραχή του δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας, νυχτερινοί ιδρώτες			Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία	Οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, οστικό άλγος, αυχεναλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκές κράμπες		Μυοσίτιδα		Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Νεφρική ανεπάρκεια		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Ανικανότητα				

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, ρίγη*, άλγος*, εξασθένηση, κόπωση, αντίδραση θέσης ένεσης*, ευερεθιστότητα*	Θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάψεις, δίψα				
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο βάρος				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				Υπερδοσολογία με ουσία		

* Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε ασθενείς με CHB λοίμωξη που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys

§ Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Εργαστηριακές τιμές

Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μη φυσιολογικές τιμές: αύξηση ALT, αύξηση χολερυθρίνης, διαταραχή ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία, υποφωσφαταιμία), υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία και αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μονοθεραπεία με Pegasys, καθώς και στη θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, ποσοστό μέχρι και 2% των ασθενών ανέπτυξε αυξημένα επίπεδα ALT, τα οποία οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης ή σε διακοπή της αγωγής.

Η θεραπεία με Pegasys συσχετίστηκε με μειώσεις των αιματολογικών τιμών (λευκοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία και αιμοσφαιρίνη) οι οποίες βελτιώθηκαν γενικά με τροποποίηση της δόσης, και επανήλθαν στα προ-θεραπείας επίπεδα μέσα σε 4-8 εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παρατηρήθηκε μέτρια (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) και σοβαρή (ANC: $<0,5 \times 10^9/l$) ουδετεροπενία αντίστοιχα σε 24% (216/887) και 5% (41/887) των ασθενών που λάμβαναν 180 μικρογραμμάρια Pegasys και 1.000/1.200 χιλιοστόγραμμα ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες.

Αντισώματα αντι-ιντερφερόνης

Ποσοστό 1-5% των ασθενών που έλαβε αγωγή με Pegasys ανέπτυξε εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-ιντερφερόνης. Όπως συμβαίνει και με άλλες ιντερφερόνες, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στη CHB. Ωστόσο, αυτό δεν συσχετίστηκε με έλλειψη θεραπευτικής ανταπόκρισης, σε καμία από τις νόσους.

Λειτουργία θυρεοειδούς

Η αγωγή με Pegasys συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές ανωμαλίες των εργαστηριακών τιμών των ορμονών του θυρεοειδούς, οι οποίες απαίτησαν κλινική παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Οι

συχνότητες εκδήλωσης που παρατηρήθηκαν (4,9%) σε ασθενείς που λάμβαναν Pegasys/ριμπαβιρίνη (NV 15801) είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με άλλες ιντερφερόνες.

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρόλο που οι αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η πλειοψηφία αυτών ήταν δυνατόν να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της δόσης και με τη χρήση αυξητικών παραγόντων και δεν απαιτήθηκε συχνά η πρόωρη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του αριθμού των ουδετερόφιλων (ANC) κάτω των 500 κυττάρων/mm³ σε ποσοστό 13% και 11% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μείωση των αιμοπεταλίων κάτω των 50.000 κύτταρα/mm³ σε ποσοστό 10% και 8% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10 g/dl) σε ποσοστό 7% και 14% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία Pegasys ή θεραπεία συνδυασμού αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Χρόνια ηπατίτιδα B

Σε μία κλινική δοκιμή (YV25718) με 111 παιδιατρικούς ασθενείς (3 έως 17 ετών) που έλαβαν αγωγή με Pegasys για 48 εβδομάδες, το προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με CHB και σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC.

Οι μέσες μεταβολές από την αρχική τιμή στο ύψος και το βάρος για βαθμολογίες ηλικίας Z κατά την Εβδομάδα 48 της θεραπείας στη μελέτη YV25718 ήταν -0,07 και -0,21 (n=108 και n=106 αντίστοιχα) για τους ασθενείς που έλαβαν Pegasys συγκριτικά με -0,01 και -0,08 (n=47 το καθένα) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Στην Εβδομάδα 48 της θεραπείας με Pegasys, παρατηρήθηκε εκατοστημοριακή μείωση ύψους ή βάρους άνω των 15 εκατοστημορίων στις κανονικοποιημένες καμπύλες ανάπτυξης σε 6% των ασθενών για το ύψος και 13% των ασθενών για το βάρος, ενώ στην ομάδα άνευ θεραπείας ήταν 2% των ασθενών για το ύψος και 9% για το βάρος. Ανάκαμψη στην ανάπτυξη μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών σε μελέτες βραχυχρόνιας (81% έως 2 έτη) και μακροχρόνιας παρακολούθησης (82% έως 5 έτη).

Χρόνια ηπατίτιδα C

Σε μία κλινική δοκιμή με 114 παιδιατρικούς ασθενείς (5 έως 17 ετών) που έλαβαν αγωγή με Pegasys μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.1), χρειάστηκε τροποποίηση της δοσολογίας περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών, πιο συχνά για ουδετεροπενία και αναιμία. Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Στην παιδιατρική μελέτη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού έως και 48 εβδομάδες με Pegasys και ριμπαβιρίνη ήταν γριππώδης συνδρομή (91%), κεφαλαλγία (64%), γαστρεντερική διαταραχή (56%), και τοπική αντίδραση στη θέση ένεσης (45%). Πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε αυτή την ομάδα θεραπείας (n = 55) παρέχεται στον Πίνακα 10. Επτά ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους ασφαλείας (κατάθλιψη, παθολογική ψυχιατρική αξιολόγηση, παροδική τύφλωση, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και αναιμία). Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε 2 ασθενείς στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη (υπεργλυκαιμία και χολοκυστεκτομή).

Αναστολή της ανάπτυξης παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη εμφάνισαν καθυστέρηση στις αυξήσεις του βάρους και του ύψους μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Τα εκατοστημόρια του «βάρους για την ηλικία» και του «ύψους για την ηλικία» των ασθενών της κανονικής κατανομής του πληθυσμού μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στο τέλος των 2 ετών παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν επιστρέψει

στην αρχική εκατοστημοριακή φυσιολογική καμπύλη ανάπτυξης βάρους και ύψους (μέσο εκατοστηαίο βάρος ήταν 64% κατά την έναρξη και 60% στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία, μέσο εκατοστηαίο ύψος ήταν 54% κατά την έναρξη και 56% στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία). Στο τέλος της θεραπείας, το 43% των ασθενών εμφάνισε εκατοστημοριακή μείωση βάρους κατά 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο, και 25% (13 από 53) παρουσίασαν μείωση ύψους 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο για τις κανονικές καμπύλες ανάπτυξης. Στα 2 έτη μετά τη θεραπεία, το 16% (6 από 38) των ασθενών παρέμεινε 15 εκατοστημόρια ή και περισσότερο κάτω από την αρχική καμπύλη βάρους τους και το 11% (4 από 38) παρέμεινε 15 εκατοστημόρια ή περισσότερο κάτω από την αρχική καμπύλη ύψους τους.

Το 55% (21 από 38) των ατόμων που ολοκλήρωσε την αρχική μελέτη εντάχθηκε στη μακροχρόνια παρακολούθηση η οποία εκτείνεται έως 6 έτη μετά από τη θεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από τη θεραπεία η ανάκαμψη στην ανάπτυξη στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία διατηρήθηκε έως 6 έτη μετά από τη θεραπεία. Για λίγα άτομα που ήταν περισσότερο από 15 εκατοστημόρια κάτω από την αρχική καμπύλη ύψους τους στα 2 έτη μετά από τη θεραπεία, αυτά είτε επέστρεψαν σε συγκρίσιμα με τις αρχικές τιμές εκατοστημόρια ύψους στα 6 έτη μετά από τη θεραπεία είτε εντοπίστηκε ένας αιτιολογικός παράγοντας, ο οποίος δεν σχετιζόταν με τη θεραπεία. Η έκταση των διαθέσιμων δεδομένων δεν είναι επαρκής, ώστε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αναστολή της ανάπτυξης λόγω της έκθεσης στο Pegasys είναι πάντα αναστρέψιμη.

Πίνακας 10: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μεταξύ παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη HCV και εντάχθηκαν στη μελέτη NV17424 με Pegasys και ριμπαβιρίνη

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοιμώδης μονοπυρήνωση, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, γρίπη, γαστρεντερίτιδα από ιό, καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, οδοντικό απόστημα, χαλάζιο, ουρολοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Κατάθλιψη, άγχος, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετικότητα, οργή, διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/υπερκινητικότητας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, διαταραχή της συγκέντρωσης, ημικρανία
Οφθαλμικές διαταραχές		Τύφλωση παροδική, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, βλάβη της όρασης, ερεθισμός του οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ωταλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια, επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερική διαταραχή	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, στοματίτιδα, ναυτία, αφθώδης στοματίτιδα, στοματική διαταραχή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία	Οίδημα στο πρόσωπο, φαρμακευτικό εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος	Οσφυαλγία, πόνος στα άκρα

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία, ακράτεια, διαταραχή των ουροφόρων οδών
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Κολπικό έκκριμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή, αντίδραση της θέσης ένεσης, ευερεθιστότητα, κόπωση	Πυρεξία, αιμάτωμα στη θέση της ένεσης, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις		Ψυχιατρική αξιολόγηση μη φυσιολογική
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί		Εξαγωγή οδόντος, χολοκυστεκτομή
Κοινωνικές περιστάσεις		Πρόβλημα εκπαίδευσης

Εργαστηριακές τιμές

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης, των ουδετερόφιλων, των αιμοπεταλίων ή αυξημένες τιμές ALT μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότερες εργαστηριακές ανωμαλίες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί υπερδοσολογίες που περιλαμβάνουν από δύο ενέσεις σε διαδοχικές ημέρες (αντί με εβδομαδιαίο μεσοδιάστημα) έως και καθημερινές ενέσεις για 1 εβδομάδα (δηλ. 1.260 μικρογραμμάρια/εβδομάδα). Κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν παρουσίασε ασυνήθιστα, σοβαρά συμβάματα ή συμβάματα που να περιορίζουν τη θεραπεία. Εβδομαδιαίες δόσεις έως και 540 και 630 μικρογραμμάρια έχουν χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, αντίστοιχα. Οι περιοριστικές της δόσης τοξικότητες ήταν κόπωση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ουδετεροπενία και θρομβοπενία όπως συμβαίνει κατά τη θεραπεία με ιντερφερόνες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03A B11

Μηχανισμός δράσης

Η σύζευξη του αντιδραστηρίου PEG (δισ-μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη) με την ιντερφερόνη άλφα-2α σχηματίζει μία πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α (Pegasys). Το Pegasys έχει *in vitro* τις τυπικές αντιικές και αντιπολλαπλασιαστικές δραστηριότητες της ιντερφερόνης άλφα-2α.

Η ιντερφερόνη άλφα-2α συνδέεται με δισ-[μονομεθόξυ πολυαιθυλενογλυκόλη] κατά ένα βαθμό αντικατάστασης ενός mole πολυμερούς/mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 60.000, από την οποία περίπου 20.000 αποδίδεται στο μέρος της πρωτεΐνης του μορίου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα επίπεδα του RNA του HCV μειώνονται με διφασικό τρόπο στους ανταποκρινόμενους ασθενείς με ηπατίτιδα C οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με 180 μικρογραμμάρια Pegasys. Η πρώτη φάση της πτώσης συμβαίνει 24-36 ώρες μετά την πρώτη δόση του Pegasys και ακολουθείται από τη δεύτερη φάση της πτώσης η οποία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 4 έως 16 εβδομάδων σε ασθενείς που επιτυγχάνουν παρατεταμένη ανταπόκριση. Η ριμπαβιρίνη δεν είχε κανένα σημαντικό αποτέλεσμα στην αρχική κινητική του ιού κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 έως 6 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α ή ιντερφερόνης άλφα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βασίζονται κατά κύριο λόγο σε βιβλιογραφικά δεδομένα από δύο προοπτικές, με πρωτοβουλία των ερευνητών, ανοικτής επισήμανσης μελέτες, MPD-RC 112 και MPD-RC 111.

Μελέτη MPD-RC 112

Η τυχαιοποιημένη, με πρωτοβουλία των ερευνητών, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, φάσης III δοκιμή που διεξήχθη από την Κοινοπραξία Έρευνας για τις Μυελοϋπερπλαστικές Διαταραχές (Myeloproliferative Disorders Research Consortium, MPD-RC) συνέκρινε την υδροξυουρία (HU) με την PEG-IFN-α-2α σε πρωτοθεραπευόμενους (TN) ασθενείς υψηλού κινδύνου με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ET· n=81) ή αληθή πολυκυτταραιμία (PV· n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) σύμφωνα με τα κριτήρια του Ευρωπαϊκού Δικτύου Λευχαιμίας (European LeukaemiaNet, ELN) στους 12 μήνες θεραπείας. Η CR ορίστηκε ως αριθμός αιμοπεταλίων $<400 \times 10^9/L$, HCT $<45\%$ χωρίς φλεβοτομία για τους ασθενείς με PV μόνο, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $<10 \times 10^9/L$, υποχώρηση της σπληνομεγαλίας και υποχώρηση των σχετιζόμενων με τη νόσο συμπτωμάτων (μικροαγγειακές διαταραχές, κεφαλαλγία και κνησμός). Η PEG-IFN-α-2α ήταν αυτοχορηγούμενη s.c. στα 45 μικρογραμμάρια/εβδομάδα και τιτλοδοτήθηκε σε προσαυξήσεις των 45 μικρογραμμάρων μηνιαίως έως το μέγιστο 180 μικρογραμμάρια/εβδομάδα. Η HU ξεκίνησε στα 500 mg δύο φορές ημερησίως. Συνολικά 168 ασθενείς εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν στα σκέλη θεραπείας (86 HU, 82 PEG-IFN-α-2α). Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν τα 63 και 60 έτη και η μέση διάρκεια της ET/PV ήταν 3,1 και 2,6 μήνες στα σκέλη HU και PEG-IFN-α-2α, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 81,0 εβδομάδες και 94,6 εβδομάδες στα σκέλη HU και PEG-IFN-α-2α, αντίστοιχα. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν HU και 87% των ασθενών που έλαβαν PEG-IFN-α-2α έλαβαν θεραπεία για 12 μήνες ή περισσότερο. Ο Πίνακας 11 εμφανίζει την ανταπόκριση ανά σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 11: Ανταπόκριση ανά σκέλος θεραπείας μετά από 12 μήνες στη μελέτη MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44%)
PV	13 (30%)	12 (28%)

Μελέτη MPD-RC 111

Αυτή η μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική δοκιμή φάσης II που διεξήχθη επίσης από την MPD-RC, αξιολόγησε την αιματολογική ανταπόκριση στην PEG-IFN- α -2a σε 50 ασθενείς με PV και 65 ασθενείς με ET που ήταν ανθεκτικοί ή μη ανεκτικοί στην HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό CR ή PR στους 12 μήνες θεραπείας σύμφωνα με τα κριτήρια ELN. Η PEG-IFN- α -2a ήταν αυτοχορηγούμενη s.c. στα 45 μικρογραμμάρια/εβδομάδα και τιτλοδοτήθηκε σε προσαυξήσεις των 45 μικρογραμμάτων μηνιαίως έως το μέγιστο 180 μικρογραμμάρια/εβδομάδα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 78,5 και 82 μήνες στους ασθενείς με ET και PV, αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με ET, CR και PR στους 12 μήνες παρατηρήθηκαν σε 28 (43,1%) και 17 (26,2%) ασθενείς, για ένα ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) 69,2% (95% CI, 56,6%-80,0%). Στους ασθενείς με PV, 11 (22%) πέτυχαν CR και 19 (38%) PR, για ένα ORR 60% (95% CI, 45,2%-73,6%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pegasys σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας και της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Χρόνια ηπατίτιδα B

Προβλεψιμότητα της ανταπόκρισης

Μία μετα-ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς, 9 κλινικών μελετών του Pegasys ($n = 1.423$) σε CHB HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς, κατέδειξε ότι τα επίπεδα HBsAg και HBV DNA την Εβδομάδα 12 της θεραπείας, είναι προγνωστικά για την τελική έκβαση της θεραπείας στην Εβδομάδα 24 μετά από τη θεραπεία σε ορισμένους γονότυπους. Τα χαρακτηριστικά λειτουργίας αυτών των βιοδεικτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Δεν μπορούν να προσδιοριστούν μεμονωμένοι βιοδείκτες με όρια τιμών (cut-off) ώστε να βελτιστοποιηθούν όλα τα λειτουργικά χαρακτηριστικά [αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV), ευαισθησία, ειδικότητα] και τα πρακτικά χαρακτηριστικά (απλότητα, ευκολία). Το ενδεχόμενο της πρόωμης διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο μίας συγκεκριμένης κλινικής κατάστασης.

