

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos

Jokainen 1 ml:n injektio-pullo sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta*.

Vahvuus ilmaisee interferoni alfa-2a:n määrän peginterferoni alfa-2a:sta, pegyloitua osaa ei lasketa mukaan.

*Vaikuttava aine, peginterferoni alfa-2a, on interferoni alfa-2a proteiinin kovalentti konjugaatio. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -bakteerin ja bisonometoksipolyetyleeniglykolin avulla.

Tämän lääkevalmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin. Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Bentsyylialkoholi (10 mg/1 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkas ja väritön tai vaalean keltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen hepatiitti B

Aikuiset potilaat

Pegasys on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B:n (CHB) hoitoon B-hepatiitti viruksen e-antigeeni (HBeAg)-positiivisilla tai HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla on kompensaatiossa oleva maksasairaus ja todisteita virusten aktiivisesta replikaatiosta, kohonneita alaniinitransaminaasiarvoja (ALAT) ja histologisesti todettu maksatulehdus ja/tai fibroosi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat

Pegasys on tarkoitettu HBeAg-positiivisen kroonisen hepatiitti B:n (CHB) hoitoon yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla ei ole kirroosia, mutta on todisteita virusten aktiivisesta replikaatiosta, ja joiden seerumin alaniinitransaminaasiarvot (ALAT) ovat jatkuvasti koholla. Päätettäessä hoidon aloittamisesta pediatriisille potilaille, ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

Krooninen hepatiitti C

Aikuiset potilaat

Pegasys on yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tarkoitettu kroonisen hepatiitti C:n (CHC) hoitoon potilaille, joilla on kompensaatiossa oleva maksasairaus (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Tiedot hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyypispesifisestä aktiivisuudesta, ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Yli 5-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Pegasys on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa aiemmin hoitamattoman kroonisen hepatiitti C:n hoitoon yli 5-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on positiivinen HCV-RNA.

Kun päätetään aloittaa hoito lapselle, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheuttaa kasvun hidastumista. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa. Päätös hoidosta tulisi tehdä tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt B- tai C-hepatiitin hoitoon.

Tutustu myös Pegasysin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Monoterapiaa hepatiitin C:n hoitoon tulisi harkita vain tapauksissa, joissa muut lääkevalmisteet ovat potilaalle vasta-aiheisia.

Annostus

Krooninen hepatiitti B – aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos sekä HBeAg-positiivisille että HBeAg-negatiivisille kroonista B-hepatiittia sairastaville potilaille on 180 mikrog kerran viikossa 48 viikon ajan. Lisätiedot hoidonaikaisen vasteen ennustearvoista, katso kohta 5.1.

Krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos on 180 mikrog kerran viikossa joko yhdessä oraalisen ribaviriinin kanssa tai monoterapiana.

Ribaviriinin annos käytettäessä sitä yhdessä Pegasysin kanssa on esitetty taulukossa 1. Ribaviriiniannos tulisi ottaa ruokailun yhteydessä.

Hoidon kesto – kaksoishoito Pegasysillä ja ribaviriinilla

Yhdistelmähoitoon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla määräytyy viruksen genotyypin mukaan. Potilaita, jotka ovat infektoituneet HCV:n genotyyppi 1:llä ja joiden HCV-RNA-taso on mitattavissa 4 viikon hoidon jälkeen, tulisi hoitaa 48 viikkoa hoitoa edeltävästä viruskuormasta riippumatta.

24 viikkoa kestävää hoitoa voidaan harkita potilaille, joilla on

- genotyyppi 1:n infektiio ja joiden lähtötason viruskuorma on alhainen ($\leq 800\,000$ IU/ml) tai genotyyppi 4:n infektiio,

ja jotka tulevat HCV-RNA-negatiivisiksi viikolla neljä ja pysyvät HCV-RNA-negatiivisina viikkoon 24 asti. 24 viikon hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon hoitoon (ks. kohta 5.1). Päätettäessä näiden potilaiden hoidon kestosta tulisi huomioida yhdistelmähoiton siedettävyyden ja ennusteeseen liittyvät muut tekijät, kuten fibroosin aste. Hoidon keston lyhentämistä tulisi harkita vielä huolellisemmin genotyyppi 1:llä infektoiduneilla potilailla, joiden lähtötason viruskuorma on korkea ($> 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-RNA-negatiivisiksi viikolla neljä ja pysyvät HCV-RNA-negatiivisina viikkoon 24 asti, koska rajalliset tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentäminen saattaisi merkittävästi heikentää pysyvän virologisen vasteen saavuttamista.

Potilaita, jotka ovat infektoiduneet HCV:n genotyyppi 2:lla tai 3:lla ja joiden HCV-RNA-taso on mitattavissa 4 viikon hoidon jälkeen, tulisi hoitaa 24 viikkoa hoitoa edeltävästä viruskuormasta riippumatta. Vain 16 viikkoa kestävä hoito voidaan harkita tietyille genotyypin 2 tai 3 potilaille, joiden lähtötason viruskuorma on alhainen ($\leq 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-negatiivisiksi hoitoviikkoon 4 mennessä ja pysyvät HCV-negatiivisina viikkoon 16 asti. 16 viikon hoitoon saattaa liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 24 viikon hoitoon (ks. kohta 5.1). Näillä potilailla tulisi huomioida yhdistelmähoiton siedettävyyden ja kliiniset tai ennusteeseen liittyvät muut tekijät, kuten fibroosin aste, harkittaessa poikkeamista hoidon 24 viikon standardikestosta. Hoidon keston lyhentämistä tulisi harkita huolellisemmin genotyyppi 2:lla tai 3:lla infektoiduneilla potilailla, joiden lähtötason viruskuorma on korkea ($> 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-negatiivisiksi viikkoon 4 mennessä, koska hoidon lyhentäminen saattaa merkittävästi heikentää pysyvän virologisen vasteen saavuttamista (ks. taulukko 1).

Koska tutkimustietoa genotyyppi 5:llä tai 6:lla infektoiduneista potilaista on vain rajallisesti saatavilla, näille potilaille suositellaan 48 viikkoa kestävä yhdistelmähoitoa, jossa on mukana ribaviiriini (1000/1200 mg).

Taulukko 1: Suositeltu annostus yhdistelmähoidossa aikuisilla kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla

Genotyyppi	Pegasysin annos	Ribaviriinin annos	Hoidon kesto
Genotyyppi 1, alhainen viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 viikkoa tai 48 viikkoa
Genotyyppi 1, korkea viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 viikkoa
Genotyyppi 4, nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 viikkoa tai 48 viikkoa
Genotyyppi 1 tai 4, ilman nopeaa virologista vastetta (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, ilman nopeaa virologista vastetta (RVR)**	180 mikrog	800 mg	24 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, alhainen viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)**	180 mikrog	800 mg ^(a)	16 viikkoa ^(a) tai 24 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, korkea viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)**	180 mikrog	800 mg	24 viikkoa

*Nopea virologinen vaste (RVR) = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikoilla 4 ja 24.

**Nopea virologinen vaste (RVR) = HCV-RNA-negatiivinen viikkoon 4 mennessä

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

^(a) Tämän hetken tiedon mukaan ei ole varmuutta, johtaako korkeampi ribaviriiniannos (esim. painon mukaan 1000/1200 mg vuorokaudessa) parempaan virologiseen vasteeseen kuin 800 mg:n vuorokausiannos, kun hoidon kesto on lyhennetty 16 viikkoon.

Lyhyemmän aloitushoidon (16 viikkoa 24 viikon sijaan) kliinistä vaikutusta ei tunneta, kun hoidolle vasteettomien ja relapsipotilaiden uusintahoidon tarve otetaan huomioon.

Pegasys-hoidon suositeltu kesto monoterapiassa on 48 viikkoa.

Aiemmin hoidetut aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos ribaviriiniin yhdistettynä on 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti annettuna. Genotyypistä riippumatta alle 75 kg painaville potilaille annetaan 1000 mg ribaviriinia ja 75 kg tai sitä enemmän painaville ribaviriiniannos on 1200 mg.

Potilaiden, joilla on mitattavissa oleva virustaso viikolla 12, tulisi lopettaa hoito. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 48 viikkoa. Harkittaessa hoitoa aiempaan peginterferoni- ja ribaviriinihoitoon vastaamattomille genotyyppi 1:llä infektoituneille potilaille hoidon suositeltu kokonaiskesto on 72 viikkoa (ks. kohta 5.1).

HIV/HCV-koinfektoituneet aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos, annettuna joko yksinään tai yhdistettynä ribaviriiniin, on 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti 48 viikon ajan. HCV:n genotyyppi 1:llä infektoituneille < 75 kg painaville potilaille tulisi antaa 1000 mg ribaviriinia vuorokaudessa ja ≥ 75 kg painaville potilaille 1200 mg ribaviriinia vuorokaudessa. Muilla genotyypeillä infektoituneiden potilaiden ribaviriiniannos on 800 mg vuorokaudessa. Lyhyempää hoitojaksoa kuin 48 viikkoa ei ole tutkittu riittävästi.

Hoidon kesto käytettäessä Pegasysia yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa

Tutustu myös Pegasysin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Vasteen tai sen puuttumisen ennustettavuus käytettäessä Pegasysia ja ribaviriinia kaksoishoitona – aiemmin hoitamattomat potilaat

Aikaisen virologisen vasteen viikkoon 12 mennessä (viruskuorman aleneminen 2 log:lla lähtötasosta tai HCV-RNA:n alle mittausrajan oleva pitoisuus) on osoitettu ennustavan pysyvää vastetta (ks. taulukot 2 ja 13).

Taulukko 2: Viikon 12 virologisen vasteen ennustearvo kroonista hepatiitti C:tä sairastaville aikuisille potilaille suositelluilla Pegasys-yhdistelmähoidon annostuksilla

Genotyyppi	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta viikkoon 12 mennessä	Ei pysyvää vastetta	Ennustearvo	Vaste viikkoon 12 mennessä	Pysyvä vaste	Ennustearvo
Genotyyppi 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyyppi 2/3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Pegasys-monoterapialla hoidetuilla potilailla negatiivinen ennustearvo pysyväälle vasteelle oli 98 %. Vastaava negatiivinen ennustearvo on havaittu HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla, joita hoidettiin Pegasys-monoterapialla (100 % (130/130)) tai yhdistelmähoidolla ribaviriinin kanssa (98 % (83/85)). Positiivinen ennustearvo oli 45 % (50/110) yhdistelmähoitoa saavilla, genotyyppi 1:llä HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla ja 70 % (59/84) genotyyppi 2/3:lla HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla.

Vasteen tai sen puuttumisen ennustettavuus käytettäessä Pegasysia ja ribaviriinia kaksoishoitona – aiemmin hoidetut potilaat

48 tai 72 viikkoa kestävää uusintahoitoa saavilla, aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla viikolla 12 todetun virussuppression (mittausrajana HCV-RNA-pitoisuus < 50 IU/ml) on osoitettu ennustavan pysyvää virologista vastetta. Jos viikolla 12 ei saavutettu virologista hoitovastetta, pysyvän virologisen vasteen puuttumisen todennäköisyys 48 viikon hoidolla oli 96 % (363/380) ja 72 viikon hoidolla 96 % (324/339). Jos viikolla 12 saavutettiin virologinen hoitovaste, pysyvän virologisen vasteen todennäköisyys 48 viikon hoidolla oli 35 % (20/57) ja 72 viikon hoidolla 57 % (57/100).

Annoksen muuttaminen hättävien vaikutusten vuoksi aikuisilla potilailla

Yleistä

Kun annoksen muuttaminen on keskivaikeiden tai vaikeiden hättävien vaikutusten (kliiniset haitat ja/tai laboratorioarvot) vuoksi tarpeen, aikuispotilaiden annoksen pienentäminen 135 mikrog:aan on yleensä aluksi riittävä. Joissakin tapauksissa on tarpeen pienentää annosta 90 tai 45 mikrog:aan. Hättävien vaikutusten vähennyttyä voidaan harkita annoksen nostamista jopa alkuperäiseen annokseen saakka (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hematologiset haittavaikutukset (ks. myös taulukko 3)

Aikuisille annoksen pienentäminen on suositeltavaa, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) laskee $500 - < 750$ soluun/ mm^3 ($0,5 - < 0,75 \times 10^9/\text{l}$). Mikäli ANC laskee < 500 soluun/ mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$), hoito on keskeytettävä, kunnes ANC jälleen nousee > 1000 soluun/ mm^3 ($> 1 \times 10^9/\text{l}$). Pegasys-hoito pitäisi tällöin aloittaa uudestaan 90 mikrog:n annoksella ja seurata neutrofiilien määrää.

Annoksen pienentäminen 90 mikrog:aan on suositeltavaa, jos verihiutaleiden määrä laskee $25\ 000 - < 50\ 000$ soluun/ mm^3 ($25 - < 50 \times 10^9/\text{l}$). Jos verihiutaleiden määrä laskee $< 25\ 000$ soluun/ mm^3 ($< 25 \times 10^9/\text{l}$), suositellaan hoidon lopettamista.

Hoidon seurauksena esiintyvän anemian erityishoitosuosituksukset aikuisille ovat seuraavat: ribaviriinin annos tulee laskea 600 mg:aan/vrk (200 mg aamulla ja 400 mg illalla) jommassakummassa seuraavista tapauksista: (1) potilaan, jolla ei ole merkittävää kardiovaskulaarista sairautta, hemoglobiini laskee < 10 g:aan/dl (< 100 g:aan/l) ja $\geq 8,5$ g:aan/dl (≥ 85 g:aan/l) tai (2) potilaan, jolla on stabiili kardiovaskulaarinen sairaus, hemoglobiini laskee ≥ 2 g:lla/dl (≥ 20 g:lla/l) minkä tahansa neljän hoitoviikon aikana. Paluuta alkuperäiseen annostukseen ei suositella. Ribaviriinin anto tulee lopettaa seuraavissa tapauksissa: (1) potilaan, jolla ei ole merkittävää kardiovaskulaarista sairautta, hemoglobiini vahvistetusti laskee $< 8,5$ g:aan/dl (< 85 g:aan/l) tai (2) potilaan, jolla on stabiili kardiovaskulaarinen sairaus, hemoglobiini pysyy < 12 g:ssa/dl (< 120 g:ssa/l) huolimatta annoksen pienentämisestä neljän viikon ajan. Jos arvo palautuu normaaliksi, ribaviriini voidaan aloittaa uudelleen annoksella 600 mg/vrk ja lisätä annosta 800 mg:aan/vrk hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Paluuta alkuperäiseen annostukseen ei suositella.

Taulukko 3: Aikuisten potilaiden annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi (lisätiedot, ks. edeltävä teksti)

	Alenna ribaviriinin annosta 600 mg:aan	Keskeytä ribaviriini	Alenna Pegasysin annosta 135/90/45 mikrog:aan	Keskeytä Pegasys	Lopeta yhdistelmähoito
Absoluuttinen neutrofiilien määrä			$500 - < 750$ solua/ mm^3 ($0,5 - < 0,75 \times 10^9/\text{l}$)	< 500 solua/ mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	
Verihiutaleiden kokonaismäärä			$25\ 000 - < 50\ 000$ solua/ mm^3 ($25 - < 50 \times 10^9/\text{l}$)		$< 25\ 000$ solua/ mm^3 ($< 25 \times 10^9/\text{l}$)
Hemoglobiini - ei sydän-sairautta	< 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl (< 100 g/l ja ≥ 85 g/l)	$< 8,5$ g/dl (< 85 g/l)			
Hemoglobiini - stabiili sydän-sairaus	laskee ≥ 2 g:lla/dl (≥ 20 g:lla/l) minä tahansa 4 viikon ajan-jaksona	< 12 g/dl (< 120 g/l) huolimatta pienennetystä annoksesta 4 viikon ajan			

Tapauksissa, joissa potilas ei siedä ribaviriinia, tulee Pegasys-monoterapiaa jatkaa.

Maksan toiminta

Normaalista poikkeavat ja vaihtelevat arvot maksan toimintakokeissa ovat yleisiä kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. ALAT-arvojen nousua yli lähtötason on esiintynyt Pegasysillä hoidetuilla potilailla, myös niillä, joille on aikaansaatu virologinen vaste.

Kliinisissä tutkimuksissa kroonista C-hepatiittia sairastavilla aikuisilla potilailla havaittiin yksittäisiä tapauksia (8 potilasta 451:stä), joissa kohonnut ALAT-arvo (≥ 10 x viitealueen yläraja tai ≥ 2 x lähtötilanteen arvo potilailla, joilla ALAT-arvo lähtötilanteessa ≥ 10 x viitealueen yläraja) palautui

normaaliksi ilman annoksen säätämistä yhdistelmähoidossa. Jos ALAT-arvo jatkuvasti tai pysyvästi nousee, tulisi annosta aluksi pienentää 135 mikrog:aan. Jos annoksen pienentämisestä huolimatta ALAT-arvot edelleen nousevat tai jos nousuun liittyy bilirubiiniarvojen kohoamista tai merkkejä maksan toiminnanvajaudesta, on hoito lopetettava (ks. kohta 4.4).

Kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla ALAT-arvojen ohimenevä nousu (huippu yli 10 x viitealueen yläraja) ei ole epätavallista, ja tilanne voi liittyä immuunipuolustukseen. Hoitoa ei tulisi normaalisti aloittaa ALAT-arvojen ollessa > 10 x viitealueen ylärajan. Hoidon jatkamista voidaan harkita, jos maksan toimintaa seurataan tiheämmin tilanteissa, joissa havaitaan ALAT-arvojen ohimenevää nousua. Jos Pegasys-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään, hoito voidaan palauttaa entiselleen, sen jälkeen kun kohonneet ALAT-arvot ovat parantuneet (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Suositellun annoksen (180 mikrog kerran viikossa) säätäminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä Pegasysillä (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen aikuispotilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pienennettyä 135 mikrog:n annosta kerran viikossa suositellaan aikuispotilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Riippumatta aloitusannoksesta ja munuaisten toiminnanvajausten asteesta tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ja Pegasysin annosta tarvittaessa pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kompensaatiossa oleva maksakirroosi (esim. Child-Pugh A), Pegasysin on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen. Pegasysin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on dekompensoitu maksakirroosi (esim. Child-Pugh B tai C tai vuotava ruokatorven laskimolaajentuma) (ks. kohta 4.3).

Child-Pugh-luokitus jakaa potilaat ryhmiin A, B ja C tai ”lievä”, ”kohtalainen” ja ”vakava” vastaten pisteitä 5–6, 7–9 ja 10–15.

Muunneltu arviointi

Arviointi	Poikkeaman aste	Pisteet
Enkefalopatia	Ei poikkeamaa	1
	Luokka 1–2	2
	Luokka 3–4*	3
Askites	Ei poikkeamaa	1
	Vähäinen	2
	Kohtalainen	3
S-bilirubiini (mg/dl)	< 2	1
	2,0–3	2
	> 3	3
(SI-yksikkö = mikromol/l)	< 34	1
	34–51	2
	> 51	3
S-albumiini (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

*Luokittelu Treyn, Burnsian ja Saundersin mukaan (1966)

Pediatriiset potilaat

Pegasys on vasta-aiheista vastasyntyneille ja alle 3-vuotiaille pienille lapsille, sillä valmiste sisältää apuaineena bentsyylialkoholia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Potilaiden, jotka aloittavat hoidon ennen 18-vuotispäiväänsä, tulee jatkaa pediatriisella annostuksella hoidon päättymiseen asti.

Pediatristen potilaiden Pegasys-annostus perustuu kehon pinta-alaan (BSA, body surface area). Kehon pinta-ala suositellaan laskemaan Mostellerin yhtälöllä:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden hoidon suositeltu kesto on 48 viikkoa.

Potilaalla on pitänyt olla ennen kroonisen hepatiitti B:n hoidon aloittamista dokumentoitu pitkään koholla ollut seerumin ALAT-pitoisuus. Vasteluku oli pienempi potilailla, joiden ALAT-pitoisuus ei ollut lähtötilanteessa koholla tai oli koholla vain vähän (ks. kohta 5.1).

Ribaviriinin kanssa yhdistelmänä annetun Pegasys-hoidon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla riippuu viruksen genotyypistä. Jos potilaan viruksen genotyyppi on 2 tai 3, hoidon keston pitää olla 24 viikkoa, kun taas muiden genotyyppien yhteydessä hoidon keston pitää olla 48 viikkoa. Jos potilaalla on havaittavia HCV-RNA-pitoisuuksia vielä alkuvaiheen 24 hoitoviikon jälkeen, hoito pitää lopettaa, koska on epätodennäköistä, että hoitoa jatkamalla saavutettaisiin pitkäkestoinen virologinen vaste.

Pegasysin suositellut annokset kroonista hepatiitti B:tä sairastaville 3–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 0,54 m², sekä kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 0,71 m², esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Pegasys-annossuosituksukset kroonista hepatiitti B:tä ja kroonista hepatiitti C:tä sairastaville pediatriisille potilaille

Kehon pinta-ala (m ²)		Viikkoannos (mikrog)
Krooninen hepatiitti C	Krooninen hepatiitti B	
0,71–0,74	0,54–0,74	65
0,75–1,08		90
1,09–1,51		135
> 1,51		180

Pediatristen potilaiden annosta voidaan muuttaa asteittain (kolme tasoa) haittavaikutusten perusteella ennen kuin harkitaan hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Suositukset Pegasys-annoksen muuttamiselle kroonista hepatiitti B:tä tai kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla

Aloitussuositus (mikrog)	Tason 1 pienennys (mikrog)	Tason 2 pienennys (mikrog)	Tason 3 pienennys (mikrog)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Suosituksset haittavaikutusten vuoksi tehtäviin Pegasys-annoksen muutoksiin kroonista hepatiitti B:tä ja kroonista hepatiitti C:tä sairastaville pediatriisille potilaille esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Suositukset kroonista hepatiitti B:tä tai kroonista hepatiitti C:tä sairastavien pediatristen potilaiden Pegasys-annoksen muuttamiseen haittavaikutusten perusteella

Haittavaikutus	Pegasys-annosmuutos
Neutropenia	0,5 – < 0,75 x 10 ⁹ /l (500 – < 750 solua/mm ³): pienennä annos heti tasolle 1. 0,25 – < 0,5 x 10 ⁹ /l (250 – < 500 solua/mm ³): keskeytä hoito, kunnes neutrofiilimäärä on ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l (≥ 1 000 solua/mm ³), jatka sen jälkeen toisen tason annoksella ja seuraa tilannetta. < 0,25 x 10 ⁹ /l (250 solua/mm ³) (tai kuumeinen neutropenia): lopeta hoito.
Trombosytopenia	Trombosyytit 25 – < 50 x 10 ⁹ /l (25 000 – < 50 000 solua/mm ³): jatka toisen tason annoksella. Trombosyytit < 25 x 10 ⁹ /l (< 25 000 solua/mm ³): lopeta hoito.
Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	Jos arvo nousee jatkuvasti ≥ 5 mutta < 10 x normaaliarvojen ylärajan (ULN), pienennä annos tasolle 1 ja varmista viikoittaisella mittauksella, että ALAT-arvot ovat vakaat tai laskevat. Lopeta hoito, jos ALAT-arvot ovat jatkuvasti ≥ 10 x ULN.