Για HBeAg θετικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου B και C, το HBsAg > 20.000 IU/ml ή το HBV DNA $> 8 \log_{10}$ IU/ml την Εβδομάδα 12 μετά από την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αποτυχίας επίτευξης ορομετατροπής HBeAg και HBV-DNA < 2.000 IU/ml στις 24 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία (NPV $> 90\%$). Για τους HBV γονότυπους A και D, το μέγεθος της υποομάδας ήταν ανεπαρκές για ανάλυση.

Για HBeAg αρνητικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου D, το HBsAg > 20.000 IU/ml ή το HBV DNA $> 6,5 \log_{10}$ IU/ml την Εβδομάδα 12 μετά από την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αποτυχίας επίτευξης του HBV-DNA < 2.000 IU/ml και αποκατάστασης της ALT την Εβδομάδα 24 μετά από τη θεραπεία. Το μέγεθος της υποομάδας ήταν ανεπαρκές για ανάλυση. Δεν μπορεί να προσδιοριστεί βιοδείκτης με αποδεκτή απόδοση για HBeAg αρνητικούς ασθενείς με λοίμωξη HBV γονότυπου B ή C.

Μπορούν να εξεταστούν και άλλοι δημοσιευμένοι βιοδείκτες κατά τη θεραπεία, οι οποίοι είναι προγνωστικοί της τελικής έκβασης της θεραπείας με Pegasys.

Πίνακας 12: Απόδοση μεμονωμένων βιοδεικτών την Εβδομάδα 12 της θεραπείας σε CHB HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς ασθενείς σύμφωνα με τον γονότυπο

Γονότυπος	Όρια τιμών (Cut-off) (IU/ml)	NPV	Ευαισθησία	Ειδικότητα
HBeAg-θετικό^(α)				
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-αρνητικό^(α)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= αρνητική προγνωστική αξία, Ευαισθησία = % του συνόλου των ανταποκριθέντων που δεν ικανοποιούν τον

κανόνα διακοπής, Ειδικότητα: % του συνόλου των μη ανταποκριθέντων που ικανοποιούν τον κανόνα διακοπής

(α) Η ανταπόκριση στη θεραπεία για HBeAg θετικούς ασθενείς ορίστηκε ως ορομετατροπή HBeAg (οριζόμενη ως απώλεια HBeAg και παρουσία αντι-HBe) + HBV DNA < 2.000 IU/ml στους 6 μήνες μετά από τη θεραπεία και η ανταπόκριση στη θεραπεία για HBeAg αρνητικούς ασθενείς ορίστηκε ως HBV DNA < 2.000 IU/ml + ALT ομαλοποίηση στους 6 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές εντάχθηκαν ασθενείς με CHB που είχαν ενεργή αναπαραγωγή του ιού όπως αυτή μετρήθηκε με προσδιορισμό του DNA HBV, αυξημένα επίπεδα ALT και βιοψία ήπατος σύμφωνη με χρόνια ηπατίτιδα. Στη μελέτη WV16240 εντάχθηκαν HbeAg θετικοί ασθενείς, ενώ στη μελέτη WV16241 HbeAg αρνητικοί και αντί-HBe θετικοί. Και στις δύο μελέτες η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες και η περίοδος παρακολούθησης χωρίς θεραπεία 24 εβδομάδες. Και στις δύο μελέτες συγκρίθηκε το Pegasys με εικονικό φάρμακο έναντι Pegasys με λαμβουδίνη έναντι λαμβουδίνης μόνο. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με συν-λοίμωξη HBV-HIV σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές.

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης για τις δύο μελέτες. Στη μελέτη WV16240, τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν HbeAg ορομετατροπή και τιμή HBV-DNA μικρότερη του 10⁵ αντίγραφα/ml. Στη μελέτη WV16241, οι κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η αποκατάσταση των τιμών ALT στο φυσιολογικό και τιμή HBV-DNA μικρότερη των 2x10⁴ αντιγράφων/ml. Το HBV DNA μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (όριο ανίχνευσης 200 αντίγραφα/ml).

Συνολικά 283/1.351 (21%) των ασθενών είχαν προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση, ενώ 85/1.351 (6%) είχαν κίρρωση. Δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση.

Πίνακας 13: Ορολογικές, ιολογικές και βιοχημικές ανταποκρίσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β

	HBeAg θετικοί Μελέτη WV16240			HBeAg αρνητικοί/αντι-HBe θετικοί Μελέτη WV16241		
Παράμετρος Ανταπόκρισης	Pegasys 180 μg & Εικονικό φάρμακο (N=271)	Pegasys 180 μg & Λαμβουδίνη 100 mg (N=271)	Λαμβουδίνη 100 mg (N=272)	Pegasys 180 μg & Εικονικό φάρμακο (N=177)	Pegasys 180 μg & Λαμβουδίνη 100 mg (N=179)	Λαμβουδίνη 100 mg (N=181)
HBeAg Ορομετατροπή	32% [#]	27%	19%	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
HBV DNA ανταπόκριση *	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
Ομαλοποίηση ALT	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HBsAg Ορομετατροπή	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Για HBeAg-θετικούς ασθενείς: HBV DNA < 10⁵ αντίγραφα/ml

For HBeAg-αρνητικούς /αντι-HBe-θετικούς ασθενείς: HBV DNA < 2 x 10⁴ αντίγραφα/ml

τιμή p (έναντι λαμβουδίνης) ≤ 0,01 (διαστρωματοποιημένο τεστ Cochran-Mantel-Haenszel)

Η ιστολογική ανταπόκριση ήταν παρόμοια στις τρεις θεραπευτικές ομάδες σε κάθε μελέτη: ωστόσο, ασθενείς που έδειξαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής ήταν σημαντικά πιθανότερο να εμφανίσουν επίσης ιστολογική βελτίωση.

Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τις μελέτες φάσης III είχαν τις απαιτούμενες προϋποθέσεις να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης (WV 16866). Μεταξύ των ασθενών της μελέτης WV16240, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys και εντάχθηκαν στη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης, το ποσοστό μακροχρόνιας ορομετατροπής HBeAg 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας ήταν 48% (73/153). Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys στη μελέτη WV16241, το ποσοστό ανταπόκρισης ως προς τις τιμές HBV-DNA και αποκατάστασης της ALT στο φυσιολογικό 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας ήταν 42% (41/97) και 59% (58/99), αντίστοιχα.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πρόβλεψη της ανταπόκρισης

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2, στον Πίνακα 2.

Ανταπόκριση στη δόση σε μονοθεραπεία

Σε μία άμεση σύγκριση με τα 90 μικρογραμμάρια, η δόση των 180 μικρογραμμάτων συσχετίστηκε με ανώτερη παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με κίρρωση, αλλά σε μία μελέτη σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς ελήφθησαν πολύ παρόμοια αποτελέσματα με δόσεις 135 μικρογραμμάτων και 180 μικρογραμμάτων.

Επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμές σε ενήλικες πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές συμμετείχαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ιντερφερόνη, με CHC επιβεβαιωμένη με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA ορού, με αυξημένα επίπεδα ALT (με εξαίρεση τη μελέτη NR16071) και με βιοψία ήπατος συμβατή με χρόνια ηπατίτιδα. Ειδικά στη μελέτη NV15495 συμμετείχαν ασθενείς με ιστολογική διάγνωση κίρρωσης (περίπου 80%) ή μετάβασης σε κίρρωση (περίπου 20%). Στη μελέτη NR15961 συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV (βλ. Πίνακα 22). Οι ασθενείς αυτοί είχαν σταθεροποιημένη νόσο HIV και ο μέσος όρος του αριθμού T-λεμφοκυττάρων CD4 ήταν περίπου 500 κύτταρα / μλ.

Για ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο, και συν-λοίμωξη HIV-HCV, και για θεραπευτικά σχήματα, διάρκεια θεραπείας και έκβαση της μελέτης βλ. Πίνακες 14, 15, 16 και Πίνακα 22 αντίστοιχα. Η

ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV RNA όπως μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR™ HCV Test, έκδοση 2.0 (όριο ανίχνευσης 100 αντίγραφα/ml ισοδύναμα με 50 Διεθνείς Μονάδες/ml) και η παρατεταμένη ανταπόκριση ως ένα αρνητικό δείγμα περίπου 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πίνακας 14: Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με CHC

	Μονοθεραπεία Pegasys				Θεραπεία Συνδυασμού Pegasys		
	μη-κίρρωτικοί και κίρρωτικοί		κίρρωτικοί		μη-κίρρωτικοί και κίρρωτικοί		
	Μελέτη NV15496 + NV15497 + NV15801		Μελέτη NV15495		Μελέτη NV15942	Μελέτη NV15801	
	Pegasys 180 µg (N=701) 48 εβδομάδες	Ιντερφερό-νη άλφα-2α 6 MIU/3 MIU & 3 MIU (N=478) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg (N=87) 48 εβδομάδες	Ιντερφερό-νη άλφα-2α 3 MIU (N=88) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=436) 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=453) 48 εβδομάδες	Ιντερφερό-νη άλφα-2β 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg (N=444) 48 εβδομάδες
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	55 – 69%	22 – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Συνολική Παραμέ-νωση Ανταπό-κριση	28 – 39%	11 – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 11% έως 33% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 3% έως 16% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών μόνο με λοίμωξη HCV, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη σε σχέση με το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε σχέση με το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 15 και Πίνακα 16 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης NV 15942 παρέχουν την αιτιολογία σύστασης δοσολογικού σχήματος με βάση το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα (βλ. Πίνακες 1, 15 και 16).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων δεν επηρεάστηκε σε γενικές γραμμές από την παρουσία/απουσία κίρρωσης. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις αγωγής για τον γονότυπο 1, 2 ή 3 είναι ανεξάρτητες από αυτό το χαρακτηριστικό κατά την έναρξη της αγωγής.

Πίνακας 15: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής μετά από θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV15942				Μελέτη NV15801	
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Ιντερφερό-νη άλφα-2β 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Χαμηλό ιικό φορτίο	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Υψηλό ιικό φορτίο	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Γονότυπος 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Χαμηλό ιικό φορτίο	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Υψηλό ιικό φορτίο	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Γονότυπος 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Χαμηλό ιικό φορτίο: = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο: = >800.000 IU/ml,

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 48 εβδομάδες έναντι Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 800 mg, 48 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 1,52 (1,07 έως 2,17) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 48 εβδομάδες έναντι Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg, 24 εβδομάδες: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% Διάστημα εμπιστοσύνης, CI) = 2,12 (1,30 έως 3,46) Τιμή-p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

Εξετάστηκε η πιθανότητα περικοπής της διάρκειας της θεραπείας σε 24 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 και 4 με βάση την παρατεταμένη ταχεία ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στις μελέτες NV15942 και ML17131 (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 16: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα για το γονότυπο 1 και 4 μετά από θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV15942		Μελέτη ML17131
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Χαμηλό ιικό φορτίο	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Υψηλό ιικό φορτίο	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Γονότυπος 1 όχι RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Χαμηλό ιικό φορτίο	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Υψηλό ιικό φορτίο	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Γονότυπος 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Γονότυπος 4 όχι RVR	(3/6)	(4/6)	-

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA) την 4^η εβδομάδα και μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 24^η εβδομάδα

Παρότι περιορισμένα, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 24 εβδομάδες θα μπορούσε να συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 17).

Πίνακας 17: Υποτροπή ιολογικής ανταπόκρισης στο τέλος της θεραπείας για πληθυσμό με ταχεία ιολογική ανταπόκριση

	Μελέτη NV15942		Μελέτη NV15801
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 24 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Χαμηλό ιικό φορτίο	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Υψηλό ιικό φορτίο	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Γονότυπος 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Η πιθανότητα περικοπής της διάρκειας της θεραπείας σε 16 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 εξετάστηκε με βάση την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα στη μελέτη NV17317 (βλ. Πίνακα 18).

Στη μελέτη NV17317 η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με ιικό γονότυπο 2 ή 3, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 180 µg Pegasys υποδορίως την εβδομάδα και δόση ριμπαβιρίνης 800 mg και τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 16 ή 24 εβδομάδων. Συνολικά η θεραπεία διάρκειας 16 εβδομάδων είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (65%) έναντι της θεραπείας για 24 εβδομάδες (76%) ($p < 0,0001$).

Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση που επιτεύχθηκε εντός 16 εβδομάδων θεραπείας και αυτή που επιτεύχθηκε εντός 24 εβδομάδων θεραπείας εξετάστηκε επίσης σε μία αναδρομική ανάλυση υποομάδων ασθενών που είχαν αρνητικό HCV RNA την 4^η εβδομάδα και είχαν χαμηλό ιικό φορτίο (LVL) κατά την έναρξη της αγωγής (βλ. Πίνακα 18).