Pediatristen potilaiden annosmuutokset, kaksoishoito Pegasys-valmisteella ja ribaviiriinilla

Kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille lapsille ja nuorille ribaviiriinin suositusannos lasketaan potilaan painon mukaan. Tavoiteannos on 15 mg/kg/vuorokausi jaettuna kahteen vuorokausiannokseen. Taulukossa 7 esitetään ribaviiriinitablettien (200 mg) annossuosituksset yli 23 kg painaville lapsille ja nuorille. Ribaviiriinitabletteja ei saa jakaa eikä yrittää jakaa.

Taulukko 7: Ribaviiriinin annossuosituksset kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille pediatriisille potilaille

Paino, kg	Ribaviiriinin vuorokausiannos (noin 15 mg/kg/vrk)	Ribaviiriinitablettien määrä
23–33	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
34–46	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
47–59	800 mg/vrk	2 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
60–74	1000 mg/vrk	2 x 200 mg tabl. aamulla 3 x 200 mg tabl. illalla
≥ 75	1200 mg/vrk	3 x 200 mg tabl. aamulla 3 x 200 mg tabl. illalla

On tärkeää ottaa huomioon, ettei ribaviiriinia koskaan saa antaa monoterapiana. Ellei toisin mainittu, kaikkien muiden haittavaikutusten osalta on noudatettava aikuispotilaille annettuja suosituksia.

Lapsipotilailla ilmeneviä ribaviiriiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten hoidosta johtuva anemia, saadaan hallintaan pienentämällä kokonaisannosta. Annosta muutetaan taulukossa 8 esitetyllä tavalla.

Taulukko 8: Suositukset ribaviriiniannoksen muuttamiselle kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla

Kokonaisannos (noin 15 mg/kg/vrk)	Muutettu annos (noin 7,5 mg/kg/vrk)	Ribaviriinitablettien määrä
400 mg/vrk	200 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla
600 mg/vrk	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
800 mg/vrk	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
1000 mg/vrk	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
1200 mg/vrk	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla. 2 x 200 mg tabl. illalla

On olemassa rajallista kokemusta Pegasysin käytöstä 3–5-vuotiailla kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla ja pediatriisilla potilailla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiempaan hoitoon. Tietoa ei ole käytettävissä pediatriisista HCV-potilaista, joilla on samanaikainen HIV-infektio tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Pegasysia annetaan ihonalaisesti vatsan tai reiden alueelle. Tutkimuksissa on havaittu, että Pegasysin altistus pienenee, jos Pegasysia annetaan käsivarteen (ks. kohta 5.2).

Pegasys on suunniteltu siten, että potilas tai hänen huoltajansa voi pistää annoksen itse. Jokainen injektio on kertakäyttöinen ja tarkoitettu vain yhdelle henkilölle.

Huolellista opastusta suositellaan, jos muu kuin terveydenhuollon ammattilainen annostelee lääkettä. Pakkausselosteessa on tarkat ohjeet kuinka potilas itse voi pistää annoksen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, alfainterferoneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Autoimmunihepatiitti.
- Vakava maksan vajaatoiminta tai maksan dekompensoitu kirroosi.
- Vakava aikaisempi tai olemassa oleva sydänsairaus mukaan lukien epästabiili tai ei-hallinnassa oleva sydänsairaus edeltävän kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- HIV/HCV-koinfektioituneet potilaat, joilla on kirroosi ja Child-Pugh-luokituksessa ≥ 6 pistettä, paitsi jos pistemäärä johtuu lääkkeiden, kuten atatsanaviirin ja indinaviirin, aiheuttamasta epäsuorasta hyperbilirubinemiasta.
- Yhdistettynä telbivudiiniin (ks. kohta 4.5).
- Vastasyntyneet tai alle 3-vuotiaat lapset, sillä valmiste sisältää apuaineena bentsyylialkoholia (ks. kohta 4.4).
- Lapsipotilaat, joilla on tai aiemmin on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä, erityisesti vaikeaa masentuneisuutta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset oireet ja keskushermosto (CNS): Vakavia keskushermosto-oireita, erityisesti masentuneisuutta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillakin potilailla Pegasys-hoidon aikana ja jopa hoidon päättymisen jälkeen, lähinnä 6 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana. Muita interferonialfan käytön yhteydessä havaittuja keskushermostovaikutuksia ovat aggressiivinen käyttäytyminen (joskus suunnattu muita kohtaan kuten ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta), kaksisuuntainen mielialahäiriö, mania, sekavuus sekä muutokset mielentilassa. Kaikkia potilaita tulisi seurata tarkasti psyykkisten merkkien tai oireiden varalta. Jos psyykkisen häiriön oireita ilmenee, hoitavan lääkärin on pidettävä mielessä, että nämä haittavaikutukset voivat olla luonteeltaan vakavia ja asianmukaisen terapeuttisen hoidon tarvetta tulisi harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat, tai jos potilaalla on itsemurha-ajatuksia, suositellaan Pegasys-hoidon keskeyttämistä ja potilaan seurantaa asianmukaisen psykiatrisen intervention avulla.

Potilaat, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä sairauksia: Jos katsotaan tarpeelliseksi antaa Pegasys-hoitoa potilaille, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä sairauksia, hoito tulisi aloittaa vasta sen jälkeen, kun yksilöllisesti on varmistettu, että psyykinen tautitila on asianmukaisesti diagnosoitu ja hoidettu terapeuttisesti.

Pegasysin käyttö on vasta-aiheista lapsille ja nuorille, joilla on tai aiemmin on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä (ks. kohta 4.3).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö: Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen asiantuntijan kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteiden käytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Kasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Jopa 48 viikkoa kestäneen Pegasys- ja ribaviriiniyhdistelmähoidon tai pelkän Pegasys-hoidon aikana painon lasku ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti tapauskohtaisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). On tärkeää ottaa huomioon, että hoito Pegasys-valmisteeseen ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä Pegasys-valmisteella aiheuttaa kasvun hidastumista hoidon aikana. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa.

Kasvun estymisen riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastavuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (hepatiitti B -infektion osalta lähinnä hepatiitti B -viruksen genotyyppi ja ALAT-pitoisuus, hepatiitti C -infektion osalta lähinnä hepatiitti C -viruksen genotyyppi ja HCV-RNA-pitoisuus) (ks. kohta 5.1).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdyksen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Laboratoriokokeet ennen hoitoa ja sen aikana

On suositeltavaa tehdä perushematologiset ja biokemialliset laboratoriokokeet kaikille potilaille ennen Pegasys-hoidon aloittamista.

Seuraavia arvoja voidaan pitää lähtötason raja-arvoina, jotta hoito voidaan aloittaa:

- verihiutaleiden määrä $\geq 90\ 000$ solua /mm³ ($\geq 90 \times 10^9/l$)
- ANC ≥ 1500 solua/mm³ ($\geq 1,5 \times 10^9/l$)
- asianmukaisesti kontrolloitu kilpirauhasen toiminta (TSH ja T4).

Hematologiset testit olisi uusittava kahden ja neljän viikon hoidon jälkeen sekä biokemialliset testit viikon neljä kohdalla. Laboratoriokokeet olisi uusittava säännöllisin väliajoin koko hoidon ajan (mukaan lukien verensokerin seuranta).

Kliinisissä tutkimuksissa Pegasys-hoidon yhteydessä ilmeni valkosolujen kokonaismäärän (WBC) ja absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) laskua, joka yleensä alkoi kahden ensimmäisen hoitoviikon kuluessa (ks. kohta 4.8). Jatkuva veriarvojen lasku kahdeksan viikon hoidon jälkeen oli harvinaista. ANC:n lasku korjaantui annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen myötä (ks. kohta 4.2). Useimmat potilaat saavuttivat ANC:n normaaliarvot 8. hoitoviikkoon mennessä ja arvot palautuivat lähtötasolle kaikilla potilailla noin 16 viikon jälkeen.

Pegasys-hoitoon on liittynyt verihiutaleiden määrän laskua, joka korjaantui hoitoa edeltävälle tasolle hoidon jälkeisen seurantajakson aikana (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa anemiasa (hemoglobiini < 10 g/dl eli < 100 g/l) on havaittu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla aina 15 %:iin asti Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana. Anemiatapausten lukumäärä riippuu hoidon kestosta ja ribaviriinin annoksesta (ks. kohta 4.8). Naispotilailla on suurempi riski saada anemia.

Pegasysia tulisi antaa varoen yhdessä muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja ribaviriinia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ole tehonnut, ei ole tutkittu riittävästi niillä potilailla, jotka keskeyttivät aiemman hoidon hematologisten häirtävien vaikutusten vuoksi. Harkitessaan hoitoa näille potilaille lääkärin tulisi tarkoin punnita uusintahoidon riskit ja hyödyt.

Umpieritys

Häiriöitä kilpirauhasen toiminnassa tai jo olemassa olevien kilpirauhashäiriöiden pahenemista on raportoitu alfainterferonien, kuten myös Pegasysin, käytön yhteydessä. Ennen Pegasys-hoidon aloittamista tulisi määrittää tyreotropiinitaso (TSH) ja T4. Jos TSH-taso lääkehoidolla pysyy normaaliarvojen rajoissa, Pegasys-hoito voidaan aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa. TSH tulisi määrittää hoidon aikana, mikäli potilaalla ilmenee kliinisiä oireita, jotka mahdollisesti johtuvat kilpirauhasen toimintahäiriöistä (ks. kohta 4.8). Pegasysin käytön yhteydessä on ilmennyt hypoglykemiaa, hyperglykemiaa ja diabetes mellitusta (ks. kohta 4.8). Jos näitä oireita ei saada lääkityksellä tehokkaasti hallintaan, Pegasys-monoterapiaa tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa ei pidä aloittaa. Jos potilas saa näitä oireita hoidon aikana, eikä niitä saada lääkityksellä hallintaan, Pegasys tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoito on keskeytettävä.