Πίνακας 18: Συνολική παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση και με βάση την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4^η εβδομάδα για γονότυπο 2 ή 3 κατόπιν θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με CHC

	Μελέτη NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 16 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Διαφορά θεραπείας [95% ΔΕ]	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% , -0,06%]	P<0,0001
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% , -3,7%]	P=0,0006
Χαμηλό ιικό φορτίο	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% , 0,9%]	P=0,11
Υψηλό ιικό φορτίο	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% , -3,6%]	P=0,002

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml; Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (HCV RNA μη ανιχνεύσιμο) την 4^η εβδομάδα.

Δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν μία υψηλότερη δόση ριμπαβιρίνης (π.χ. 1.000/1.200 mg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος) οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR από ότι δόση 800 mg/ημέρα, όταν η θεραπεία μειώνεται σε 16 εβδομάδες.

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η περικοπή της θεραπείας σε 16 εβδομάδες συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (βλ. Πίνακα 19).

Πίνακας 19: Υποτροπή ιολογικής ανταπόκρισης μετά το τέλος της θεραπείας σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 με ταχεία ιολογική ανταπόκριση

	Μελέτη NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 16 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 24 εβδομάδες	Διαφορά θεραπείας [95% ΔΕ]	Τιμή p
Γονότυπος 2 ή 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5,2% , 13,6%]	P<0.0001
Χαμηλό ιικό φορτίο	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% , 10,3%]	P=0,04
Υψηλό ιικό φορτίο	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% , 17,4%]	P=0,0002

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml; Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml
RVR = ταχεία ιολογική ανταπόκριση (HCV RNA μη ανιχνεύσιμο) την 4^η εβδομάδα.

Επίσης αποδείχθηκε ανώτερη αποτελεσματικότητα του Pegasys συγκριτικά με την ιντερφερόνη άλφα-2α, σε ό,τι αφορά την ιστολογική ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κίρρωση και/ή συν-λοίμωξη HIV-HCV.

Ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή

Στη μελέτη MV17150, ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερα διαφορετικά σχήματα θεραπείας:

- Pegasys 360 µg/εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg /εβδομάδα για 60 εβδομάδες επιπλέον,
- Pegasys 360 µg/εβδομάδα για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 180 µg /εβδομάδα για 36 εβδομάδες επιπλέον,
- Pegasys 180 µg/εβδομάδα για 72 εβδομάδες,
- Pegasys 180 µg/εβδομάδα για 48 εβδομάδες.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ριμπαβιρίνη (1.000 ή 1.200 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με Pegasys. Όλα τα σκέλη θεραπείας περιελάμβαναν 24 εβδομάδες παρακολούθησης χωρίς θεραπεία.

Σύμφωνα με αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης και συγκεντρωτικής ομάδας με τις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της διάρκειας θεραπείας και η χρήση δόσης εφόδου, αναγνωρίστηκε σαφώς η διάρκεια θεραπείας 72 εβδομάδων ως ο πρωταρχικός παράγοντας επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι διαφορές στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) με βάση τη διάρκεια θεραπείας, τα δημογραφικά στοιχεία και οι καλύτερες ανταποκρίσεις σε προηγούμενη θεραπεία παρατίθενται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Ιολογική ανταπόκριση (VR) 12^{ης} εβδομάδας και παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση τη 12^η εβδομάδα κατόπιν θεραπείας συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη, οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή με πεγκιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη.

Μελέτη MV17150			
	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 72 ή 48 εβδομάδες (N = 942) Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^α (N = 876)	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 72 εβδομάδες (N = 473) SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 100)	Pegasys 360/180 ή 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες (N = 469) SVR σε Ασθενείς με VR την εβδομάδα 12^β (N = 57)
Συνολικά	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Χαμηλό ιικό φορτίο	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Υψηλό ιικό φορτίο	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Γονότυπος 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Χαμηλό ιικό φορτίο	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Υψηλό ιικό φορτίο	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Γονότυπος 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Χαμηλό ιικό φορτίο	(2/5)	—	(1/2)
Υψηλό ιικό φορτίο	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Κιρρωτικοί ή μη			
Κιρρωτικοί	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Μη κιρρωτικοί	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Καλύτερη Ανταπόκριση κατά τη διάρκεια Προηγούμενης Θεραπείας			
≥2log ₁₀ μείωση του HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ μείωση του HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Ελλιπής παρακολούθηση προηγούμενης ανταπόκρισης	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml, χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml.

^α Ασθενείς που πέτυχαν ιική καταστολή (μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA, <50 IU/ml) τη 12^η εβδομάδα πιστεύεται ότι είχαν ιολογική ανταπόκριση τη 12^η εβδομάδα. Σε ασθενείς στους οποίους δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA τη 12^η εβδομάδα εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

^β Ασθενείς που πέτυχαν ιική καταστολή τη 12^η εβδομάδα αλλά δεν μελετήθηκαν τα επίπεδα HCV RNA στο τέλος της παρακολούθησής τους θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Στη μελέτη HALT-C, ασθενείς με CHC και προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα ή σε μονοθεραπεία με πεγκκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, έλαβαν αγωγή με Pegasys 180 μικρογραμμάρια/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg την ημέρα. Ασθενείς που πέτυχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV RNA μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας παρέμειναν σε θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες συνολικά και κατόπιν σε παρακολούθηση για 24 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Η πιθανότητα παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ποίκιλλε ανάλογα με το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα: βλ. Πίνακα 21.

Πίνακας 21 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στην HALT-C με βάση το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα σε πληθυσμό χωρίς προηγούμενη ανταπόκριση

Προηγούμενη θεραπεία	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 1.000/1.200 mg 48 εβδομάδες
Ιντερφερόνη	27% (70/255)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη	34% (13/38)
Ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	13% (90/692)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	11% (7/61)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys και θεραπεία συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV συνοψίζονται παρακάτω στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν την έναρξη της αγωγής κατόπιν θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Μελέτη NR15961			
	Ιντερφερόνη άλφα-2α 3 MIU & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Εικονικό φάρμακο 48 εβδομάδες	Pegasys 180 µg & Ριμπαβιρίνη 800 mg 48 εβδομάδες
Όλοι οι ασθενείς	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Γονότυπος 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Χαμηλό ιικό φορτίο	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Υψηλό ιικό φορτίο	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Γονότυπος 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Χαμηλό ιικό φορτίο	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Υψηλό ιικό φορτίο	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Χαμηλό ιικό φορτίο = ≤ 800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο = > 800.000 IU/ml

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Ιντερφερόνης άλφα-2α 3MIU & ριμπαβιρίνης 800 mg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% διάστημα εμπιστοσύνης) = 5,40 (3,42 έως 8,54), Τιμή - p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 µg & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Pegasys 180 µg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 2,89 (1,93 έως 4,32), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Ιντερφερόνη άλφα-2α 3MIU & ριμπαβιρίνη 800 mg έναντι Pegasys 180 µg: Πηλίκο των διαγωνίων γινομένων (95% CI) = 0,53 (0,33 έως 0,85), Τιμή -p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

Μία μεταγενέστερη μελέτη (NV18209) σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV με γονότυπο 1 και HIV συνέκρινε τη θεραπεία με Pegasys 180 µg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 mg ή 1.000 mg (<75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) ημερησίως για 48 εβδομάδες. Η μελέτη δεν είχε στατιστική ισχύ για την αξιολόγηση αποτελεσματικότητας. Τα προφίλ ασφάλειας και στις δυο ομάδες ριμπαβιρίνης ήταν παρόμοια και βρίσκονται σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της θεραπείας συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη και δεν είναι ενδεικτικά οποιωνδήποτε σχετικών διαφορών, με την εξαίρεση μίας ελαφράς αύξησης της αναιμίας στο σκέλος με την υψηλή δόση ριμπαβιρίνης.

Ασθενείς με λοίμωξη HCV με φυσιολογικά επίπεδα ALT

Στη μελέτη NR16071, οι ασθενείς με HCV με φυσιολογικές τιμές ALT τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη Pegasys 180 µg/εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 800 µg/εβδομάδα ή 1.000 µg/εβδομάδα, είτε για 24 ή για 48 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων χωρίς αγωγή ή χωρίς αγωγή για 72 εβδομάδες. Οι παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις που αναφέρθηκαν στα θεραπευτικά σκέλη αυτής της μελέτης ήταν παρόμοιες με τα αντίστοιχα θεραπευτικά σκέλη από τη μελέτη NV 15942.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η μελέτη YV25718 πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ηλικίας 3 έως 17 ετών (51% < 12 ετών) με HBeAg-θετική CHB και ALT > ULN, ωστόσο < 10 x ULN, σε δύο δείγματα αίματος που λήφθηκαν σε απόσταση ≥ 14 ημερών κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Σε αυτή τη μελέτη δεν εντάχθηκαν ασθενείς με κίρρωση. Ένα σύνολο 151 ασθενών χωρίς προχωρημένη ίνωση τυχαιοποιήθηκε σε αναλογία 2:1 για τη λήψη Pegasys (ομάδα A, n=101) ή έλεγχο άνευ θεραπείας (ομάδα B, n=50), αντίστοιχα. Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση είχαν ανατεθεί στη θεραπεία με Pegasys (ομάδα C, n=10). Οι ασθενείς στις ομάδες A και C (n=111) λάμβαναν θεραπεία με Pegasys μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες σύμφωνα με τις κατηγορίες BSA, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα B παρακολουθήθηκαν για μία περίοδο 48 εβδομάδων (κύρια περίοδος παρατήρησης). Οι ασθενείς στην ομάδα B είχαν την επιλογή να μεταβούν σε θεραπεία με Pegasys μετά την Εβδομάδα 48 της κύριας περιόδου παρατήρησης. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 24 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία (ομάδες A και C), ή μετά από τη κύρια περίοδο παρακολούθησης (ομάδα B). Μετά από την επίσκεψη παρακολούθησης της Εβδομάδας 24, οι ασθενείς των ομάδων A, B και C εισήλθαν σε μία μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης (διάρκειας 5 ετών μετά από τη λήξη της θεραπείας). Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις ομάδες A και B στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 23. Η ανταπόκριση σε επίπεδο αποτελεσματικότητας στην ομάδα C στη θεραπεία με Pegasys ήταν σύμφωνη με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα A. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ αποτελεσματικότητας δεν έχει τεκμηριωθεί σε γονότυπους HBV εκτός των γονοτύπων A-D.

Πίνακας 23: Ορολογικές, ιολογικές και βιοχημικές ανταποκρίσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

	Ομάδα A (Θεραπεία με Pegasys) (N=101)	Ομάδα B** Χωρίς θεραπεία (N=50)	Σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio)	τιμή-p
Ορομετατροπή HBeAg	25,7% ¹	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 IU/ml*	33,7% ²	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 IU/ml	28,7% ³	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Ομαλοποίηση ALT	51,5% ⁴	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Ορομετατροπή HBsAg	7,9% ⁵	0,0%	-	0,0528 ²
Απώλεια HBsAg	8,9% ⁶	0,0%	-	0,0300 ²

* Παρόμοιο με το καταληκτικό σημείο του HBV DNA < 10⁵ αντίγραφα/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (αντίγραφα/ml) / 5,26

** Οι ασθενείς που άλλαξαν σε θεραπεία με Pegasys μετά από την κύρια περίοδο παρατήρησης και πριν από την επίσκεψη παρακολούθησης της Εβδομάδας 24 καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel test, στρωματοποιημένη με γονότυπο (A vs. non-A) και αρχική τιμή ALT (< 5 × ULN και $\geq 5 \times$ ULN)

² Fisher's Exact Test

Το ποσοστό ανταπόκρισης της ορομετατροπής του HBeAg ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με HBV γονότυπο D, καθώς και σε ασθενείς με καμία ή ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα ALT κατά την έναρξη (βλ. Πίνακα 24).

Πίνακας 24: Ποσοστά ορομετατροπής HBeAg (%) κατά γονότυπο HBV και επίπεδα ALT κατά την έναρξη

	Ομάδα Α (Θεραπεία με Pegasys) (N=101)	Ομάδα Β** Χωρίς θεραπεία (N=50)	Σχετικός Κίνδυνος (Odds Ratio) (95% CI)
HBV γονότυπος Α	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)
Other	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xULN - <1,5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xULN - <2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Η υποομάδα των ασθενών με γονότυπο D είχε υψηλότερη αναλογία αρχικής τιμής ALT <1,5x ULN (13/31) σε σύγκριση με άλλες ομάδες γονότυπου (16/70).

** Οι ασθενείς οι οποίοι μετέβησαν σε θεραπεία με Pegasys μετά από την κύρια περίοδο παρατήρησης και πριν από την παρακολούθηση της Εβδομάδας 24 προσμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Διερευνητικές αναλύσεις βασισμένες σε περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς με μεγαλύτερη μείωση του HBV-DNA κατά την εβδομάδα 12 της θεραπείας είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν ορομετατροπή HBeAg στις 24 εβδομάδες παρακολούθησης (Πίνακας 25).

Πίνακας 25: Τα ποσοστά ορομετατροπής HBeAg (%) κατά γονότυπο HBV-DNA μειώνονται από τις αρχικές τους τιμές μέχρι την εβδομάδα 12 κατά τη θεραπεία με Pegasys σε παιδιατρικούς ασθενείς

	HBeAg ποσοστά ορομετατροπής	Μείωση κατά HBV-DNA (IU/ml) από τις αρχικές τιμές μέχρι την εβδομάδα 12		
		<1 log ₁₀ μείωση	1 - <2 log ₁₀ μείωση	≥2 log ₁₀ μείωση
Όλοι οι γονότυποι (N=101)				
Ανταποκριθέντες	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Γονότυπος-A (N=9)				
Ανταποκριθέντες	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Γονότυπος-B (N=21)				
Ανταποκριθέντες	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Γονότυπος-C (N=34)				
Ανταποκριθέντες	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Γονότυπος-D (N=31)				
Ανταποκριθέντες	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Χρόνια ηπατίτιδα C

Στην επιχορηγούμενη από τον ερευνητή μελέτη CHIPS (Διεθνής Παιδιατρική Μελέτη Χρόνιας Ηπατίτιδας C), 65 παιδιά και έφηβοι (6-18 ετών) με χρόνια HCV λοίμωξη έλαβαν αγωγή με Pegasys 100 μg/m² υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα για 24 εβδομάδες (γονότυποι 2 και 3) ή 48 εβδομάδες (όλοι οι άλλοι γονότυποι). Τα προκαταρκτικά και περιορισμένα

στοιχεία ασφάλειας κατέδειξαν μη προφανή παρέκκλιση από το γνωστό προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού σε ενήλικες με χρόνια HCV λοίμωξη, αλλά, σημαντικότερα, δεν έχει αναφερθεί πιθανή επίπτωση στην ανάπτυξη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν σε ενήλικες.

Στη μελέτη NV17424 (PEDS-C), παιδιατρικοί ασθενείς 5 έως 17 ετών (55% <12 ετών) με αντιροπούμενη CHC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ανιχνεύσιμο HCV RNA υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Pegasys 180 μg x BSA/1.73 m^2 μία φορά την εβδομάδα για 48 εβδομάδες με ή χωρίς ριμπαβιρίνη 15 mg / kg / ημέρα. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Συνολικά 55 ασθενείς έλαβαν αρχική θεραπεία συνδυασμού Pegasys με ριμπαβιρίνη, εκ των οποίων 51% ήταν γυναίκες, 82% ήταν Καυκάσιοι, και 82% είχαν μολυνθεί με HCV γονότυπο 1. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης για αυτούς τους ασθενείς συνοψίζονται στον Πίνακα 26.

Πίνακας 26: Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στη μελέτη NV17424

	Pegasys 180 μg x BSA/1.73 m^2 + Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg (N=55)*
Όλοι οι γονότυποι HCV**	29 (53%)
HCV γονότυπος 1	21/45 (47%)
HCV γονότυποι 2 και 3	8/10 (80%)

*Τα αποτελέσματα δείχνουν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA που ορίζεται ως HCV-RNA κάτω από 50 IU / ml στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με τη χρήση του Amplicor HCV test v2.

** Προγραμματισμένη διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες, ανεξάρτητα από το γονότυπο

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση Pegasys 180 μικρογραμμάρια σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις ορού της peginterferon alfa-2a είναι μετρήσιμες μέσα σε 3 έως 6 ώρες. Μέσα σε 24 ώρες, επιτυγχάνεται περίπου 80% της κορυφαίας συγκέντρωσης στον ορό. Η απορρόφηση του Pegasys είναι συνεχής με τις κορυφαίες συγκεντρώσεις στον ορό να επιτυγχάνονται σε 72 έως 96 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Pegasys είναι 84% και είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την εντερική αλφα-2a.

Κατανομή

Η peginterferon alfa-2a ανευρίσκεται κυρίως στην κυκλοφορία του αίματος και το εξωκυττάριο υγρό, όπως διαπιστώνεται από τον όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_d) που είναι 6 έως 14 λίτρα στον άνθρωπο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Από μελέτες ισοζυγίου μάζας, κατανομή στους ιστούς και ολόσωμες αυτοραδιογραφίες σε επίμυς, φαίνεται ότι η peginterferon alfa-2a κατανέμεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον μυελό των οστών, επιπροσθέτως της υψηλής της συγκέντρωσης στο αίμα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του Pegasys δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως· ωστόσο μελέτες σε επίμυς υποδεικνύουν ότι ο νεφρός είναι ένα βασικό όργανο για την απέκκριση ραδιοσημασμένου υλικού.

Αποβολή

Στον άνθρωπο, η συστηματική κάθαρση της peginterferon alfa-2a είναι περίπου 100 φορές χαμηλότερη από εκείνη της φυσικής ιντερφερόνης άλφα-2a. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο τελικός χρόνος ημιζωής της peginterferon alfa-2a σε υγιή άτομα είναι περίπου 60 έως 80 ώρες, σε σύγκριση με τιμές της τάξης των 3-4 ωρών για την κλασική ιντερφερόνη. Ο τελικός χρόνος ημιζωής μετά από υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς είναι μεγαλύτερος με μέση τιμή 160 ώρες (84 έως 353 ώρες). Ο τελικός χρόνος ημιζωής μπορεί να μην εκφράζει μόνο τη φάση αποβολής της ουσίας, αλλά μπορεί επίσης να αντικατοπτρίζει και την παρατεταμένη απορρόφηση του Pegasys.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Κατόπιν χορήγησης δόσης μία φορά την εβδομάδα, παρατηρούνται αναλογικές της δόσης αυξήσεις της έκθεσης στο Pegasys τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C.

Σε ασθενείς με CHB ή CHC, οι συγκεντρώσεις στον ορό της peginterferon alfa-2a συσσωρεύονται στο 2πλάσιο έως 3πλάσιο μετά από 6 έως 8 εβδομάδες χορήγησης μία φορά την εβδομάδα, σε σύγκριση με τις τιμές των εφάπαξ δόσεων. Δεν παρατηρείται περαιτέρω συσσώρευση μετά τις 8 εβδομάδες χορήγησης μία φορά την εβδομάδα. Ο λόγος κορυφαίας προς κατώτερη συγκέντρωση μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας είναι περίπου 1,5 έως 2. Οι συγκεντρώσεις της peginterferon alfa-2a στον ορό διατηρούνται για μία ολόκληρη εβδομάδα (168 ώρες).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μία κλινική δοκιμή αξιολόγησε 50 ασθενείς με CHC και είτε μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min) είτε σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν χρόνια αιμοκάθαρση (HD). Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν Pegasys 180 μg μία φορά την εβδομάδα εμφάνισαν παρόμοιες εκθέσεις πεγκιντερφερόνης άλφα-2a στο πλάσμα συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν Pegasys 180 μg μία φορά την εβδομάδα εμφάνισαν 60% υψηλότερη έκθεση πεγκιντερφερόνης άλφα-2a σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται μειωμένη δόση Pegasys 135 μg μία φορά την εβδομάδα. Σε 13 ασθενείς με ESRD που έχρηζαν χρόνιας αιμοκάθαρσης, η χορήγηση του Pegasys 135 μg μία φορά την εβδομάδα οδήγησε σε 34% μικρότερη έκθεση πεγκιντερφερόνης άλφα-2a σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, αρκετές ανεξάρτητες μελέτες έχουν δείξει ότι η δόση των 135 μg είναι ασφαλής, αποτελεσματική και καλά ανεκτή, στους ασθενείς με ESRD. (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική του Pegasys μετά από εφάπαξ υποδόριες ενέσεις ήταν συγκρίσιμη μεταξύ υγιών ανδρών και γυναικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Pegasys έχει χαρακτηριστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHB (YV25718), καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς με CHC (NR16141), χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική. Και στις δύο μελέτες, η φαινομενική κάθαρση και ο φαινομενικός όγκος κατανομής του Pegasys σχετίζονταν γραμμικά με το σωματικό μέγεθος, δηλαδή είτε το BSA (NR16141) είτε το σωματικό βάρος (YV25718).

Από τη μελέτη YV25718, 31 παιδιατρικοί ασθενείς με CHB και ηλικίας 3 έως 17 ετών, συμμετείχαν στην υπομελέτη φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και έλαβαν Pegasys σύμφωνα με ένα δοσολογικό σχήμα με κατηγοριοποίηση ανά BSA. Βάσει του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η μέση έκθεση (AUC) κατά τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος για κάθε κατηγορία BSA ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που λάμβαναν δόση 180 μg.

Από τη μελέτη NR16141, 14 παιδιά ηλικίας 2 έως 8 ετών με CHC έλαβαν μονοθεραπεία Pegasys σε μία δόση: 180 µg x BSA παιδιού /1.73m². Το φαρμακοκινητικό μοντέλο που αναπτύχθηκε από τη μελέτη αυτή δείχνει μία γραμμική επίδραση του BSA στην φαινομενική κάθαρση του φαρμάκου στο εύρος ηλικιών που μελετήθηκε. Έτσι, όσο χαμηλότερο είναι το BSA του παιδιού, τόσο χαμηλότερη είναι η κάθαρση του φαρμάκου και τόσο υψηλότερη η προκύπτουσα έκθεση.

Η μέση έκθεση (AUC) κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των δόσεων αναμένεται να είναι 25% έως 70% υψηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που λαμβάνουν σταθερή δοσολογία 180 μικρογραμμάρια.

Η φαρμακοκινητική του Pegasys δεν έχει χαρακτηριστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία.

Ηλικιωμένοι

Σε άτομα άνω των 62 ετών, η απορρόφηση του Pegasys μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 180 μικρογραμμάρων είχε επιβραδυνθεί αλλά παρέμεινε συνεχής σε σύγκριση με νεαρά υγιή άτομα (t_{max} 115 ώρες έναντι 82 ωρών, άτομα άνω των 62 ετών έναντι νεότερων, αντίστοιχα). Η AUC ήταν ελαφρώς αυξημένη (1.663 έναντι 1.295 ng·h/ml) αλλά οι μέγιστες συγκεντρώσεις (9,1 έναντι 10,3 ng/ml) ήταν παρόμοιες σε άτομα άνω των 62 ετών. Με βάση την έκθεση στο φάρμακο, τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση και ανεκτικότητα, δεν απαιτείται χαμηλότερη δόση Pegasys σε γηριατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του Pegasys ήταν παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ηπατίτιδα Β ή C. Επίσης, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη εικόνα έκθεσης και φαρμακοκινητικής στους ασθενείς με κίρρωση (βαθμού A κατά Child Pugh) και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς.

Θέση χορήγησης

Η υποδόρια χορήγηση του Pegasys θα πρέπει να περιορίζεται στην κοιλιά και στους μηρούς καθώς ο βαθμός απορρόφησης με βάση την AUC ήταν περίπου 20% με 30% υψηλότερος κατά την ένεση στην κοιλιά και στους μηρούς. Η έκθεση στο Pegasys ήταν μειωμένη σε μελέτες κατόπιν χορήγησης του Pegasys στον βραχίονα συγκριτικά με τη χορήγηση στην κοιλιά και στους μηρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μη-κλινικές μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν με το Pegasys ήταν περιορισμένες λόγω της ειδικότητας κατά είδος των ιντερφερονών. Έχουν διεξαχθεί μελέτες οξείας και χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα που τους χορηγήθηκαν δόσεις peginterferon alfa-2a ήταν παρόμοια ως προς τη φύση με αυτά που παρήχθησαν κατόπιν χορήγησης ιντερφερόνης άλφα-2α.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με Pegasys. Όπως και με άλλες ιντερφερόνες άλφα, παρατηρήθηκε παράταση του εμμηνορρυσιακού κύκλου κατόπιν χορήγησης peginterferon alfa-2a σε θηλυκά πιθήκων. Η αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2α είχε σαν αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική αύξηση της εκτρωτικής δράσης σε πιθήκους rhesus. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκε τερατογένεση σε νεογνά που γεννήθηκαν κανονικά, δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο.

Pegasys και ριμπαβιρίνη

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το Pegasys δεν προκάλεσε καμία δράση που να μην είχε προηγουμένως παρατηρηθεί σε κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνες τους. Η μεγαλύτερη αλλαγή που συσχετίστηκε με την αγωγή ήταν μία αναστρέψιμη ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αναιμία, η βαρύτητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή που προκλήθηκε από κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνες τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
3 χρόνια

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
4 χρόνια

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml ενεσίμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I με επικάλυψη πυριτίου) με έμβολο και πόμα ακροφύσιου (ελαστικό βουτυλίου επενδεδυμένο από την πλευρά που έρχεται σε επαφή με το προϊόν με φθοριωμένη ρητίνη) με μία βελόνα.

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις που αντιστοιχούν σε δόσεις των 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg και 10 µg. Διατίθεται σε συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας.

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις που αντιστοιχούν σε δόσεις των 135 µg, 90 µg και 45 µg. Διατίθεται σε συσκευασίες της 1, 4 προγεμισμένων συριγγών ή σε πολυσυσκευασία των 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις που αντιστοιχούν σε δόσεις των 180 µg, 135 µg και 90 µg. Διατίθεται σε συσκευασίες της 1, 4 προγεμισμένων συριγγών ή σε πολυσυσκευασία των 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το ενέσιμο διάλυμα είναι για μία χρήση μόνο. Πριν από τη χορήγηση θα πρέπει να γίνεται οπτικός έλεγχος για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Αυστρία

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο Άρθρο 107γ παράγραφος 7 της Οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ των 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 1 ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο
180 μικρογραμμάρια / 1 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg φιαλίδιο

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 4 ΦΙΑΛΙΔΙΑ των 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 1 ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα
4 φιαλίδια
180 μικρογραμμάρια / 1 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg φιαλίδιο

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pegasys 180 µg ενέσιμο
peginterferon alfa-2a
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

180 µg / 1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 1 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ των 90 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 90 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα + 1 βελόνα για ένεση
90 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/017

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 90 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ 90 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pegasys 90 µg ενέσιµο
peginterferon alfa-2a
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

90 µg / 0,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 1 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ των 135 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 135 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα + 1 βελόνα για ένεση
135 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 135 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ των 135 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 135 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες + 4 βελόνες για ένεση
135 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 135 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 6 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ ΤΩΝ 135 µg [ΧΩΡΙΣ ΤΡΟΠΟ
ΔΙΑΘΕΣΗΣ (BLUE BOX)] - Πολυσυσσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 135 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα
6 προγεμισμένες σύριγγες + 6 βελόνες για ένεση
135 μικρογραμμάρια / 0,5 ml
Μέρος πολυσυσσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 135 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 12 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ των 135 µg [ΜΕ ΤΡΟΠΟ ΔΙΑΘΕΣΗΣ (BLUE BOX)] - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5 ml περιέχει 135 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένες σύριγγες + 12 βελόνες για ένεση
135 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 135 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ 135 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pegasys 135 µg ενέσιµο
peginterferon alfa-2a
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

135 µg / 0,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 1 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ των 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα + 1 βελόνα για ένεση
180 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ των 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5 ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες + 4 βελόνες για ένεση
180 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 6 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ ΤΩΝ 180 µg [ΧΩΡΙΣ ΤΡΟΠΟ ΔΙΑΘΕΣΗΣ (BLUE BOX)] - Πολυσυσσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

6 προγεμισμένες σύριγγες + 6 βελόνες για ένεση

180 μικρογραμμάρια / 0,5 ml

Μέρος πολυσυσσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση

Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 12 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ των 180 µg [ΜΕ ΤΡΟΠΟ ΔΙΑΘΕΣΗΣ (BLUE BOX)] - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα διαλύματος 0,5 ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη (δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες), οξικό νάτριο, οξικό οξύ και νερό ενεσίμων.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένες σύριγγες + 12 βελόνες για ένεση
180 μικρογραμμάρια /0,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/221/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

pegasys 180 mcg προγεμισμένη σύριγγα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ 180 µg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pegasys 180 µg ενέσιµο
peginterferon alfa-2a
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

180 µg/0,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pegasys 180 μικρογραμμαρία ενέσιμο διάλυμα peginterferon alfa-2a

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pegasys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pegasys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pegasys
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pegasys και ποια είναι η χρήση του

Το Pegasys περιέχει τη δραστική ουσία πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, η οποία είναι μία ιντερφερόνη μακράς δράσης. Η ιντερφερόνη είναι μία πρωτεΐνη που τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, για να συμβάλλει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών νόσων. Το Pegasys χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή χρόνιας ηπατίτιδας C σε ενήλικες. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω, και της χρόνιας ηπατίτιδας C σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Και οι δύο χρόνιες ηπατίτιδες Β και C είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Το Pegasys συνήθως χρησιμοποιείται μόνο του.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC).

Ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys

Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys

- σε περίπτωση αλλεργίας στην peginterferon alfa-2a, σε οποιαδήποτε ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε ποτέ κάποιο καρδιακό επεισόδιο ή εάν έχετε νοσηλευθεί για σοβαρό πόνο στο στήθος τους τελευταίους 6 μήνες.
- εάν έχετε τη λεγόμενη αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- εάν έχετε προχωρημένη ηπατική νόσο και το συκώτι σας δεν λειτουργεί φυσιολογικά (πχ. το δέρμα σας έχει γίνει κίτρινο).
- εάν ο ασθενής είναι παιδί κάτω των 3 ετών.

- εάν ο ασθενής είναι παιδί που είχε σοβαρές ψυχιατρικές παθήσεις, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.
- εάν έχετε μολυνθεί και με τον ιό της ηπατίτιδας C και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, και το συκώτι σας δεν λειτουργεί φυσιολογικά (π.χ. το δέρμα σας έχει γίνει κίτρινο).
- εάν λαμβάνετε αγωγή με telbivudine, ένα φάρμακο για την ηπατίτιδα B (βλ. «Άλλα φάρμακα και Pegasys»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys

- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή.
- εάν είχατε ποτέ κατάθλιψη ή συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατήφεια, κτλ.).
- εάν είστε ενήλικας που έχει ή είχε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).
- εάν πάσχετε από ψωρίαση, αυτή μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys.
- εάν έχετε κάποιο άλλο πρόβλημα με το ήπαρ σας, εκτός της ηπατίτιδας B ή C.
- εάν πάσχετε από διαβήτη ή έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οφθαλμολογική εξέταση.
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).
- εάν έχετε νόσο θυρεοειδούς που δεν ελέγχεται επαρκώς με φάρμακα.
- εάν είχατε ποτέ αναιμία.
- εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου (ήπατος ή νεφρού) ή είναι προγραμματισμένο να κάνετε στο εγγύς μέλλον
- εάν έχετε μολυνθεί ταυτόχρονα με τον ιό HIV και λαμβάνετε αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του ιού HIV
- εάν έχετε διακόψει προηγούμενη θεραπεία για Ηπατίτιδα C λόγω αναιμίας ή χαμηλών αιμοσφαιρίων.

Αφού έχετε ξεκινήσει τη θεραπεία με Pegasys, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν αναπτύξετε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατήφεια, κτλ.) (βλ. παράγραφο 4).
- εάν παρατηρήσετε αλλαγή στην όρασή σας.
- εάν αναπτύξετε συμπτώματα που σχετίζονται με κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη (όπως βήχας, πυρετός ή οποιαδήποτε δυσκολία στην αναπνοή).
- εάν πιστεύετε ότι εμφανίζετε κάποια λοίμωξη (όπως πνευμονία), καθώς κατά τη διάρκεια της λήψης του Pegasys ενδέχεται να διατρέχετε προσωρινά μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης.
- εάν αναπτύξετε σημεία (σημάδια) αιμορραγίας ή ασυνήθιστους μώλωπες, συζητήστε το αμέσως με το γιατρό σας.
- εάν αναπτύξετε σημεία (σημάδια) βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα κατά την αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν αναπτύξετε συμπτώματα του συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada, συνδυασμό από παράπονα για δυσκαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, απώλεια του χρώματος στο δέρμα ή στα μαλλιά, οφθαλμικές διαταραχές (όπως θολή όραση), και/ή διαταραχή ακοής (όπως κουδούνισμα στα αυτιά).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικά εργαστηριακές εξετάσεις για να ελέγξει τυχόν αλλαγές των λευκοκυττάρων (κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις), των ερυθροκυττάρων (κύτταρα που μεταφέρουν οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (κύτταρα πήξης του αίματος), της ηπατικής λειτουργίας, της γλυκόζης (των επιπέδων σακχάρου στο αίμα) ή αλλαγές σε άλλες εργαστηριακές τιμές.

Έχουν αναφερθεί διαταραχές στα δόντια και τα ούλα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη. Επιπροσθέτως, η ξηροστομία θα μπορούσε να έχει επιβλαβή επίδραση στα δόντια και τις στοματικές μεμβράνες κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε πολύ καλά τα δόντια σας δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλεστε τακτικά σε οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπροσθέτως, κάποιοι ασθενείς μπορεί να κάνουν έμετο. Αν έχετε αυτή την αντίδραση, εξασφαλίστε ότι θα ξεπλύνετε πολύ καλά το στόμα σας μετά από αυτή.

Παιδιά και εφήβοι

Η χρήση του Pegasys περιορίζεται σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας 5 ετών και άνω ή σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα B ηλικίας 3 ετών και άνω. Το Pegasys δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, διότι περιέχει βενζυλική αλκοόλη και μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτά τα παιδιά.

- **Εάν το παιδί σας έχει ή είχε ποτέ μία ψυχιατρική διαταραχή, μιλήστε με το γιατρό σας, ο οποίος θα παρακολουθεί το παιδί σας για σημεία ή συμπτώματα κατάθλιψης (βλ. παράγραφο 4).**
- **Όταν λαμβάνει Pegasys, το παιδί σας μπορεί να έχει πιο αργή ανάπτυξη και εξέλιξη (βλ. παράγραφο 4)**

Άλλα φάρμακα και Pegasys

Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys εάν λαμβάνετε telbivudine (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys») επειδή ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας (μούδιασμα, μυρμυκίαση και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στα κάτω άκρα). Επομένως, ο συνδυασμός Pegasys με telbivudine αντενδείκνυται. Ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε αγωγή με telbivudine.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για το άσθμα, επειδή μπορεί να χρειαστεί αλλαγή της δόσης του φαρμάκου σας για το άσθμα.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν μολυνθεί επίσης με τον ιό HIV: Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε αγωγή για την αντιμετώπιση του ιού HIV. Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART), μία θεραπεία για την αντιμετώπιση του ιού HIV. Εάν λαμβάνετε ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή, η προσθήκη του συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης ή ηπατικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα αυτών των καταστάσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ζιδοβουδίνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνες άλφα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας. Ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών. Παρακαλείσθε να εξασφαλίσετε ότι διαβάζετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Όταν το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ειδικές προειδοποιήσεις για τη σεξουαλική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα εγκυμοσύνης καθώς η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για το αγέννητο μωρό:

- αν είστε **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνετε Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από τη θεραπεία, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου που κάνετε αυτή τη θεραπεία και για 4 μήνες μετά τη διακοπή αυτής. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- αν είστε **άνδρας** και λαμβάνετε Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μην έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα εκτός αν χρησιμοποιήσετε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα μεταφοράς οποιασδήποτε ποσότητας ριμπαβιρίνης στο σώμα της εγκύου. Αν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος τώρα, αλλά βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να κάνει τεστ εγκυμοσύνης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου που κάνετε αυτή τη θεραπεία και για 7 μήνες μετά τη διακοπή αυτής. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Δεν είναι γνωστό αν αυτό το προϊόν εμφανίζεται στο ανθρώπινο γάλα. Ως εκ τούτου, μη θηλάζετε αν λαμβάνετε Pegasys. Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, λάβετε γνώση των αντίστοιχων ενημερωτικών κειμένων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, κούραση ή σύγχυση όσο παίρνετε το Pegasys.

Το Pegasys περιέχει βενζυλική αλκοόλη, πολυσορβικό 80 και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 10 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 10 mg/ml.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά. Το Pegasys δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα βρέφη, νεογνά ή παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να σχηματιστούν στο σώμα σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,05 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 0,05 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pegasys

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία Pegasys

Ο γιατρός σας καθόρισε την ακριβή δόση του Pegasys, και θα σας πει πόσο συχνά θα τη χρησιμοποιείτε. Εάν χρειαστεί, η δόση μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Το Pegasys χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία μόνο εάν δεν μπορείτε να λάβετε ριμπαβιρίνη για οποιονδήποτε λόγο.

Το Pegasys χορηγούμενο μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη δίνεται συνήθως σε μία δόση των 180 μικρογραμμαρίων μία φορά την εβδομάδα.

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού ποικίλλει από 4 έως 18 μήνες ανάλογα με τον τύπο του ιού που έχετε μολυνθεί, την ανταπόκριση στη θεραπεία και από το αν είχατε λάβει προηγούμενη θεραπεία. Παρακαλείστε να ελέγξετε με το γιατρό σας και να ακολουθήσετε τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας.

Η ένεση του Pegasys γίνεται κανονικά πριν από την κατάκλιση.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δόση του Pegasys για το παιδί σας και θα σας πει πόσο συχνά να το χρησιμοποιήσετε. Η συνήθης δόση του Pegasys βασίζεται στο ύψος και το βάρος του παιδιού σας. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται οι προγεμισμένες σύριγγες Pegasys σε παιδιά και εφήβους, καθώς επιτρέπουν προσαρμογές της δόσης. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού στα παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα C κυμαίνεται από 6 έως 12 μήνες ανάλογα με τον τύπο του ιού που έχει προσβληθεί το παιδί σας και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Στη χρόνια ηπατίτιδα B η διάρκεια της θεραπείας με Pegasys είναι 48 εβδομάδες. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με το γιατρό σας και ακολουθήστε τη συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας. Η ένεση του Pegasys συνήθως λαμβάνεται κατά την κατάκλιση.

Το Pegasys προορίζεται για υποδόρια χρήση (κάτω από το δέρμα). Αυτό σημαίνει ότι το Pegasys χορηγείται με ένεση, με μία μικρή βελόνα μέσα στο λιπώδη ιστό που βρίσκεται κάτω από το δέρμα της κοιλιάς ή των μηρών. Εάν κάνετε ο ίδιος την ένεση στον εαυτό σας, θα σας δοθούν σχετικές οδηγίες. Λεπτομερείς οδηγίες παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. «Πώς να κάνετε την ένεση του Pegasys»).

Χρησιμοποιήστε το Pegasys σύμφωνα με τις ακριβείς οδηγίες του γιατρού σας, για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Pegasys είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά ασθενής, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη στη χρόνια ηπατίτιδα C

Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη, παρακαλείστε να ακολουθήσετε το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται από το γιατρό σας.

Θεραπεία συνδυασμού με άλλα φάρμακα στη χρόνια ηπατίτιδα C

Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με Pegasys, παρακαλείστε να ακολουθήσετε το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται από το γιατρό σας και ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Pegasys από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pegasys

Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 1 ή 2 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να κάνετε την ένεσή σας στη συνιστώμενη δόση το συντομότερο δυνατόν. Πάρτε την επόμενη ένεση την ημέρα που έχει κανονικά προγραμματιστεί.
Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 3-5 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να κάνετε την ένεσή σας, στη συνιστώμενη δόση το συντομότερο δυνατόν. Πάρτε τις επόμενες δόσεις σας με μεσοδιαστήματα 5 ημερών μέχρις ότου επανέλθετε στην κανονικά προγραμματισμένη ημέρα της εβδομάδας.

Για παράδειγμα: Η κανονική προγραμματισμένη εβδομαδιαία ένεση του Pegasys είναι τη Δευτέρα. Θυμάστε την Παρασκευή ότι ξεχάσατε να κάνετε την ένεση τη Δευτέρα (4 ημέρες καθυστέρηση). Θα πρέπει να κάνετε την ένεση της κανονικά προγραμματισμένης δόσης σας αμέσως, την Παρασκευή και να κάνετε την επόμενη ένεση, την Τετάρτη, (5 ημέρες μετά τη

δόση της Παρασκευής). Η επόμενη σας ένεση θα είναι τη Δευτέρα, 5 ημέρες μετά την ένεση της Τετάρτης. Τώρα είστε πίσω στην κανονικά προγραμματισμένη ημέρα και θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις σας κάθε Δευτέρα.

Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 6 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να περιμένετε και να πάρετε τη δόση σας την επόμενη ημέρα, την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα σας.

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν χρειάζεστε βοήθεια για το πώς να αντιμετωπίσετε το θέμα της παράλειψης δόσης του Pegasys.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν λαμβάνουν το Pegasys μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, και σε μερικές περιπτώσεις οι άνθρωποι έκαναν σκέψεις αυτοκτονίας ή είχαν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές στρεφόμενη σε άλλους, όπως σκέψεις για να απειλήσουν τη ζωή άλλων). Μερικοί ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Εξασφαλίστε ότι μπορείτε να αναζητήσετε επείγοντως περίθαλψη αν παρατηρήσετε ότι παθαίνετε κατάθλιψη ή κάνετε σκέψεις αυτοκτονίας ή εμφανίζονται αλλαγές στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε τη βοήθεια κάποιου συγγενικού σας προσώπου ή στενού φίλου στον εντοπισμό σημείων κατάθλιψης ή αλλαγής στη συμπεριφορά σας.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Μερικά παιδιά και έφηβοι που έλαβαν θεραπεία με Pegasys για τη χρόνια ηπατίτιδα Β για 48 εβδομάδες δεν αναπτύχθηκαν ή δεν πήραν τόσο βάρος όσο αναμενόταν για την ηλικία τους. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν θα επιστρέψουν στο προβλεπόμενο ύψος και βάρος τους μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Με έως και ένα χρόνο θεραπείας με Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι με χρόνια ηπατίτιδα C δεν αναπτύχθηκαν ή δεν πήραν τόσο βάρος όσο αναμενόταν. Καθώς τα περισσότερα παιδιά επέστρεψαν στο προβλεπόμενο ύψος τους εντός δύο ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και η πλειοψηφία των υπόλοιπων παιδιών εντός έξι ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, παραμένει πιθανό ότι το Pegasys μπορεί να επηρεάσει το τελικό ύψος ενηλικίωσης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν διαπιστώσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: έντονος πόνος στο στήθος, επίμονος βήχας, ακανόνιστοι χτύποι της καρδιάς, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, κατάθλιψη, έντονος στομαχικός πόνος, αίμα στα κόπρανα (ή μαύρα, πισώδη κόπρανα), έντονη αιμορραγία από τη μύτη, πυρετός ή ρίγη, προβλήματα όρασης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι:

Μεταβολικές διαταραχές: Απώλεια όρεξης

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Καταθλιπτική διάθεση (ατονία, αρνητικά συναισθήματα για τον εαυτό μας ή αίσθημα απελπισίας), άγχος, αϋπνία, πονοκέφαλος, αδυναμία συγκέντρωσης και ζάλη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Βήχας, αναπνευστική δυσχέρεια

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Διάρροια, ναυτία, κοιλιακός πόνος

Δερματικές διαταραχές: Τριχόπτωση, και δερματικές αντιδράσεις (συμπτώματα φαγούρας, δερματίτιδας και ξηροδερμίας)

Διαταραχές των μυών και των οστών: Πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες

Γενικές διαταραχές: Πυρετός, αδυναμία, κόπωση, τρεμούλα, ρίγη, πόνος, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης και ευερεθιστότητα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Μυκητιασικές, ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις. Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη στόματος και έρπης (μία συχνά εμφανιζόμενη ιική λοίμωξη των χειλιών, του στόματος)