Kardiovaskulaariset oireet

Interferoni alfa -hoitojen (mukaan lukien Pegasys) yhteydessä on esiintynyt hypertensiota, supraventrikulaarisia arytmioita, sydämen vajaatoimintaa, rintakipua ja sydäninfarkteja. Potilailta, joiden sydämen toiminta ei ole normaali, tulisi ottaa sydämen sähkökäyrä (EKG) ennen Pegasys-hoidon aloittamista. Jos potilaan kardiovaskulaarinen tila huononee, hoito tulisi keskeyttää toistaiseksi tai lopettaa kokonaan. Potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus, voi olla tarpeen alentaa ribaviriinin annosta tai lopettaa ribaviriinihoito kokonaan anemian vuoksi (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta

Pegasys-hoito tulee lopettaa, mikäli potilaalla hoidon aikana ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita. ALAT-arvojen nousua yli lähtötason on esiintynyt Pegasysillä hoidetuilla potilailla ja myös niillä potilailla, joille on aikaansaatu virologinen vaste. Jos ALAT-arvot annoksen pienentämisestä huolimatta jatkuvasti nousevat ja nousu on kliinisesti merkittävä tai jos nousuun liittyy myös suoran bilirubiiniarvon kohoamista, on hoito lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Toisin kuin kroonisessa C-hepatiitissa, kroonisessa B-hepatiitissa hoidon aikaiset taudin pahenemiset eivät ole epätavallisia ja niille on ominaista ohimenevä ja mahdollisesti merkittävä seerumin ALAT-arvojen nousu. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Pegasysia käytettiin hepatiitti B:n hoidossa, huomattavan transaminaasiarvojen nousun seurauksena on ilmennyt lieviä muutoksia muissa maksan toimintaa mittaavissa laboratorioarvoissa ilman todisteita maksan dekompensoitua. Noin puolessa tapauksista, joissa ALAT-arvojen huippu ylitti > 10 x viitealueen ylärajan, Pegasys-annosta pienennettiin tai käyttö keskeytettiin, kunnes transaminaasiarvojen huiput laskivat, muissa tapauksissa hoitoa jatkettiin muuttumattomana. Maksan toiminnan tiheämpää seuranta suositeltiin kaikissa tapauksissa.

Yliherkkyys

Vakavia, äkillisiä yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) on havaittu harvoin alfainterferonihoidon aikana. Jos tällainen reaktio ilmaantuu, hoito täytyy keskeyttää ja asianmukainen lääkitys aloittaa heti. Hoitoa ei tarvitse keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunihäiriöiden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Autoimmuunihäiriöiden kehittymiselle altistuneilla potilailla riski voi olla tavallista suurempi. Potilaat, joilla ilmenee autoimmuunihäiriöihin viittaavia oireita, tulisi tutkia huolellisesti, ja interferonihoidon jatkamisen hyödyt suhteessa haittoihin tulisi arvioida uudelleen (ks. myös *Umpieritys* kohdissa 4.4 ja 4.8).

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoottinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulorajestelmään, aivo- ja selkäydinkalvoihin ja ihoon. Jos VKH-oireyhtymää epäillään, viruslääkitys on lopetettava ja on harkittava kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Kuume/infektiot

Kuume voi liittyä interferonihoidon aikana usein raportoituihin flunssan kaltaisiin oireisiin, mutta jatkuvan kuumeen muut mahdolliset syyt, kuten erityisesti vakavat infektiot (bakteeri, virus tai sieni), on poissuljettava etenkin neutropeniapotilailla. Vakavia infektoita (bakteeri, virus tai sieni) ja sepsistä on raportoitu alfainterferonihoidon, myös Pegasys-hoidon, aikana. Riittävä infektion vastainen hoito on aloitettava välittömästi ja interferonihoidon keskeyttämistä on harkittava.

Silmämuutokset

Pegasys-hoidon yhteydessä on raportoitu harvoin verkkokalvosairauksia, mukaan lukien verkkokalvon verenvuodot, pehmeät eksudaatit ("cotton-wool spots"), papilledema, näköhermontulehdus sekä verkkokalvon laskimo- tai valtimotukokset, jotka voivat johtaa näön menetykseen. Kaikille potilaille tulisi tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Tarkka ja täydellinen silmätutkimus on tehtävä, jos potilas valittaa näön huonontumista tai menetystä. Aikuis- ja lapsipotilaille, joilla esiintyy ennalta näköhäiriöitä (esim. diabeteksesta tai verenpaineesta johtuva verkkokalvosairaus), tulisi tehdä silmätutkimuksia säännöllisesti Pegasys-lääkityksen aikana. Pegasys-hoito tulee lopettaa potilailla, joille kehittyy silmään liittyviä häiriöitä tai jos ne pahenevat.

Keuhkomuutokset

Pegasysillä on raportoitu keuhkoihin liittyviä oireita, kuten hengenahdistusta, keuhkoinfiltraatteja, keuhkokuumetta ja keuhkotulehdusta. Hoito olisi keskeytettävä, jos ilmaantuu pysyviä tai selittämättömiä keuhkoinfiltraatteja tai keuhkojen toiminta huononee.

Ihosairaudet

Alfainterferonien käyttöön on liittynyt psoriasiksen tai sarkoidoosin puhkeamista tai pahenemista. Pegasysin käytössä psoriasista sairastavilla potilailla on siis syytä varovaisuuteen ja hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos ilmaantuu psoriasisläiskiä tai ilmenee olemassa olevien läiskien pahenemista.

Elinsiirto

Pegasys- ja ribaviriinihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joille on tehty maksan- tai muita elinsiirtoja. Maksa- tai munuaissiirännäisen hylkimisreaktioita on raportoitu Pegasys-hoidon yhteydessä, kun Pegasysiä on annettu yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

HIV/HCV-koinfektio

Kun Pegasysiä (joko yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman) käytetään samanaikaisesti muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin, jotta jokaisen yksittäisen valmisteen toksisuusriskit ovat tiedossa ja hallittavissa. Myös mahdolliset päällekkäiset toksisuusreaktiot on huomioitava. Tutkimuksessa NR15961 pankreatiitin ja/tai maitohappoasidoosin esiintyvyys oli 3 % (12/398) potilailla, jotka saivat samanaikaisesti stavudiinia ja interferonihoitoa (joko ribaviriinin kanssa tai ilman).

Potilailla, joilla on myös HIV-infektio ja jotka saavat HAART-terapiaa (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), saattaa olla suurempi maitohappoasidoosin riski. Varovaisuutta tulee noudattaa lisättäessä Pegasys- ja ribaviriinilääkitys HAART-terapiaan (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Koinfektoituneilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksakirroosi ja jotka saavat HAART-terapiaa, saattaa olla suurempi maksan dekompensoitumisen ja mahdollisesti kuoleman riski, jos heitä hoidetaan ribaviriinin ja interferonien (mukaan lukien Pegasys) yhdistelmällä. Koinfektoituneilla kirroosipotilailla seuraavat tekijät voivat olla yhteydessä maksan dekompensoitumiseen: didanosinihoito (ddI), kohonnut seerumin bilirubiini, alentunut hemoglobiini, kohonnut alkalinen fosfaasi tai vähentynyt määrä verihiutaleita.

Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella suurentuneen anemiariskin takia (ks. kohta 4.5).

Koinfektoituneita potilaita tulee seurata hoidon aikana tarkoin maksan dekompensoitumisen oireiden varalta (mukaan lukien askites, enkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuodot, maksan synteettitoiminnan heikentyminen, esim. Child-Pugh-pistemäärä ≥ 7). Hoitoon liittyvät tekijät (esim. epäsuora hyperbilirubinemia, albumiinin lasku) voivat vaikuttaa Child-Pugh-pistemäärään, eikä kohonnut arvo johdu välttämättä maksan dekompensoitumista. Pegasys-hoito on heti lopetettava potilailla, joilla todetaan maksan dekompensoitumista.

HIV/HCV-koinfektoituneista potilaista, joiden CD4+ -solumäärä on < 200/mikrol ($0,2 \times 10^9/l$), on saatavissa rajalliset tiedot tehosta ja turvallisuudesta. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joiden CD4-solumäärä on matala.

Dentaaliset ja periodontaaliset häiriöt

Dentaalisia ja periodontaalisia häiriötä, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen, on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivumisella voi olla haitallinen vaikutus hampaisiin ja suun limakalvoihin pitkäaikaisen Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Potilaiden pitäisi harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos tällainen reaktio esiintyy, potilaita tulisi neuvoa huuhtomaan suu sen jälkeen perusteellisesti.

Peginterferonin käyttö monoterapiana pitkäaikaisessa ylläpito-hoidossa (hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolella)

Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (HALT-C) Pegasysia annettiin monoterapiana annoksella 90 mikrogrammaa viikossa 3,5 vuoden ajan aikaisemmin hoitoon vastaamattomille, kroonista hepatiitti C:tä sairastaville potilaille, joilla oli eriasteista fibroosia. Tutkimuksessa ei havaittu huomattavaa hidastumista fibroosin etenemisasteessa eikä siihen liittyvissä kliinisissä tapahtumissa.

Apuaineet

Pegasys sisältää bentsyylialkoholia. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktisia reaktioita vauvoille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Pegasys sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Terveille, vapaaehtoisille miehille kerran viikossa neljän viikon ajan annetulla 180 mikrog:n Pegasys-annoksella ei havaittu olevan vaikutusta mefenytoiniin, dapsonin, debrisoikiiniin tai tolbutamidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Pegasysillä ei näin ollen liene vaikutusta sytokromien P450 3A4-, 2C9-, 2C19- tai 2D6-isotsyymien metaboliseen toimintaan *in vivo*.

Samassa tutkimuksessa havaittiin teofylliinin AUC:n nousseen 25 %:lla (sytokromi P450 1A2:n aktiivisuuden merkkiaine), mikä osoittaa Pegasysin olevan sytokromi P450 1A2:n aktiivisuuden estäjä. Teofylliinin pitoisuutta seerumissa olisi seurattava ja teofylliiniannosta tarvittaessa säädettävä niillä potilailla, jotka käyttävät teofylliinia samanaikaisesti Pegasysin kanssa. Teofylliinin ja Pegasysin väliset yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti saavuttaneet maksiminsa, kun Pegasys-hoito on jatkunut yli neljä viikkoa.

HCV/HBV-monoinfektoituneet potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa 24 HCV-potilasta sai samanaikaisesti metadonin ylläpitohoitoa (mediaaniannos 95 mg, vaihteluväli 30 mg–150 mg) ja Pegasys-hoitoa (180 mikrog ihon alle kerran viikossa 4 viikon ajan), havaittiin, että metadonin keskimääräiset pitoisuudet nousivat 10–15 % lähtötilanteesta. Tämän löydöksen kliininen merkitys on tuntematon. Potilaita tulisi silti seurata metadonimyrkytyksen merkkien ja oireiden varalta. Varsinkin suuriannoksisessa metadonihoidossa olevilla potilailla QTc-välin pidentymisen riski tulisi huomioida.

Koska ribaviriini estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyyliinosiiniinimonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Peginterferoni alfa-2a:n ja ribaviriinin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa ribaviriinin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin

annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seuranta luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Tulokset faasin III kliinisten avaintutkimusten farmakokineettisistä osatutkimuksista eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lamivudiinin ja Pegasysin välillä HBV-potilailla eikä Pegasysin ja ribaviriinin välillä HCV-potilailla.