Αιματολογικές διαταραχές: Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (που διαταράσσουν την ικανότητα πήξης), αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων) και διογκωμένοι λεμφαδένες

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Υπερλειτουργικός και υπολειτουργικός θυρεοειδής αδένας

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Μεταβολές

διάθεσης/συναισθημάτων, επιθετικότητα, νευρική, μειωμένη ερωτική επιθυμία, ασθενής μνήμη, λιποθυμία, μειωμένη μυϊκή δύναμη, ημικρανία, μούδιασμα, μυρμηκίαση, αίσθημα καύσου, ρίγος, μεταβολές της αίσθησης της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές: Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή οφθαλμού και ξηροφθαλμία

Διαταραχές του ωτός: Πόνος στο αυτί

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές: Ταχυκαρδία, αίσθημα καρδιακών παλμών, οίδημα στα άκρα, έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Αναπνευστική δυσχέρεια κατά τη διάρκεια

δραστηριότητας, ρινορραγίες, φλεγμονή μύτης και λαιμού, λοιμώξεις της μύτης και των παραρρινίων κόλπων (περιοχές γεμάτες αέρα στα οστά της κεφαλής και του προσώπου), ρινική καταρροή, πονόλαιμος

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Έμετος, δυσπεψία, δυσκολία κατάποσης, έλκος στο στόμα, αιμορραγία από τα ούλα, φλεγμονή της γλώσσας και του στόματος, μετεωρισμός (υπερβολική ποσότητα αέρα ή αερίων), ξηροστομία και απώλεια βάρους

Δερματικές διαταραχές: Εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, ευαισθησία στο ηλιακό φως, νυχτερινοί ιδρώτες

Διαταραχές των μυών και των οστών: Οσφυαλγία, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα οστά, αυχενικό άλγος, μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος: Ανικανότητα (αδυναμία διατήρησης στύσης)

Γενικές διαταραχές: Πόνος στο θώρακα, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάνψεις, δίψα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Λοίμωξη του πνεύμονα, δερματικές λοιμώξεις

Καλοήγη νεοπλασμάτα και κακοήγεις διαταραχές: Όγκος στο ήπαρ

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σαρκοείδωση (περιοχές φλεγμαίνοντος ιστού σε ολόκληρο το σώμα), φλεγμονή του θυρεοειδούς

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Διαβήτης (υψηλό σάκχαρο στο αίμα)

Μεταβολικές διαταραχές: Αφυδάτωση

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Σκέψεις αυτοκτονίας, παραισθήσεις, περιφερική νευροπάθεια (διαταραχή των νευρών που επιδρά στα άκρα)

Οφθαλμικές διαταραχές: Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς (πίσω μέρος του ματιού)

Διαταραχές του ωτός: Απώλεια ακοής

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές: Υψηλή αρτηριακή πίεση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Σπριγμός

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα

Ηπατικές διαταραχές: Ανεπαρκής λειτουργία του ήπατος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Καρδιακή λοίμωξη, λοίμωξη έξω ωτός

Αιματολογικές διαταραχές: Σοβαρή μείωση των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων, και των αιμοπεταλίων

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σοβαρή αλλεργική αντίδραση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος (μία νόσος όπου ο οργανισμός επιτίθεται στα ίδια του τα κύτταρα), ρευματοειδής αρθρίτιδα (μία αυτοάνοση νόσος)

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Διαβητική κετοξέωση, μία επιπλοκή μη ελεγχόμενου διαβήτη

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Αυτοκτονία, ψυχωτικές διαταραχές (σοβαρά προβλήματα προσωπικότητας και επιδείνωσης της φυσιολογικής κοινωνικής λειτουργικότητας), κώμα (βαθεία παρατεταμένη απώλεια των αισθήσεων), σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου (αδυναμία του μύος του προσώπου)

Οφθαλμικές διαταραχές: Φλεγμονή και οίδημα, του οπτικού νεύρου, φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς, έλκος του κερατοειδούς

Διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων: Καρδιακή προσβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακός πόνος, ταχυκαρδία, διαταραχές του ρυθμού ή φλεγμονή του περικαρδίου και του καρδιακού μυός, αιμορραγία στον εγκέφαλο και φλεγμονή στα αγγεία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Διάμεση πνευμονία (φλεγμονή των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης), θρόμβοι στους πνεύμονες,

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Έλκος στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος

Ηπατικές διαταραχές: Ηπατική ανεπάρκεια, φλεγμονή των χοληφόρων πόρων, λιπώδες ήπαρ

Διαταραχές των μυών και των οστών: Φλεγμονή των μυών

Νεφρικές διαταραχές: Νεφρική ανεπάρκεια

Τραυματισμός ή δηλητηρίαση: Υπερδοσολογία με ουσία

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς) είναι:

Αιματολογικές διαταραχές: Απλαστική αναιμία (αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Ιδιοπαθής (ή θρομβωτική) θρομβοπενική πορφύρα (αυξημένοι μώλωπες, αιμορραγία, μειωμένα αιμοπετάλια, αναιμία και εξαιρετική αδυναμία)

Οφθαλμικές διαταραχές: Απώλεια όρασης

Δερματικές διαταραχές: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση/σύνδρομο Stevens Johnson/πολύμορφο ερύθημα (φάσμα εξανθημάτων με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, τα οποία μπορούν να συσχετισθούν με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και άλλους βλεννογόνους και απολέπιση της νοσούσας δερματικής περιοχής), αγγειοοίδημα (οίδημα του δέρματος και των βλεννογόνων).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:

Αιματολογικές διαταραχές: Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία (μία σοβαρή μορφή αναιμίας κατά την οποία η παραγωγή ερυθροκυττάρων μειώνεται ή σταματάει). Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως αίσθημα υπερβολικής κόπωσης χωρίς ενέργεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Νόσος Vogt Koyanagi Harada – μία σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από απώλεια της όρασης, της ακοής και της χρώσης του δέρματος. Απορρίπτει ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Μανία (επεισόδια υπερβολικής ανύψωσης της διάθεσης) και διπολικές διαταραχές (επεισόδια υπερβολικής ανύψωσης της διάθεσης που εναλλάσσονται με θλίψη και απελπισία). Σκέψεις απειλητικές για τη ζωή των άλλων, εγκεφαλικό

Οφθαλμικές διαταραχές: Σπάνια μορφή αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς με υγρό στον αμφιβληστροειδή

Διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων: Περιφερική ισχαιμία (ανεπαρκής παροχή αίματος προς τα άκρα)

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Ισχαιμική κολίτιδα (ανεπαρκής ροή αίματος στο έντερο), μεταβολές του χρώματος της γλώσσας

Διαταραχές των μυών και των οστών: Σοβαρή μυϊκή βλάβη και πόνος

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με Pegasys.

Όταν το Pegasys χρησιμοποιείται μόνο του σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C, κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pegasys

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε φθορά στο φιαλίδιο ή τη συσκευασία, αν το διάλυμα είναι θολό ή αν περιέχει αιωρούμενα σωματίδια ή αν το φάρμακο έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pegasys

- Η δραστική ουσία είναι peginterferon alfa-2a. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 1.0 ml περιέχει 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, πολυσорβικό 80, βενζυλική αλκοόλη, νάτριο οξικό, οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Pegasys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pegasys φέρεται ως ενέσιμο διάλυμα σε ένα φιαλίδιο (1 ml). Είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 4 φιαλίδια μίας δόσης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

Παρασκευαστής

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Αυστρία

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Πώς να κάνετε την ένεση του Pegasys

Στις οδηγίες που ακολουθούν εξηγείται πώς πρέπει να χρησιμοποιείτε τα φιαλίδια μίας δόσης του Pegasys για να κάνετε ο ίδιος την ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας. Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν για το πώς να κάνετε τις ενέσεις.

Προετοιμασία

Πλύνετε τα χέρια σας προσεκτικά προτού χειριστείτε οποιαδήποτε από τα παρακάτω:

Προτού ξεκινήσετε, συγκεντρώστε τα απαραίτητα:

Περιλαμβάνεται στη συσκευασία:

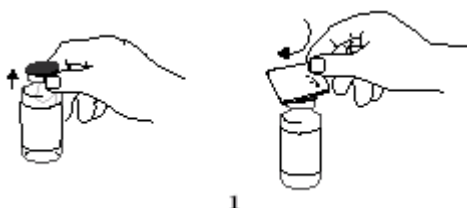
- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος Pegasys

Δεν συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία:

- μία σύριγγα του 1 ml
- μία μεγάλη βελόνα για να αναρροφήσετε το Pegasys από το φιαλίδιο
- μία μικρή βελόνα για την υποδόρια ένεση
- ένα βαμβάκι καθαρισμού
- μικρός επίδεσμος ή αποστειρωμένη γάζα
- ένας αυτοκόλλητος επίδεσμος
- ένα δοχείο για τα άχρηστα υλικά

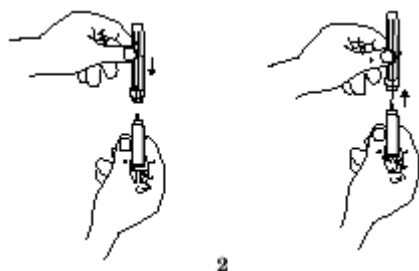
Μέτρηση της δόσης του Pegasys

- Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι από το φιαλίδιο του Pegasys (1).

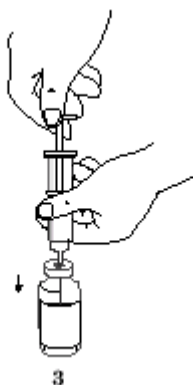


- Καθαρίστε το ελαστικό πόμα του φιαλιδίου με ένα βαμβάκι καθαρισμού. Μπορείτε να κρατήσετε το βαμβάκι για να καθαρίσετε την επιφάνεια του δέρματος όπου θα κάνετε την ένεση του Pegasys.

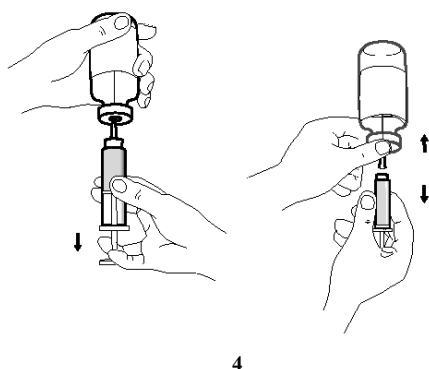
- Βγάλτε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε το ακροφύσιο της σύριγγας.
- Πάρτε τη μεγάλη βελόνα και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας (2).



- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνα χωρίς να αγγίζετε τη βελόνα και κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα το χέρι σας.
- Εισάγετε τη βελόνα διαμέσου του ελαστικού πόματος του φιαλιδίου του Pegasys (3).

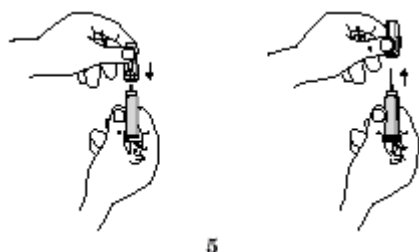


- Κρατήστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα στο ένα χέρι και γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα (4).



Με τη σύριγγα προς τα πάνω, βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας βρίσκεται στο διάλυμα του Pegasys. Το άλλο χέρι σας θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο της σύριγγας.

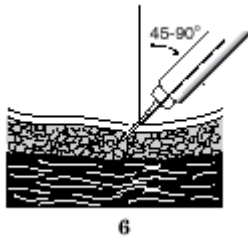
- Τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο ώστε να αναρροφηθεί στη σύριγγα λίγο περισσότερο από τη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.
- Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο προς τα επάνω, αφαιρέστε τη σύριγγα από τη μεγάλη βελόνα ενώ κρατάτε τη βελόνα στο φιαλίδιο και χωρίς να αγγίζετε την άκρη της σύριγγας.
- Πάρτε τη μικρή βελόνα και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας (5).



- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνα της σύριγγας.
- Ελέγξτε αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα. Εάν δείτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Για να απομακρύνετε τις φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα, κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα, για να ανέβουν οι φυσαλίδες προς τα πάνω. Πιέστε αργά το έμβολο προς τα πάνω μέχρι τη σωστή δόση. Τοποθετήστε ξανά το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας και αφήστε τη σύριγγα σε οριζόντια θέση έως ότου ετοιμαστείτε για να τη χρησιμοποιήσετε.
- Αφήστε το διάλυμα να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου ή ζεστάνετε τη σύριγγα με τις παλάμες σας.
- Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: μην το χρησιμοποιήσετε αν έχει αλλοιωμένο χρώμα ή αν υπάρχουν σωματίδια. Τώρα είστε έτοιμος για την ένεση.

Κάντε την ένεση

- Επιλέξτε το σημείο που θα γίνει η ένεση στην κοιλιά ή στους μηρούς (εκτός από την περιοχή του ομφαλού και της μέσης σας). Αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.
- Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα στο σημείο που θα γίνει η ένεση με βαμβάκι καθαρισμού.
- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Με το ένα χέρι, ανασηκώστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο χέρι κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι.
- Εισάγετε τη βελόνα μέχρι τέλους στο ανασηκωμένο δέρμα υπό γωνία 45° έως 90° (6).



- Ενίετε το διάλυμα πιέζοντας απαλά το έμβολο μέχρι τέλους.
- Τραβήξτε τη βελόνα ευθεία έξω από το δέρμα.
- Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή αποστειρωμένη γάζα, αν χρειάζεται, για μερικά δευτερόλεπτα.

Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν υπάρχει αίμα, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Απόρριψη των υλικών της ένεσης

Η σύριγγα, η βελόνα και όλα τα υλικά της ένεσης προορίζονται για μία χρήση και πρέπει να απορριφθούν μετά την ένεση. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνα με ασφαλή τρόπο σε κλειστό δοχείο. Ρωτήστε το γιατρό σας, το νοσοκομείο ή το φαρμακοποιό σας για το κατάλληλο δοχείο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
peginterferon alfa-2a

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pegasys και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pegasys
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pegasys
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pegasys και ποια είναι η χρήση του

Το Pegasys περιέχει τη δραστική ουσία πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, η οποία είναι μία ιντερφερόνη μακράς δράσης. Η ιντερφερόνη είναι μία πρωτεΐνη που τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, για να συμβάλλει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών νόσων καθώς και για να εμποδίσει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.

Το Pegasys χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας ή της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας σε ενήλικες.

Η αληθής πολυκυτταραιμία και η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία είναι σπάνιοι τύποι καρκίνου στους οποίους ο μυελός των οστών παράγει πάρα πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος).

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία: Το Pegasys χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία.

Το Pegasys χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B ή χρόνιας ηπατίτιδας C σε ενήλικες. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω, και της χρόνιας ηπατίτιδας C σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Και οι δύο χρόνιες ηπατίτιδες B και C είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β: Το Pegasys συνήθως χρησιμοποιείται μόνο του.