Telbivudiinin ja pegyloidun interferoni alfa-2a:n yhdistelmän vaikutuksia selvitettiin kliinisessä HBV-tutkimuksessa. Käytetyt annokset HBV:n hoitoon olivat 600 mg telbivudiinia vuorokaudessa ja 180 mikrogrammaa pegyloitua interferoni alfa-2a:ta kerran viikossa ihon alle. Tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmän käyttöön liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian riski. Yhteisvaikutuksen vaikutusmekanismi on tuntematon. Täten telbivudiinin ja muiden interferonien (pegyloidun tai standardin) yhteiskäyttö saattaa myös sisältää kohonneen riskin. Telbivudiinin ja interferoni alfan (pegyloitu tai standardi) yhteiskäytön hyötyä ei myöskään ole nykyisellään osoitettu. Pegasysin ja telbivudiinin yhdistelmä on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HIV/HCV-koinfektioituneet potilaat

Mitään selviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei havaittu 47 HIV/HCV-koinfektioituneella potilaalla, jotka osallistuivat 12 viikkoa kestäneeseen farmakokineettiseen osatutkimukseen, jossa selvitettiin ribaviriinin vaikutusta muutamien nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien solunsisäiseen fosforylaatioon (lamivudiini ja tsidovudiini tai stavudiini). Luottamusvälit olivat kuitenkin melko leveät suuren vaihtelevuuden takia. Samanaikaisesti otetut nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet) eivät ilmeisesti vaikuttaneet plasman ribaviriinialtistukseen.

Ribaviriinin ja didanosinin samanaikaista ottamista ei suositella. Didanosinin ja sen aktiivisen metaboliitin (dideoksiadenosiini-5-trifosfaatti) altistukset lisääntyvät *in vitro*, kun ribaviriini otetaan samanaikaisesti. Ribaviriinin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtaneita maksan toimintahäiriötapauksia, perifeeristä neuropatiaa, pankreatiittia sekä symptomaattista hyperlaktasidemiaa/maitohapposidoosia.

Tsidovudiinia osana HIV-infektion yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on raportoitu ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista. Tämän reaktion tarkka syntymekanismi on kuitenkin selvittämättä. Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella suurentuneen anemiariskin takia (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin vaihtamista tulisi harkita, jos sitä käytetään jo antiretroviraalisessa yhdistelmähoidossa. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla aikaisemmin on todettu tsidovudiinin aiheuttama anemia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Peginterferoni alfa-2a:n käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Interferoni alfa-2a:lla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta. Raskauden aikana Pegasysia tulee käyttää vain tapauksissa, joissa potilaan saama hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö peginterferoni alfa-2a tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Koska haittavaikutukset imetettävillä lapsilla ovat mahdollisia, imetys tulee lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Peginterferoni alfa-2a:n vaikutuksesta naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Naarasapinoiden kuukautiskierron pitenemistä havaittiin peginterferoni alfa-2a:n annon yhteydessä (ks. kohta 5.3).

Käyttö ribaviriinin kanssa

Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille. Ribaviriinihoito on vasta-aiheista raskaana olevilla naisilla. Äärimmäistä varovaisuutta tulee noudattaa, jotta voidaan välttää raskaus naispotilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavien miespotilaiden partnereilla. Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Katso tarkemmat tiedot ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pegasysillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita, joilla ilmenee huimausta, sekavuutta, uneliaisuutta tai uupumusta, on varoitettava ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Krooninen hepatiitti B aikuisilla potilailla

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitajakso kesti 48 viikkoa ja seurantajakso 24 viikkoa, Pegasysin turvallisuusprofiili kroonisen hepatiitti B:n hoidossa oli samankaltainen kuin kroonisen hepatiitti C:n hoidosta raportoitu. Kuumetta lukuun ottamatta suurin osa haittavaikutuksista raportoitiin kuitenkin huomattavasti pienemmällä esiintymistiheydellä Pegasys-monoterapialla hoidetuilla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla kuin kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla (ks. taulukko 9). Haittatapahtumia raportoitiin 88 %:lla Pegasysillä hoidetuista potilaista ja 53 %:lla lamivudiinilla hoidetuista verrokkiryhmän potilaista, kun taas 6 % Pegasysillä hoidetuista potilaista ja 4 % lamivudiinilla hoidetuista potilaista sai vakavia haittatapahtumia tutkimusten aikana. Pegasysia saavista potilaista 5 % keskeytti hoidon haittatapahtumien tai poikkeavien laboratorioarvojen takia, kun taas alle 1 % lamivudiinia saavista potilaista keskeytti hoidon näistä syistä. Kirroosipotilaiden keskeyttämisprosentti ei poikennut koko ryhmän keskeyttämisprosentista kummassakaan hoitohaarassa.

Krooninen hepatiitti C aikuisilla potilailla

Useimmin raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys ja voimakkuus olivat Pegasysillä samaa luokkaa kuin on raportoitu interferoni alfa-2a:lla (ks. taulukko 9). Käytettäessä 180 mikrog:n Pegasys-annoksia useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hallittavissa ilman tarvetta annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen.

Krooninen hepatiitti C aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla

Yhdistelmähoitossa ribaviriinin kanssa Pegasysin turvallisuusprofiili aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla oli samankaltainen kuin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Kliinisessä tutkimuksessa aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomia potilaita hoidettiin joko 48 tai 72 viikkoa. 48 viikkoa kestävää hoitoa saavien ryhmässä hoidon keskeytyksiä haittatapahtumien tai poikkeavien laboratorioarvojen takia oli 6 % (Pegasys) ja 7 % (ribaviriini). Vastaavat luvut 72 viikkoa kestävää hoitoa saavien ryhmässä olivat 12 % (Pegasys) ja 13 % (ribaviriini). Kirroosipotilailla ja potilailla, joilla oli kirroosiin viittaavia muutoksia, hoidon keskeytyksiä oli myös enemmän 72 viikkoa kestävää hoitoa saavien ryhmässä kuin 48 viikkoa hoitoa saavien ryhmässä (Pegasys: 13 % ja ribaviriini: 15 %). 48 viikkoa kestävää hoitoa saavien ryhmässä vastaavat luvut olivat 6 % (Pegasys) ja 6 % (ribaviriini). Hematologisten haittavaikutusten vuoksi aiemman hoidon pegyloidulla interferoni alfa-2b:lla ja ribaviriinilla keskeyttäneitä potilaita ei otettu mukaan tähän tutkimukseen.

Toisessa tutkimuksessa aiempaan hoitoon vastaamattomia potilaita hoidettiin 48 viikkoa. Potilailla oli edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishak-pisteet 3–6) ja verihiutaleiden määrä hoidon alussa oli heillä niinkin alhainen kuin 50 000 solua/mm³. Hoidon 20 ensimmäisen viikon aikana havaittiin seuraavia hematologisia laboratorioarvojen poikkeamia: anemia (26 %:lla potilaista hemoglobiini < 10 g/dl), neutropenia (30 %:lla potilaista neutrofiilien kokonaismäärä (ANC) < 750 solua/mm³), ja trombosytopenia (13 %:lla potilaista verihiutaleiden määrä < 50 000 solua/mm³), (ks. kohta 4.4).

Koinfektio: krooninen hepatiitti C ja HIV

Kliininen häirtavaikutusprofiili HIV/HCV-koinfektioituneilla potilailla, jotka käyttivät Pegasysia joko yksinään tai yhdistettynä ribaviriiniin, oli samankaltainen kuin HCV-monoinfektioituneilla potilailla. Seuraavia häirtavaikutuksia on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla HIV/HCV-potilailla (≥ 1 %:lla mutta ≤ 2 %:lla potilaista): hyperlaktasidemia/maitohappoasidoosi, influenssa, keuhkokuume, tunne-elämän vaihtelut, apatia, tinnitus, kurkkukipu, huulitulehdus, hankittu lipodystrofia ja virtsan värjäytyminen. Pegasys-hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana huomattiin CD4+ -solujen absoluuttisen määrän vähenemistä. Prosentuaalisesti CD4+ -solujen määrä ei kuitenkaan vähentynyt. Annosta pienennettäessä tai hoitoa lopetettaessa CD4+ -solujen väheneminen korjautui. Hoidon aikana tai seurantavaiheessa Pegasysin käytöllä ei ollut havaittavaa negatiivista vaikutusta HIV:n viremian hallintaan. Rajalliset turvallisuustiedot ovat saatavissa koinfektioituneista potilaista, joiden CD4+ -solumäärä on < 200/mikrol (0,2 x 10⁹/l).

Taulukoitu luettelo häirtavaikutuksista

Taulukossa 9 on esitetty yhteenveto häirtavaikutuksista, joita raportoitiin Pegasys-monoterapiassa kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla aikuisilla potilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoiton aikana kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut häirtavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100–< 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000–< 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000–< 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000). Markkinoille tulon jälkeisissä spontaaniraporteissa yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Häirtavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häirtavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 9: Haittavaikutukset , joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa Pegasys-monoterapiassa CHB- tai CHC-potilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana CHC-potilailla

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot		Bronkiitti, ylähengitystieinfektio, suun kandidoosi, herpes simplex, sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot	Keuhkokuume, ihoinfektio	Endokardiitti, ulkokorvan tulehdus		Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			Kasvain maksassa			
Veri ja imukudos		Trombositopenia, anemia, lymfadenopatia		Pansytopenia	Aplastinen anemia	Punasoluplasia
Immuunijärjestelmä			Sarkoidoosi, kilpirauhas-tulehdus	Anafylaksia, punahukka (SLE), nivelreuma	Idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura	Maksan- tai munuais-siirännäisen hylkimisreaktio, Vogt-Koyanagi-Harada -oireyhtymä
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminta	Diabetes	Diabetekseen liittyvä ketoasidoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		Dehydraatio			
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus*, ahdistuneisuus, unettomuus*	Aggressio, mielialan vaihtelut, emotionaaliset häiriöt, hermostuneisuus, libidon heikkeneminen	Itsemurha-ajatukset, aistiharhat	Itsemurha, psykoottinen häiriö		Mania, kaksisuuntainen mielialahäiriö, ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta
Hermosto	Päänsärky, huimaus*, keskittymiskyvyn puute	Synkopee, migreeni, muistin huononeminen, heikkouden tunne, hypoestesia, hyperestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt, painajaisunet, uneliaisuus	Perifeerinen neuropatia	Kooma, kouristukset, kasvohalvaus		Ohimenevä aivo-verenkiertohäiriö

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Silmät		Näön hämärtyminen, silmäkipu, silmätulehdus, kserofthalmia	Verkkokalvon verenvuoto	Optinen neuropatia, papilledema, verkkokalvon verisuonistohäiriö, retinopatia, sarveiskalvon haavauma	Näönmenetykset	Seroosi verkkokalvon irtauma, näköhermotulehdus
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus, korvasärky	Heikentynyt kuulo			
Sydän		Takykardia, perifeerinen edeema, tykytykset		Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, angina, arytmia, eteisvärinä, perikardiitti, supraventrikulaarinen takykardia		
Verisuonisto		Punastuminen	Kohonnut verenpaine	Aivoverenvuoto, vaskuliitti		Perifeerinen iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, yskä	Rasitushengenahdistus, nenäverenvuoto, nasofaryngiitti, nenän sivuontelon tukkoisuus, nenän tukkoisuus, riniitti, kurkkukipu	Vinkuva hengitys	Interstitiaali-pneumoniitti, joka voi olla kuolemaan johtava, keuhkoembolia		Keuhkoverenpainetauti [§]
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*, pahoinvointi*, vatsakipu*	Oksentelu, dyspepsia, dysfagia, suuhaavaumat, ienverenvuoto, suutulehdus, kielitulehdus, ilmavaivat, suun kuivuus	Verenvuoto ruoansulatuskanavassa	Maha- tai pohjukais-suolihaava, pankreatiitti		Iskeeminen koliitti, kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi			Maksan toimintahäiriö	Maksan vajaatoiminta, sappitietulehdus, rasvamaksa		
Iho ja ihonalainen kudokset	Hiusten lähtö, dermatiitti, kutina, kuiva iho	Psoriasis, urtikaria, ekseema, ihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihosairaudet, valoherkkyysreaktiot, yöhikoilu			Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, erythema multiforme	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu, nivelkipu	Selkäsärky, niveltulehdus, lihasheikkous, luusärky, niskäsärky, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, lihaskrampit		Lihastulehdus		Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie				Munuaisten vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, jäykkyys*, kipu*, voimattomuus, uupumus, pistospaikan reaktiot*, ärtyneisyys*	Rintakipu, influenssan tapainen tauti, huonovointisuus, letargia, kuumat aallot, jano				
Tutkimukset		Painon lasku				
Vammat ja myrkytykset				Aineen yliannostus		

*Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$ – $< 1/10$) Pegasys-monoterapialla hoidetuilla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla

§Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkoverenpainetauti

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi).

Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Laboratorioarvot

Pegasys-hoitoon on liittynyt poikkeavia laboratorioarvoja: ALATin nousua, bilirubiinin nousua, elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypokalsemia, hypofosfatemia), hyperglykemiaa, hypoglykemiaa ja triglyseridien nousua (ks. kohta 4.4). Sekä Pegasys-monoterapian aikana että Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitossa enimmillään 2 %:lla potilaista raportoitiin ALAT-arvon kohoamista, joka johti annostuksen muuttamiseen tai lääkityksen lopettamiseen.

Pegasys-hoitoon liittyi hematologisten arvojen laskua (leukopenia, neutropenia, lymfopenia, trombositopenia ja hemoglobiini), joka yleensä parani annosta muuttamalla ja arvot kohosivat hoitoa edeltäneelle tasolle 4–8 viikossa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaista neutropeniaa (ANC: $0,749$ – $0,5 \times 10^9/l$) havaittiin 24 %:lla (216/887) potilaista ja vaikeaa neutropeniaa (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) 5 %:lla (41/887) potilaista, jotka saivat Pegasysin (180 mikrog) ja ribaviriinin (1000 tai 1200 mg) yhdistelmähoitoa 48 viikon ajan.

Anti-interferonivasta-aineet

1–5 %:lle Pegasysillä hoidetuista potilaista muodostui neutraloivia anti-interferonivasta-aineita. Kuten muillakin interferoneilla, neutraloivien anti-interferonivasta-aineiden esiintyvyys oli korkeampi kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Kummassakaan taudissa tämä ei kuitenkaan korreloinut teraputtisen vasteen puuttumisen kanssa.

Kilpirauhasen toiminta

Pegasys-hoitoon on kilpirauhasen toimintaa kuvaavissa laboratorioarvoissa liittynyt kliinisesti merkittäviä poikkeamia, joiden korjaaminen on vaatinut kliinisiä toimenpiteitä (ks. kohta 4.4). Poikkeamien esiintyvyys (4,9 %) Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on samaa luokkaa (tutkimus NV15801) kuin muillakin interferoneilla.

HIV/HCV-koinfektioituneiden potilaiden laboratorioarvot

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropenia, trombosytopenia ja anemia) esiintyi useammin HIV/HCV-potilailla, suurin osa tapauksista pystyttiin hallitsemaan muuttamalla annosta ja käyttämällä kasvutekijöitä. Hoito jouduttiin harvoin keskeyttämään enneaikaisesti. Pegasys-monoterapiaa saavilla potilailla raportoitiin ANC-tason laskua alle 500 solua/mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/l$) 13 %:lla potilaista, verihiutaleiden määrän laskua alle $50\,000 \text{ solua/mm}^3$ ($< 50 \times 10^9/l$) 10 %:lla potilaista ja anemiaa (hemoglobiini $< 10 \text{ g/dl}$ eli $< 100 \text{ g/l}$) 7 %:lla potilaista. Vastaavat luvut yhdistelmähoitoa saavien ryhmässä olivat 11 % (ANC), 8 % (verihiutaleet) ja 14 % (anemia).

Pediatriset potilaat

Krooninen hepatiitti B

Kliinisessä tutkimuksessa (YV25718), jossa 111 lapsipotilasta (3–17-vuotiaita) hoidettiin Pegasysillä 48 viikon ajan, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla aikuisilla potilailla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla lapsipotilailla todetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Iän suhteen normalisoidut (z-arvot) pituuden ja painon keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta tutkimuksen YV25718 hoitoviikkoon 48 olivat Pegasys-hoitoa saaneilla potilailla -0,07 (n = 108) ja -0,21 (n = 106) verrattuna hoitamattomien potilaiden muutoksiin -0,01 ja -0,08 (kummankin n = 47). Pegasys-hoidon viikolla 48 painon ja pituuskasvun persentiilien laskua > 15 persentiiliä normaaliväestön kasvukäyriin nähden havaittiin 6 %:lla potilaista (pituuskasvun hidastuminen) ja 11 %:lla potilaista (painokehityksen hidastuminen), kun vastaavat luvut hoitamattomassa ryhmässä olivat 2 % (pituuskasvun hidastuminen) ja 9 % (painokehityksen hidastuminen). Näiden potilasryhmien hoidonjälkeisiä pitkäaikaisia seurantatietoja ei ole saatavissa (ks. kohta 4.4).

Krooninen hepatiitti C

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 114 lapsipotilasta (5–17-vuotiaita) hoidettiin pelkästään Pegasysillä tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä (ks. kohta 5.1), annosmuutokset olivat tarpeen noin kolmanneksella potilaista, yleisimmin neutropenian ja anemian takia. Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen lapsipotilailla ja aikuisilla. Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset potilailla, joita hoidettiin Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä 48 viikon ajan, olivat influenssan kaltaiset oireet (91 %), päänsärky (64 %), ruoansulatuselimistön häiriöt (56 %) ja pistoskohdan reaktiot (45 %). Kaikki tästä hoitoryhmästä (n=55) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 10. Seitsemän potilasta, jotka saivat Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa 48 viikon ajan, keskeytti hoidon haittavaikutusten takia (masennus, poikkeava psykologinen arviointi, tilapäinen sokeus, verkkokalvon eksudaatit, hyperglykemia, tyyppin 1 diabetes ja anemia). Useimmat tutkimuksesta raportoidut haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin kahdella Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetulla potilaalla (hyperglykemia ja kolekystektomia).

Pediatriisilla potilailla on havaittu kasvun hidastumista (ks. kohta 4.4). Lapsipotilailla, jotka hoidettiin Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä, havaittiin 48 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen pituuskasvun ja painonnousun hidastumista verrattuna lähtötilanteeseen. Potilaiden iän mukaiset painon ja pituuskasvun persentiilit pienenevät normaaliväestöön verrattuna. Hoidon jälkeisen kahden vuoden seurantajakson lopussa painon ja pituuden kasvukäyrien persentiilit olivat suurimmalla osalla potilaista palanneet tasolle, joka vastasi normaaliväestön arvoja (lähtötason keskimääräinen painon persentiili oli 64 % ja kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen se oli 60 %, kun taas lähtötason keskimääräinen pituuskasvun persentiili oli 54 % ja kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen 56 %). Verrattaessa tutkimuspotilaiden ja normaaliväestön kasvukäyriä hoidon lopussa, todettiin 43 %:lla potilaista painon persentiilin keskimääräistä pienenemistä ≥ 15 persentiiliä, ja 25 %:lla (13 potilaalla 53 potilaasta) pituuden persentiilin keskimääräistä pienenemistä ≥ 15 persentiiliä. Kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen, kun paino- ja pituuskäyrät verrattiin lähtötilanteeseen, todettiin 16 %:lla (6 potilaalla 38 potilaasta) painon ≥ 15 persentiilin laskua ja 11 %:lla (4 potilaalla 38 potilaasta) pituuden ≥ 15 persentiilin laskua.

Alkuperäisessä tutkimuksessa sen päättymiseen saakka mukana olleista tutkittavista 55 % (21 tutkittavaa 38 tutkittavasta) hyväksyttiin pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen, joka jatkui enimmillään 6 vuotta hoidon jälkeen. Tutkimus osoitti, että kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen todettu pituuskasvun palautuminen normaaliksi oli säilynyt 6 vuoteen saakka hoidon jälkeen. Muutamalla tutkittavalla, joiden lähtötilanteen pituuskäyrä oli laskenut yli 15 persentiiliä kaksi vuotta hoidon jälkeen, pituuskasvu oli joko palautunut lähtötilanteeseen verrannolliseen pituuskasvun persentiiliin 6 vuotta hoidon jälkeen tai heillä oli tunnistettu jokin hoitoon liittymätön pituuskasvuun vaikuttava tekijä. Saatavissa olevan niukan tiedon perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä, että Pegasys-hoidosta johtuva pituuskasvun hidastuminen on aina palautuva.

Taulukko 10: Tutkimuksessa NV17424 raportoituja haittavaikutuksia HCV:llä infektoiduneilla pediatriisilla potilailla, jotka saivat Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot		Tarttuva mononukleoosi, streptokokin aiheuttama nielutulehdus, influenssa, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, kandidoosi, maha-suolitulehdus, hammaspaise, näärännäppy, virtsatieinfektio, nasofaryngiitti
Veri ja imukudos		Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia, tyypin 1 diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Masentuneisuus, ahdistuneisuus, aistiharhat, poikkeava käytös, aggressio, viha, tarkkaavaisuushäiriö / ylivilkkaushäiriö
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, häiriö huomiokyvyssä, migreeni
Silmät		Tilapäinen sokeus, verkkokalvon eksudaatit, näköhäiriöt, ärtyneet silmät, silmäkipu, kutinaa silmissä
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatusvaivat	Ylävatsakipu, stomatiitti, pahoinvointi, aftainen stomatiitti, suun vaivat
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina, alopesia	Kasvojen turvotus, lääkeihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luusto- ja lihaskipu	Selkäkipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria, inkontinenssi, virtsatieoireet
Sukupuolielimet ja rinnat		Emätinvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen tauti, injektioaikan reaktio, ärtyisyys, uupumus	Kuume, mustelma suoneen pistämisen seurauksena, kipu
Tutkimukset		Poikkeava psykologinen arviointi
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		Hampaanpoisto, kolekystektomia
Sosiaaliset olosuhteet		Oppimisongelmat

Laboratorioarvot

Hemoglobiinin, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrän lasku tai kohonnut ALAT-arvo voi edellyttää annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2). Useimmat kliinisessä tutkimuksessa raportoidut poikkeavat laboratorioarvot palautuivat lähtötasolle pian hoidon lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksia, jotka käsittävät interferoni-injektion kahtena peräkkäisenä päivänä (viikon välein tapahtuvan annostelun sijasta) tai päivittäin viikon ajan (1260 mikrog/viikko), on raportoitu. Kukaan näistä potilaista ei kokenut epätavallisia, vakavia tai hoitoa rajoittavia tapahtumia. Munuaissyövän hoidossa Pegasysiä on annettu viikoittaisia annoksia aina 540 mikrog:aan ja kroonisen myelooisen leukemian hoidossa aina 630 mikrog:aan asti. Annosta rajoittavat toksisuusoireet olivat samat kuin interferonihoidoilla yleensäkin eli uupumus, maksaentsyymien nousu, neutropenia ja trombosytopenia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03A B11

Vaikutusmekanismi

Pegyloitu interferoni alfa-2a (Pegasys) muodostuu konjugoimalla PEG-reagenssi (bisonometoksipolyetyleeniglykoli) interferoni alfa-2a:han. Pegasys vaikuttaa *in vitro* antiviraalisesti ja antiproliferatiivisesti, mikä on ominaista interferoni alfa-2a:lle.