Χρόνια Ηπατίτιδα C: Το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC).

Ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys

Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys

- σε περίπτωση αλλεργίας στην peginterferon alfa-2a, σε οποιαδήποτε ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε ποτέ κάποιο καρδιακό επεισόδιο ή εάν έχετε νοσηλευθεί για σοβαρό πόνο στο στήθος τους τελευταίους 6 μήνες.
- εάν είχατε ποτέ ή έχετε κάποια αυτοάνοση νόσο (όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου).
- εάν έχετε νόσο θυρεοειδούς που δεν ελέγχεται με φάρμακα.
- εάν έχετε προχωρημένη ηπατική νόσο και το συκώτι σας δεν λειτουργεί φυσιολογικά (π.χ. το δέρμα σας έχει γίνει κίτρινο).
- εάν ο ασθενής είναι παιδί κάτω των 3 ετών.
- εάν ο ασθενής είναι παιδί που είχε σοβαρές ψυχιατρικές παθήσεις, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.
- εάν έχετε μολυνθεί και με τον ιό της ηπατίτιδας C και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, και το συκώτι σας δεν λειτουργεί φυσιολογικά (π.χ. το δέρμα σας έχει γίνει κίτρινο).
- εάν λαμβάνετε αγωγή με telbivudine, ένα φάρμακο για την ηπατίτιδα Β (βλ. «Άλλα φάρμακα και Pegasys»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Pegasys

- εάν είχατε σοβαρή νευρική ή διανοητική διαταραχή.
- εάν είχατε ποτέ κατάθλιψη ή συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.).
- εάν είστε ενήλικας που έχει ή είχε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).
- εάν πάσχετε από ψωρίαση, αυτή μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pegasys.
- εάν έχετε κάποιο άλλο πρόβλημα με το ήπαρ σας, εκτός της ηπατίτιδας Β ή C.
- εάν πάσχετε από διαβήτη ή έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οφθαλμολογική εξέταση.
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).
- εάν έχετε νόσο θυρεοειδούς που δεν ελέγχεται επαρκώς με φάρμακα.
- εάν είχατε ποτέ αναιμία.
- εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου (ήπατος ή νεφρού) ή είναι προγραμματισμένο να κάνετε στο εγγύς μέλλον
- εάν έχετε μολυνθεί ταυτόχρονα με τον ιό HIV και λαμβάνετε αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του ιού HIV
- εάν έχετε διακόψει προηγούμενη θεραπεία για Ηπατίτιδα C λόγω αναιμίας ή χαμηλών αιμοσφαιρίων.

Αφού έχετε ξεκινήσει τη θεραπεία με Pegasys, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν αναπτύξετε συμπτώματα σχετιζόμενα με κατάθλιψη (π.χ. αισθήματα λύπης, κατάρθεια, κτλ.) (βλ. παράγραφο 4).
- εάν παρατηρήσετε αλλαγή στην όρασή σας.
- εάν αναπτύξετε συμπτώματα που σχετίζονται με κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη (όπως βήχας, πυρετός ή οποιαδήποτε δυσκολία στην αναπνοή).
- εάν πιστεύετε ότι εμφανίζετε κάποια λοίμωξη (όπως πνευμονία), καθώς κατά τη διάρκεια της λήψης του Pegasys ενδέχεται να διατρέχετε προσωρινά μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης.
- εάν αναπτύξετε σημεία (σημάδια) αιμορραγίας ή ασυνήθιστους μώλωπες, συζητήστε το αμέσως με το γιατρό σας.
- εάν αναπτύξετε σημεία (σημάδια) βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα κατά την αναπνοή ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

- εάν αναπτύξετε συμπτώματα του συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada, συνδυασμό από παράπονα για δυσκαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, απώλεια του χρώματος στο δέρμα ή στα μαλλιά, οφθαλμικές διαταραχές (όπως θολή όραση), και/ή διαταραχή ακοής (όπως κουδούνισμα στα αυτιά).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικά εργαστηριακές εξετάσεις για να ελέγξει τυχόν αλλαγές των λευκοκυττάρων (κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις), των ερυθροκυττάρων (κύτταρα που μεταφέρουν οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (κύτταρα πήξης του αίματος), της ηπατικής λειτουργίας, της γλυκόζης (των επιπέδων σακχάρου στο αίμα) ή αλλαγές σε άλλες εργαστηριακές τιμές.

Έχουν αναφερθεί διαταραχές στα δόντια και τα ούλα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη. Επιπροσθέτως, η ξηροστομία θα μπορούσε να έχει επιβλαβή επίδραση στα δόντια και τις στοματικές μεμβράνες κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό Pegasys και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε πολύ καλά τα δόντια σας δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλεστε τακτικά σε οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπροσθέτως, κάποιος ασθενής μπορεί να κάνει έμετο. Αν έχετε αυτή την αντίδραση, εξασφαλίστε ότι θα ξεπλύνετε πολύ καλά το στόμα σας μετά από αυτή.

Παιδιά και έφηβοι

Ένδειξη για αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία:

Το Pegasys δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους, διότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Pegasys σε αυτή την ηλικιακή ομάδα για αυτές τις ενδείξεις.

Ένδειξη για χρόνια ηπατίτιδα B και C:

Η χρήση του Pegasys περιορίζεται σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας 5 ετών και άνω ή σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα B ηλικίας 3 ετών και άνω. Το Pegasys δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, διότι περιέχει βενζυλική αλκοόλη και μπορεί να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις και αλλεργικές αντιδράσεις σε αυτά τα παιδιά.

- Εάν το παιδί σας έχει ή είχε ποτέ μία ψυχιατρική διαταραχή, μιλήστε με το γιατρό σας, ο οποίος θα παρακολουθεί το παιδί σας για σημεία ή συμπτώματα κατάθλιψης (βλ. παράγραφο 4).
- Όταν λαμβάνει Pegasys, το παιδί σας μπορεί να έχει πιο αργή ανάπτυξη και εξέλιξη (βλ. παράγραφο 4)

Άλλα φάρμακα και Pegasys

Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys εάν λαμβάνετε telbivudine (βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το Pegasys») επειδή ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας (μούδιασμα, μυρμηκίαση και/ή αίσθηση καύσου στους βραχίονες και/ή στα κάτω άκρα). Επομένως, ο συνδυασμός Pegasys με telbivudine αντενδείκνυται. Ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε αγωγή με telbivudine.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για το άσθμα, επειδή μπορεί να χρειαστεί αλλαγή της δόσης του φαρμάκου σας για το άσθμα.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν μολυνθεί επίσης με τον ιό HIV: Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε αγωγή για την αντιμετώπιση του ιού HIV. Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART), μία θεραπεία για την αντιμετώπιση του ιού HIV. Εάν λαμβάνετε ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή, η προσθήκη του συνδυασμού Pegasys και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης ή ηπατικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα αυτών των καταστάσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ζιδοβουδίνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνες άλφα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας. Ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη διατρέχουν αυξημένο

κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών. Παρακαλείστε να εξασφαλίζετε ότι διαβάζετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Όταν το Pegasys χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ειδικές προειδοποιήσεις για τη σεξουαλική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα εγκυμοσύνης καθώς η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για το αγέννητο μωρό:

- αν είστε **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνετε Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από τη θεραπεία, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου που κάνετε αυτή τη θεραπεία και για 4 μήνες μετά τη διακοπή αυτής. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.
- αν είστε **άνδρας** και λαμβάνετε Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μην έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα εκτός αν χρησιμοποιήσετε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα μεταφοράς οποιασδήποτε ποσότητας ριμπαβιρίνης στο σώμα της εγκύου. Αν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος τώρα, αλλά βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να κάνει τεστ εγκυμοσύνης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου που κάνετε αυτή τη θεραπεία και για 7 μήνες μετά τη διακοπή αυτής. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Δεν είναι γνωστό αν αυτό το προϊόν εμφανίζεται στο ανθρώπινο γάλα. Ως εκ τούτου, μη θηλάζετε αν λαμβάνετε Pegasys. Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, λάβετε γνώση των αντίστοιχων ενημερωτικών κειμένων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, κούραση ή σύγχυση όσο παίρνετε το Pegasys.

Το Pegasys περιέχει βενζυλική αλκοόλη, πολυσορβικό 80 και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμεί με 10 mg/ml.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά. Το Pegasys δεν πρέπει να χορηγείται σε πρόωρα βρέφη, νεογνά ή παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να σχηματιστούν στο σώμα σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,025 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμεί με 0,05 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Pegasys

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία Pegasys

Ο γιατρός σας καθόρισε την ακριβή δόση του Pegasys, και θα σας πει πόσο συχνά θα τη χρησιμοποιείτε. Εάν χρειαστεί, η δόση μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Αληθής πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία στους ενήλικες

Το Pegasys για τη θεραπεία της αληθούς πολυκυτταραιμίας ή της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας χορηγείται ως μονοθεραπεία με τη συνιστώμενη αρχική δόση των 45 μικρογραμμάτων μία φορά την εβδομάδα υποδορίως και τιτλοδοτείται συνήθως σε προσαυξήσεις των 45 μικρογραμμάτων μηνιαίως έως το μέγιστο 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα υποδορίως.

Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί και/ή το διάστημα χορήγησης να παραταθεί από τον γιατρό σας.

Ηπατίτιδα Β και C στους ενήλικες

Το Pegasys χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία μόνο εάν δεν μπορείτε να λάβετε ριμπαβιρίνη για οποιονδήποτε λόγο.

Το Pegasys χορηγούμενο μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη δίνεται συνήθως σε μία δόση των 180 μικρογραμμάτων μία φορά την εβδομάδα. Βλ. επίσης τους παρακάτω τίτλους για τις θεραπείες συνδυασμού.

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού ποικίλλει από 4 έως 18 μήνες ανάλογα με τον τύπο του ιού που έχετε μολυνθεί, την ανταπόκριση στη θεραπεία και από το αν είχατε λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Παρακαλείστε να ελέγξετε με το γιατρό σας και να ακολουθήσετε τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας.

Η ένεση του Pegasys γίνεται κανονικά πριν από την κατάκλιση.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Ηπατίτιδα Β (ηλικίας 3 ετών και άνω) και ηπατίτιδα C (ηλικίας 5 ετών και άνω)

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δόση του Pegasys για το παιδί σας και θα σας πει πόσο συχνά να το χρησιμοποιήσετε. Η συνήθης δόση του Pegasys βασίζεται στο ύψος και το βάρος του παιδιού σας. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται οι προγεμισμένες σύριγγες Pegasys σε παιδιά και εφήβους, καθώς επιτρέπουν προσαρμογές της δόσης. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση.

Η διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού στα παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα C κυμαίνεται από 6 έως 12 μήνες ανάλογα με τον τύπο του ιού που έχει προσβληθεί το παιδί σας και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Στη χρόνια ηπατίτιδα Β η διάρκεια της θεραπείας με Pegasys είναι 48 εβδομάδες. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με το γιατρό σας και ακολουθήστε τη συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας. Η ένεση του Pegasys συνήθως λαμβάνεται κατά την κατάκλιση.

Το Pegasys προορίζεται για υποδόρια χρήση (κάτω από το δέρμα). Αυτό σημαίνει ότι το Pegasys χορηγείται με ένεση, με μία μικρή βελόνα μέσα στο λιπώδη ιστό που βρίσκεται κάτω από το δέρμα της κοιλιάς ή των μηρών. Εάν κάνετε ο ίδιος την ένεση στον εαυτό σας, θα σας δοθούν σχετικές οδηγίες. Λεπτομερείς οδηγίες παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. «Πώς να κάνετε την ένεση του Pegasys»).

Χρησιμοποιήστε το Pegasys σύμφωνα με τις ακριβείς οδηγίες του γιατρού σας, για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Pegasys είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά ασθενής, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη στη χρόνια ηπατίτιδα C (όλοι οι ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω)

Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με Pegasys και ριμπαβιρίνη, παρακαλείστε να ακολουθήσετε το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται από το γιατρό σας.

Θεραπεία συνδυασμού με άλλα φάρμακα στη χρόνια ηπατίτιδα C (όλοι οι ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω)

Στην περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με Pegasys, παρακαλείστε να ακολουθήσετε το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται από το γιατρό σας και ανατρέξτε επίσης στα φύλλα οδηγιών χρήσης οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Pegasys.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Pegasys από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pegasys

Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 1 ή 2 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να κάνετε την ένεσή σας στη συνιστώμενη δόση το συντομότερο δυνατόν. Πάρτε την επόμενη ένεση την ημέρα που έχει κανονικά προγραμματιστεί.

Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 3-5 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να κάνετε την ένεσή σας, στη συνιστώμενη δόση το συντομότερο δυνατόν. Πάρτε τις επόμενες δόσεις σας με μεσοδιαστήματα 5 ημερών μέχρις ότου επανέλθετε στην κανονικά προγραμματισμένη ημέρα της εβδομάδας.

Για παράδειγμα: Η κανονική προγραμματισμένη εβδομαδιαία ένεση του Pegasys είναι τη Δευτέρα. Θυμάστε την Παρασκευή ότι ξεχάσατε να κάνετε την ένεση τη Δευτέρα (4 ημέρες καθυστέρηση). Θα πρέπει να κάνετε την ένεση της κανονικά προγραμματισμένης δόσης σας αμέσως την Παρασκευή και να κάνετε την επόμενη ένεση, την Τετάρτη, (5 ημέρες μετά τη δόση της Παρασκευής). Η επόμενη σας ένεση θα είναι τη Δευτέρα, 5 ημέρες μετά την ένεση της Τετάρτης. Τώρα είστε πίσω στην κανονικά προγραμματισμένη ημέρα και θα πρέπει να συνεχίσετε τις ενέσεις σας κάθε Δευτέρα.

Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε την ένεσή σας 6 ημέρες μετά την ημέρα που είχε προγραμματιστεί, θα πρέπει να περιμένετε και να πάρετε τη δόση σας την επόμενη μέρα, την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα σας.