Interferoni alfa-2a on konjugoitu bisonometoksipolyetyleeniglykoliin. Substituution aste: yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden. Keskimääräinen molekyylipaino on noin 60 000, josta proteiiniosa muodostaa noin 20 000.

Farmakodynaamiset vaikutukset

180 mikrog:n Pegasys-hoidolla HCV-RNA-taso laskee kahdessa vaiheessa hoitoon reagoivilla hepatiitti C -potilailla. Ensimmäinen laskuvaihe tapahtuu 24–36 tunnin kuluttua ensimmäisestä Pegasys-annoksesta, ja sitä seuraava toinen laskuvaihe jatkuu 4–16 viikkoa potilailla, joilla saavutetaan pysyvä vaste. Ribaviriinilla ei ole merkittävää vaikutusta viruskineetikkaan ensimmäisten 4–6 viikon aikana potilailla, joita hoidetaan ribaviriinin ja pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai ribaviriinin ja interferoni alfan yhdistelmällä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen hepatiitti B

Vasteen ennustettavuus

Yhdeksän kliinisen Pegasys-tutkimuksen (n=1423) potilastason meta-analyysi CHB HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla osoitti, että hoitoviikon 12 kohdalla todetut HBsAg- ja HBV DNA-pitoisuudet ennustavat tietyn genotyypin omaavilla potilailla lopullista hoitotulosta 24. viikolla hoidon jälkeen. Näiden biomarkkereiden toiminnalliset ominaisuudet esitetään taulukossa 11. Kaikkien toiminnallisten ominaisuuksien (negatiivinen ennustearvo [negative predictive value, NPV], herkkyys, spesifisyys) ja käytännön ominaisuuksien (yksinkertaisuus, helppous) optimoimiseksi ei voida tunnistaa mitään yksittäistä biomarkkeria, jolle on raja-arvo. Hoidon lopettamista varhaisvaiheessa pitää arvioida tiettyyn kliiniseen tilanteeseen nähden.

HBeAg-positiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin B tai C infektiota ja joiden HBsAg on > 20 000 IU/ml tai HBV DNA on > 8 log₁₀ IU/ml 12. viikolla hoidon aloittamisen jälkeen, HBeAg-serokonversion ja HBV-DNA-pitoisuuden < 2 000 IU/ml saavuttaminen 24. viikolla hoidon jälkeen on epätodennäköisempää (NPV > 90 %). HBV-genotyyppien A ja D potilasjoukon koko ei ollut riittävä analysoitavaksi.

HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin D infektiota ja joiden HBsAg on > 20 000 IU/ml tai HBV DNA on > 6,5 log₁₀ IU/ml 12. viikolla hoidon aloittamisen jälkeen, HBV-DNA-pitoisuuden < 2 000 IU/ml saavuttamisen ja ALAT-arvon normalisoitumisen todennäköisyys 24. viikolla hoidon jälkeen on epätodennäköisempää. HBV-genotyypin A potilasjoukon koko ei ollut riittävä analysoitavaksi. HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin B tai C infektiota, ei voitu tunnistaa biomarkkeria, jolla olisi tyydyttävä suorituskyky.

Muita julkaistuja Pegasys-hoidon lopullista hoitotulosta hoidon aikana ennustavia biomarkkereita voidaan harkita.

Taulukko 11: Yksittäisten biomarkkerien toiminta hoitoviikolla 12 CHB HBeAg -positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla genotyypin mukaan

Genotyyppi	Raja-arvo (IU/ml)	NPV	Herkkyys	Spesifisyys
HBeAg-positiivinen^(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-negatiivinen^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatiivinen ennustearvo (negative predictive value). Herkkyys = prosenttiosuus kaikista hoitoon vastanneista potilaista, jotka eivät täyttäneet keskeytysääntöä; Spesifisyys = prosenttiosuus kaikista hoitoon vastaamattomista potilaista, jotka täyttivät keskeytysäännön

(a) HBeAg-positiivisten potilaiden hoitovasteeksi määriteltiin HBeAg-serokonversio (määriteltiin HBeAg:n häviämiseksi ja HBe-vasta-aineiden esiintymiseksi) + HBV DNA < 2 000 IU/ml 6 kuukautta hoidon jälkeen. HBeAg-negatiivisten potilaiden hoitovasteeksi määriteltiin HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalisoitunut ALAT-arvo 6 kuukautta hoidon jälkeen.

Kaikkiin klinisiin tutkimuksiin otettiin mukaan kroonista hepatiitti B:tä sairastavia potilaita, joilla oli aktiivinen virusreplikaatio (HBV DNA -menetelmällä mitattuna), kohonnut ALAT-arvo ja kroonista hepatiittia osoittava maksabiopsia. Tutkimukseen WV16240 otettiin mukaan potilaita, jotka olivat HBeAg-positiivisia, kun taas tutkimukseen WV16241 otetut potilaat olivat HBeAg-negatiivisia ja anti-HBe-positiivisia. Molempien tutkimusten hoitajakso kesti 48 viikkoa ja seurantajakso (ilman lääkitystä) 24 viikkoa. Molemmissa tutkimuksissa verrattiin seuraavia hoitoja: Pegasys + plasebo, Pegasys + lamivudiini tai pelkkä lamivudiini. Näihin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut HBV/HIV-koinfektioituneita potilaita.

Taulukossa 12 esitetään näiden kahden tutkimuksen tulokset (seurantajakson jälkeen mitattu vaste). Tutkimuksessa WV16240 ensisijaiset tehon päämuuttujat (endpoints) olivat HBeAg-serokonversio ja HBV-DNA alle 10⁵ kopiota/ml. Tutkimuksessa WV16241 ensisijaiset tehon päämuuttujat olivat ALAT-arvon normalisoituminen ja HBV-DNA alle 2 x 10⁴ kopiota/ml. HBV DNA mitattiin COBAS AMPLICOR -laitteen HBV-testillä (detektoraja 200 kopiota/ml).

Kaikkiaan 21 %:lla potilaista (283/1351) oli pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi ja 6 %:lla (85/1351) oli kirroosi. Näiden potilaiden vasteessa ei havaittu eroa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut pitkälle edennyttä fibroosia tai kirroosia.

Taulukko 12: Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden serologinen, virologinen ja biokemiallinen vaste

Vaste- muuttuja	HBeAg-positiivinen Tutkimus WV16240			HBeAg-negatiivinen/anti-HBe- positiivinen Tutkimus WV16241		
	Pegasys 180 mikrog + plasebo (n = 271)	Pegasys 180 mikrog + lamivudiini 100 mg (n = 271)	lamivudiini 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 mikrog + plasebo (n = 177)	Pegasys 180 mikrog + lamivudiini 100 mg (n = 179)	lamivudiini 100 mg (n = 181)
HBeAg- serokonversio	32 % #	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA- vaste *	32 % #	34 %	22 %	43 % #	44 %	29 %
ALAT-arvon normalisoitu- minen	41 % #	39 %	28 %	59 % #	60 %	44 %
HBsAg- serokonversio	3 % #	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* HBeAg-positiivisilla potilailla: HBV-DNA < 10⁵ kopiota/ml

HBeAg-negatiivisilla/anti-HBe-positiivisilla potilailla: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopiota/ml

p-arvo (vs. lamivudiini) ≤ 0,01 (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel-testi)

Histologinen vaste oli samankaltainen molempien tutkimusten kolmessa hoitohaarassa. Histologinen paraneminen oli kuitenkin todennäköisempää niillä potilailla, jotka osoittivat pysyvän vasteen 24 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Kaikkia potilaita, jotka olivat mukana faasi III -tutkimuksissa loppuun asti, pyydettiin osallistumaan pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen (WV16866). Tutkimuksen WV16240 potilaista, jotka saivat pelkästään Pegasysia ja osallistuivat seurantatutkimukseen, 48 %:lla (73/153) todettiin pysyvä HBeAg-serokonversio 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimuksen WV16241 pelkästään Pegasysia saavista potilaista 42 %:lla (41/97) todettiin HBV-DNA-vaste ja 59 %:lla (58/99) ALAT-arvon normalisoituminen 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Krooninen hepatiitti C

Vasteen ennustettavuus

Ks. kohta 4.2, taulukko 2.

Annosvaste monoterapiassa

Verrattuna 90 mikrog:n annokseen 180 mikrog:n annoksella saavutettiin huomattavasti parempi pysyvä virologinen vaste maksakirroosipotilailla. Toisaalta tulokset 135 mikrog:n ja 180 mikrog:n annoksilla olivat hyvin samanlaiset potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia.

Varmistavat kliiniset tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla

Kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin otettiin mukaan kroonista hepatiitti C:tä sairastavia potilaita, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu interferoneilla. Potilaiden sairaus oli varmistettu, ts. seerumissa oli osoitettavissa oleva pitoisuus HCV-RNA:ta, ALAT-arvo oli koholla (paitsi tutkimuksessa NR16071) ja maksasta otettu koepala oli tyypillinen krooniselle hepatiitille. Tutkimukseen NV15495 otettiin erityisesti mukaan potilaita, joilla oli histologisesti todettu maksakirroosi (noin 80 %) tai joille oli kehitymässä maksakirroosi (noin 20 %). Vain HIV/HCV-koinfektoituneita potilaita otettiin mukaan tutkimukseen NR15961 (ks. taulukko 21). Näillä potilailla oli stabiili HIV-infektio, ja heidän keskimääräinen CD4 T -solumääränsä oli noin 500 solua/mikrol.

HCV-monoinfektoituneet ja HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat, hoitokaaviot, hoidon kesto ja tutkimuksessa saadut tulokset, ks. taulukot 13, 14, 15 ja 21. Virologinen vaste määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle COBAS AMPLICOR -laitteen HCV-testin (versio 2.0) detektiorajan (detektioraja 100 kopiota/ml vastaten 50:tä kansainvälistä yksikköä (IU)/ml). Pysyvän vasteen määritelmä: yksi negatiivinen näyte noin kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 13: CHC-potilaiden virologinen vaste

	Pegasys-monoterapia				Pegasys-kombinaatioterapia		
	Ei-kirroottinen ja kirroottinen		Kirroottinen		Ei-kirroottinen ja kirroottinen		
	Tutkimus NV15496 + NV15497 + NV15801		Tutkimus NV15495		Tutkimus NV15942	Tutkimus NV15801	
	Pegasys 180 mikrog	Interferoni alfa-2a 6 milj. IU/3 milj. IU + 3 milj. IU	Pegasys 180 mikrog	Interferoni alfa-2a 3 milj. IU	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg	Interferoni alfa-2b 3 milj. IU + ribaviriini 1000/1200 mg
	(n = 701) 48 viikkoa	(n = 478) 48 viikkoa	(n = 87) 48 viikkoa	(n = 88) 48 viikkoa	(n = 436) 48 viikkoa	(n = 453) 48 viikkoa	(n = 444) 48 viikkoa
Vaste hoidon lopussa	55 – 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Pysyvä kokonaisvaste	28 – 39 %	11 – 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 %:n luottamusväli erolle: 11-33 %, p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,001

** 95 %:n luottamusväli erolle: 3-16 %, p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,003

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidettujen HCV-monoinfektiioon sairastuneiden potilaiden virologiset vasteet genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan sekä genotyypin, hoitoa edeltävän viruskuorman ja viikolla neljä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuina on esitetty taulukossa 14 ja taulukossa 15. Tutkimuksen NV15942 tulokset ovat pohjana genotyyppiin, lähtötason viruskuormaan ja viikolla neljä todettuun virologiseen vasteeseen perustuvien hoitosuosituksen antamiselle (ks. taulukot 1, 14 ja 15).