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν χρειάζεστε βοήθεια για το πώς να αντιμετωπίσετε το θέμα της παράλειψης δόσης του Pegasys.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικοί άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν λαμβάνουν το Pegasys μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, και σε μερικές περιπτώσεις, οι άνθρωποι έκαναν σκέψεις αυτοκτονίας ή είχαν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές στρεφόμενη σε άλλους, όπως σκέψεις για να απειλήσουν τη ζωή άλλων). Μερικοί ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Εξασφαλίστε ότι μπορείτε να αναζητήσετε επείγοντως περίθαλψη αν παρατηρήσετε ότι παθαίνετε κατάθλιψη ή κάνετε σκέψεις αυτοκτονίας ή εμφανίζονται αλλαγές στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε τη βοήθεια κάποιου συγγενικού σας προσώπου ή στενού φίλου στον εντοπισμό σημείων κατάθλιψης ή αλλαγής στη συμπεριφορά σας.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Μερικά παιδιά και έφηβοι που έλαβαν θεραπεία με Pegasys για τη χρόνια ηπατίτιδα Β για 48 εβδομάδες δεν αναπτύχθηκαν ή δεν πήραν τόσο βάρος όσο αναμενόταν για την ηλικία τους. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν θα επιστρέψουν στο προβλεπόμενο ύψος και βάρος τους μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Με έως και ένα χρόνο θεραπείας με Pegasys σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι με χρόνια ηπατίτιδα C δεν αναπτύχθηκαν ή δεν πήραν τόσο βάρος όσο αναμενόταν. Καθώς τα περισσότερα παιδιά επέστρεψαν στο προβλεπόμενο ύψος τους εντός δύο ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, και η πλειοψηφία των υπόλοιπων παιδιών εντός έξι ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, παραμένει πιθανό ότι το Pegasys μπορεί να επηρεάσει το τελικό ύψος ενηλικίωσης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν διαπιστώσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: έντονος πόνος στο στήθος, επίμονος βήχας, ακανόνιστοι χτύποι της καρδιάς, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, κατάθλιψη, έντονος στομαχικός πόνος, αίμα στα κόπρανα (ή μαύρα, πισσώδη κόπρανα), έντονη αιμορραγία από τη μύτη, πυρετός ή ρίγη, προβλήματα όρασης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι:

Μεταβολικές διαταραχές: Απώλεια όρεξης

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Καταθλιπτική διάθεση (ατονία, αρνητικά συναισθήματα για τον εαυτό μας ή αίσθημα απελπισίας), άγχος, αϋπνία, πονοκέφαλος, αδυναμία συγκέντρωσης και ζάλη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Βήχας, αναπνευστική δυσχέρεια

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Διάρροια, ναυτία, κοιλιακός πόνος

Δερματικές διαταραχές: Τριχόπτωση, και δερματικές αντιδράσεις (συμπτώματα φαγούρας, δερματίτιδας και ξηροδερμίας)

Διαταραχές των μυών και των οστών: Πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες

Γενικές διαταραχές: Πυρετός, αδυναμία, κόπωση, τρεμούλα, ρίγη, πόνος, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης και ευερεθιστότητα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Μυκητιασικές, ιικές και βακτηριακές λοιμώξεις. Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη στόματος και έρπης (μία συχνά εμφανιζόμενη ιική λοίμωξη των χειλιών, του στόματος)

Αιματολογικές διαταραχές: Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (που διαταράσσουν την ικανότητα πήξης), αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων) και διογκωμένοι λεμφαδένες

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Υπερλειτουργικός και υπολειτουργικός θυρεοειδής αδένας

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Μεταβολές διάθεσης/συναισθημάτων, επιθετικότητα, νευρικότητα, μειωμένη ερωτική επιθυμία, ασθενής μνήμη, λιποθυμία, μειωμένη μυϊκή δύναμη, ημικρανία, μούδιασμα, μυρμηκίαση, αίσθημα καύσου, ρίγος, μεταβολές της αίσθησης της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές: Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή οφθαλμού και ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός: Πόνος στο αυτί

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές: Ταχυκαρδία, αίσθημα καρδιακών παλμών, οίδημα στα άκρα, έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Αναπνευστική δυσχέρεια κατά τη διάρκεια δραστηριότητας, ρινορραγίες, φλεγμονή μύτης και λαιμού, λοιμώξεις της μύτης και των παραρρινίων κόλπων (περιοχές γεμάτες αέρα στα οστά της κεφαλής και του προσώπου), ρινική καταρροή, πονόλαιμος

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Έμετος, δυσπεψία, δυσκολία κατάποσης, έλκος στο στόμα, αιμορραγία από τα ούλα, φλεγμονή της γλώσσας και του στόματος, μετεωρισμός (υπερβολική ποσότητα αέρα ή αερίων), ξηροστομία και απώλεια βάρους

Δερματικές διαταραχές: Εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, ευαισθησία στο ηλιακό φως, νυκτερινοί ιδρώτες

Διαταραχές των μυών και των οστών: Οσφυαλγία, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα οστά, αυχενικό άλγος, μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος: Ανικανότητα (αδυναμία διατήρησης στύσης)

Γενικές διαταραχές: Πόνος στο θώρακα, νόσος ομοιάζουσα με γρίπη, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάψεις, δίψα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Λοίμωξη του πνεύμονα, δερματικές λοιμώξεις

Καλοήγη νεοπλασμάτα και κακοήθεις διαταραχές: Όγκος στο ήπαρ

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σαρκοειδωση (περιοχές φλεγμαίνοντος ιστού σε ολόκληρο το σώμα), φλεγμονή του θυρεοειδούς

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Διαβήτης (υψηλό σάκχαρο στο αίμα)

Μεταβολικές διαταραχές: Αφυδάτωση

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Σκέψεις αυτοκτονίας, παραισθήσεις, περιφερική νευροπάθεια (διαταραχή των νεύρων που επιδρά στα άκρα)

Οφθαλμικές διαταραχές: Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς (πίσω μέρος του ματιού)

Διαταραχές του ωτός: Απώλεια ακοής

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές: Υψηλή αρτηριακή πίεση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Συριγμός

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα

Ηπατικές διαταραχές: Ανεπαρκής λειτουργία του ήπατος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς) είναι:

Λοιμώξεις: Καρδιακή λοίμωξη, λοίμωξη έξω ωτός

Αιματολογικές διαταραχές: Σοβαρή μείωση των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων, και των αιμοπεταλίων

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σοβαρή αλλεργική αντίδραση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος (μία νόσος όπου ο οργανισμός επιτίθεται στα ίδια του τα κύτταρα), ρευματοειδής αρθρίτιδα (μία αυτοάνοση νόσος)

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: Διαβητική κετοξέωση, μία επιπλοκή μη ελεγχόμενου διαβήτη

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Αυτοκτονία, ψυχωτικές διαταραχές (σοβαρά προβλήματα προσωπικότητας και επιδείνωση της φυσιολογικής κοινωνικής λειτουργικότητας), κώμα (βαθεία παρατεταμένη απώλεια των αισθήσεων) σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου (αδυναμία του μύος του προσώπου)

Οφθαλμικές διαταραχές: Φλεγμονή και οίδημα του οπτικού νεύρου, φλεγμονή του αμφιβληστροειδούς, έλκος του κερατοειδούς
Διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων: Καρδιακή προσβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακός πόνος, ταχυκαρδία, διαταραχές του ρυθμού ή φλεγμονή του περικαρδίου και του καρδιακού μυός, αιμορραγία στον εγκέφαλο και φλεγμονή στα αγγεία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος: Διάμεση πνευμονία (φλεγμονή των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης), θρόμβοι στους πνεύμονες
Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Έλκος στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος
Ηπατικές διαταραχές: Ηπατική ανεπάρκεια, φλεγμονή των χοληφόρων πόρων, λιπώδες ήπαρ
Διαταραχές των μυών και των οστών: Φλεγμονή των μυών
Νεφρικές διαταραχές: Νεφρική ανεπάρκεια
Τραυματισμός ή δηλητηρίαση: Υπερδοσολογία με ουσία

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό του Pegasys με τη ριμπαβιρίνη (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς) είναι:

Αιματολογικές διαταραχές: Απλαστική αναιμία (αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια).
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Ιδιοπαθής (ή θρομβωτική) θρομβοπενική πορφύρα (αυξημένοι μώλωπες, αιμορραγία, μειωμένα αιμοπετάλια, αναιμία και εξαιρετική αδυναμία)
Οφθαλμικές διαταραχές: Απώλεια όρασης
Δερματικές διαταραχές: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση/σύνδρομο Stevens Johnson/πολύμορφο ερύθημα (φάσμα εξανθημάτων με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, τα οποία μπορούν να συσχετισθούν με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και άλλους βλεννογόνους και απολέπιση της νοσούσας δερματικής περιοχής), αγγειοοίδημα (οίδημα του δέρματος και των βλεννογόνων).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:

Αιματολογικές διαταραχές: Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία (μία σοβαρή μορφή αναιμίας κατά την οποία η παραγωγή ερυθροκυττάρων μειώνεται ή σταματάει). Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως αίσθημα υπερβολικής κόπωσης χωρίς ενέργεια.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Νόσος Vogt Koyanagi Harada – μία σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από απώλεια της όρασης, της ακοής και της χρώσης του δέρματος. Απορρίψεις ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος
Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος: Μανία (επεισόδια υπερβολικής ανύψωσης της διάθεσης) και διπολικές διαταραχές (επεισόδια υπερβολικής ανύψωσης της διάθεσης που εναλλάσσονται με θλίψη και απελπισία). Σκέψεις απειλητικές για τη ζωή των άλλων, εγκεφαλικό
Οφθαλμικές διαταραχές: Σπάνια μορφή αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς με υγρό στον αμφιβληστροειδή
Διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων: Περιφερική ισχαιμία (ανεπαρκής παροχή αίματος προς τα άκρα)
Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Ισχαιμική κολίτιδα (ανεπαρκής ροή αίματος στο έντερο), μεταβολές του χρώματος της γλώσσας
Διαταραχές των μυών και των οστών: Σοβαρή μυϊκή βλάβη και πόνος
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με Pegasys.

Όταν το Pegasys χρησιμοποιείται μόνο του σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C, κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pegasys

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε φθορά στη συσκευασία της σύριγγας ή της βελόνας, αν το διάλυμα είναι θολό ή αν περιέχει αιωρούμενα σωματίδια ή αν το φάρμακο έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pegasys

- Η δραστική ουσία είναι peginterferon alfa-2a. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαλύματος 0.5 ml περιέχει 90, 135 ή 180 μικρογραμμάρια peginterferon alfa-2a.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, πολυσорβικό 80, βενζυλική αλκοόλη, νάτριο οξικό, οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Pegasys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pegasys φέρεται ως ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) με μία ξεχωριστή βελόνα ένεσης.

Pegasys 90 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις στα 90 μικρογραμμάρια (μg), 65 μg, 45 μg, 30 μg, 20 μg και 10 μg. Διατίθεται σε συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας.

Pegasys 135 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις στα 135 μικρογραμμάρια (μg), 90 μg, και 45 μg. Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 4 προγεμισμένες σύριγγες ή σε πολυσυσκευασία των 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Pegasys 180 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Η σύριγγα έχει διαβαθμίσεις στα 180 μικρογραμμάρια (μg), 135 μg, και 90 μg. Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 4 προγεμισμένες σύριγγες ή σε πολυσυσκευασία των 12 (2 συσκευασίες των 6) προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

Παρασκευαστής
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Αυστρία

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά το

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Πώς να κάνετε την ένεση του Pegasys

Στις οδηγίες που ακολουθούν εξηγείται πώς πρέπει να χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες σύριγγες του Pegasys για να κάνετε ο ίδιος την ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας. Διαβάστε προσεκτικά τις οδηγίες και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας καθοδηγήσουν για το πώς να κάνετε τις ενέσεις.

Προετοιμασία

Πλύνετε τα χέρια σας προσεκτικά πριν χειριστείτε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

Προτού ξεκινήσετε, συγκεντρώστε τα απαραίτητα:

Περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

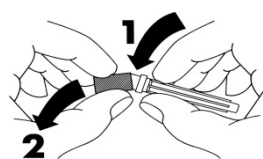
- μία προγεμισμένη σύριγγα Pegasys
- μία βελόνα για την ένεση

Δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

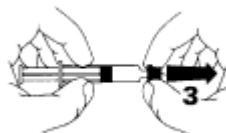
- ένα βαμβάκι καθαρισμού
- μικρός επίδεσμος ή αποστειρωμένη γάζα
- ένας αυτοκόλλητος επίδεσμος
- δοχείο για τα άχρηστα υλικά

Προετοιμασία της σύριγγας και της βελόνας για την ένεση

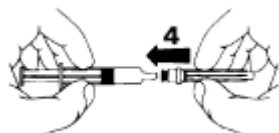
- Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι που καλύπτει το πίσω μέρος της βελόνας (1-2).



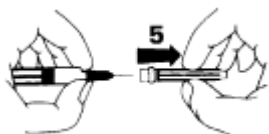
- Αφαιρέστε το ελαστικό καπάκι από τη σύριγγα (3). Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας.



- Τοποθετήστε σταθερά τη βελόνα στην άκρη της σύριγγας (4).



- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από τη βελόνα της σύριγγας (5).

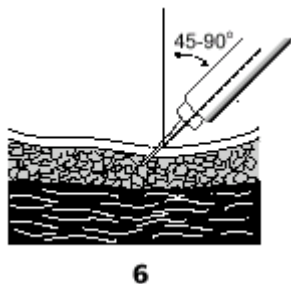


- Για να απομακρύνετε τις φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα, κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα για να ανέβουν οι φυσαλίδες προς τα πάνω. Σπρώξτε αργά προς τα πάνω το έμβολο έως το σημείο της σωστής δόσης, όπου η άκρη του εμβόλου αγγίζει τη σύριγγα. Τοποθετήστε ξανά το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας και αφήστε τη σύριγγα σε οριζόντια θέση έως ότου ετοιμαστείτε για να τη χρησιμοποιήσετε.
- Αφήστε το διάλυμα να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν την ένεση ή ζεστάνετε τη σύριγγα με τις παλάμες σας.
- Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: μην το χρησιμοποιήσετε αν έχει αλλοιωμένο χρώμα ή αν υπάρχουν σωματίδια.

Τώρα είστε έτοιμος για την ένεση.

Κάνοντας την ένεση

- Επιλέξτε το σημείο που θα γίνει η ένεση στην κοιλιά ή τους μηρούς (εκτός από την περιοχή του ομφαλού ή της μέσης σας). Αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.
- Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα στο σημείο που θα γίνει η ένεση, με βαμβάκι καθαρισμού.
- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Με το ένα χέρι, ανασηκώστε μία πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο χέρι κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι.
- Εισάγετε τη βελόνα μέχρι τέλους στο ανασηκωμένο δέρμα υπό γωνία 45° έως 90° (6).



- Ενίετε το διάλυμα πιέζοντας αργά το έμβολο μέχρι τέλους από την κατάλληλη διαβάθμιση.
- Τραβήξτε τη βελόνα ευθεία έξω από το δέρμα.
- Πιέστε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο ή αποστειρωμένη γάζα, αν χρειάζεται, για μερικά δευτερόλεπτα.

Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν υπάρχει αίμα, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Απόρριψη των υλικών της ένεσης

Η σύριγγα, η βελόνα και όλα τα υλικά της ένεσης προορίζονται για μία χρήση και πρέπει να απορριφθούν μετά την ένεση. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνα με ασφαλή τρόπο σε κλειστό δοχείο. Ρωτήστε το γιατρό, το νοσοκομείο ή το φαρμακοποιό σας για το κατάλληλο δοχείο.