Hoitovaihtoehtojen väliset erot eivät yleensä riipu siitä, oliko potilaalla maksakirroosi ennen hoidon aloittamista; tämän vuoksi hoitosuositukset genotyyppi 1:ssä, 2:ssa tai 3:ssa eivät riipu tästä lähtötilanteen tekijästä.

Taulukko 14: CHC-potilaiden pysyvä virologinen vaste genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan jaoteltuina Pegasyisin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

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

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 48 viikkoa vs. Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg, 48 viikkoa: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 1,52 (1,07- 2,17), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,020

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 48 viikkoa vs. Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 24 viikkoa: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 2,12 (1,30-3,46), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,002

Tutkimuksissa NV15942 ja ML17131 tarkasteltiin mahdollisuutta harkita genotyyppien 1 ja 4 hoidon lyhentämistä 24 viikkoon pysyvän nopean virologisen vasteen perusteella niillä potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikolla neljä (ks. taulukko 15).

Taulukko 15: CHC-potilaiden (genotyyppi 1 tai 4) pysyvä virologinen vaste viikolla neljä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuna Pegasyisin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

	Tutkimus NV15942		Tutkimus ML17131
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa
Genotyyppi 1, RVR (nopea virologinen vaste)	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Alhainen viruskuorma	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Korkea viruskuorma	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyyppi 1, non RVR (ilman nopeaa virologista vastetta)	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Alhainen viruskuorma	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Korkea viruskuorma	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyyppi 4, RVR (nopea virologinen vaste)	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyyppi 4, non-RVR (ilman nopeaa virologista vastetta)	(3/6)	(4/6)	-

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikoilla 4 ja 24.

Rajalliset tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentämiseen 24 viikkoon saattaa liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski (ks. taulukko 16).

Taulukko 16: Virologisen vasteen relapsi hoidon päättyessä potilailla, joilla oli nopea virologinen vaste

	Tutkimus NV15942		Tutkimus NV15801
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa
Genotyyppi 1, RVR (nopea virologinen vaste)	6.7 % (2/30)	4.3 % (2/47)	0 % (0/24)
Alhainen viruskuorma	3.8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Korkea viruskuorma	2.5 % (1/4)	9.1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyyppi 4, RVR (nopea virologinen vaste)	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Tutkimuksessa NV17317 tarkasteltiin mahdollisuutta lyhentää hoito 16 viikkoon pysyvän virologisen vasteen perusteella niillä genotyyppien 2 tai 3 potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikkoon 4 mennessä (ks. taulukko 17).

Tutkimuksessa NV17317, johon osallistui genotyypillä 2 tai 3 infektoituneita potilaita, kaikki potilaat satunnaistettiin saamaan hoitoa joko 16 viikkoa tai 24 viikkoa annostuksella Pegasys 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti ja ribaviriini 800 mg vuorokaudessa. 16 viikon kokonaihoito johti matalampaan pysyvään virologiseen vasteeseen (65 %) kuin 24 viikon hoito (76 %) ($p < 0,0001$).

16 ja 24 hoitoviikon aikana saavutettu pysyvä virologinen vaste tarkasteltiin retrospektiivisessä analyysissä, joka tehtiin potilaille, jotka olivat HCV-RNA-negatiivisia viikkoon 4 mennessä ja joiden viruskuorma hoidon alussa oli alhainen (ks. taulukko 17).

Taulukko 17: CHC-potilaiden (genotyyppi 2 tai 3) pysyvä virologinen vaste kokonaisuudessaan ja viikkoon 4 mennessä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuna Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

Tutkimus NV17317				
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 16 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 24 viikkoa	Hoidon ero [95% CI]	p-arvo
Genotyyppi 2 tai 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyyppi 2 tai 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Alhainen viruskuorma	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %]	$p = 0,11$
Korkea viruskuorma	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	$p = 0,002$

Alhainen viruskuorma = $\leq 800\ 000$ IU/ml, korkea viruskuorma = $> 800\ 000$ IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikolla 4

Tämän hetken tiedon mukaan ei ole varmuutta, johtaako korkeampi ribaviriiniannos (esim. painon mukaan 1000/1200 mg vuorokaudessa) parempaan virologiseen vasteeseen kuin 800 mg:n vuorokausiannos, silloin kun hoidon kesto on lyhennetty 16 viikkoon.

Tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentämiseen 16 viikkoon liittyy suurempi taudin uusiutumisen riski (ks. taulukko 18).

Taulukko 18: Virologisen vasteen relapsi hoidon päättyessä genotyypin 2 tai 3-potilailla, joilla oli nopea virologinen vaste

	Tutkimus NV17317		Hoidon ero [95% CI]	p-arvo
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 16 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 24 viikkoa		
Genotyyppi 2 tai 3	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	p < 0,0001
RVR	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	p = 0,04
Alhainen viruskuorma	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	p = 0,0002
Korkea viruskuorma				

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikolla 4

Pegasysin parempi teho verrattuna interferoni alfa-2a:han osoitettiin myös histologisen vasteen muodossa (mukaan lukien maksakirroosipotilaat ja/tai HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat).

Krooninen hepatiitti C aiempaan hoitoon vastaamattomilla aikuispotilailla

Tutkimukseen MV17150 osallistui aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomia potilaita, jotka satunnaistettiin saamaan neljää erilaista hoitoa:

- Pegasys induktiohoitona 360 mikrog/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 mikrog/viikko 60 viikon ajan
- Pegasys induktiohoitona 360 mikrog/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 mikrog/viikko 36 viikon ajan
- Pegasys 180 mikrog/viikko 72 viikon ajan
- Pegasys 180 mikrog/viikko 48 viikon ajan

Kaikki potilaat saivat ribaviriinia (1000 tai 1200 mg/vrk) yhdistettynä Pegasysiin. Kaikissa hoitoharoissa oli 24 viikkoa kestävä seurantajakso, jonka aikana hoitoa ei annettu.

Hoidon kestoa ja induktioannoksen käyttöä evaluoivat analyysit (moninkertainen regressio- ja yhdistetty ryhmäanalyysi) osoittivat selvästi, että tärkein tekijä pysyvän virologisen vasteen saavuttamisessa on 72 viikkoa kestävä hoito. Erot pysyvässä virologisessa esitetään taulukossa 19. Luvut perustuvat hoidon kesto, demografiaan ja aiemman hoidon parhaimpiin vasteisiin.

Taulukko 19: Aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomien potilaiden viikolla 12 todettu virologinen vaste (VR) ja pysyvä virologinen vaste (SVR) Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen.

Tutkimus MV17150			
	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 72 tai 48 viikkoa (N = 942) Potilaat, joilla VR todettu viikolla 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 72 viikkoa (N = 473) SVR potilailla, joilla VR todettu viikolla 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa (N = 469) SVR potilailla, joilla VR todettu viikolla 12^b (N = 57)
Kokonaisvaste	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Alhainen viruskuorma	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Korkea viruskuorma	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyyppi 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Alhainen viruskuorma	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Korkea viruskuorma	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyyppi 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Alhainen viruskuorma	(2/5)	—	(1/2)
Korkea viruskuorma	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Kirroosistatus			
Kirroosi	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ei kirroosia	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Aiemman hoidon paras vaste			
≥2log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasoissa	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasoissa	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Aiempi paras vaste puuttuu	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml, alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml

a Virologisen vasteen viikolla 12 saavuttaneina pidettiin niitä potilaita, jotka saavuttivat virologisen suppression viikolla 12 (HCV-RNA-tasot alle mittausrajan, < 50 IU/ml). Analyysistä jätettiin pois ne potilaat, joilla ei ollut HCV-RNA-tuloksia viikolla 12.

b Hoitoon vastaamattomina pidettiin niitä potilaita, jotka saavuttivat virologisen suppression viikolla 12, mutta joilta puuttui HCV-RNA-tuloksia seurantajakson päätyttyä.

HALT-C-tutkimukseen osallistui kroonista hepatiitti C:tä sairastavia potilaita, joilla oli edennyt fibroosi tai kirroosi ja jotka eivät olleet vastanneet aiempaan hoitoon interferoni alfana (pegyloidun tai pegyloimattoman) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä interferoni alfalla. Potilaita hoidettiin Pegasysillä (180 mikrog/viikko) ja ribaviriinilla (1000 tai 1200 mg/vrk). Potilaat, joiden HCV-RNA-tasot olivat alle mittausrajan 20 viikon hoidon jälkeen, jatkoivat Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa yhteensä 48 viikon ajan. Hoidon jälkeen heitä seurattiin vielä 24 viikon ajan. Pysyvän virologisen vasteen ennustettavuus vaihteli aikaisemman hoidon mukaan, ks. taulukko 20.

Taulukko 20: Aiempaan hoitoon vastaamattomien HALT-C-tutkimuspotilaiden pysyvä virologinen vaste aiemman hoidon mukaan jaoteltuna

	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini
Aiempi hoito	1000/1200 mg 48 viikkoa
Interferoni	27 % (70/255)
Pegyloitu interferoni	34 % (13/38)
Interferoni + ribaviriini	13 % (90/692)
Pegyloitu interferoni + ribaviriini	11 % (7/61)

HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat

Taulukossa 21 on esitetty Pegasys-monoterapialla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidettujen HIV/HCV-koinfektoituneiden potilaiden virologiset vasteet genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan jaoteltuina.

Taulukko 21: HIV/HCV-koinfektoituneiden potilaiden pysyvä virologinen vaste genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan jaoteltuina Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

Tutkimus NR15961			
	Interferoni alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + plasebo 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 48 viikkoa
Kaikki potilaat	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyyppi 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Alhainen viruskuorma	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Korkea viruskuorma	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyyppi 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Alhainen viruskuorma	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Korkea viruskuorma	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg vs. interferoni-alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 5,40 (3,42–8,54), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0001

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg vs. Pegasys 180 mikrog: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 2,89 (1,93–4,32), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0001

* Interferoni alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg vs. Pegasys 180 mikrog: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 0,53 (0,33–0,85), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0084

Hoitoannoksia vertailtiin myöhemmässä tutkimuksessa (NV18209), jossa HCV:n genotyyppi 1:llä ja HIV:llä koinfektoituneille potilaille annettiin Pegasysia 180 mikrogrammaa viikossa 48 viikon ajan yhdessä ribaviriinin kanssa vuorokausiannoksilla 800 mg tai 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg). Tutkimuksessa ei laskettu tehon tilastollista voimaa. Turvallisuusprofiilit molemmissa ribaviriiniryhmissä olivat yhdenmukaisia Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon yhteydessä havaitun haittavaikutusprofiilin kanssa eivätkä antaneet viitteitä merkityksellisistä eroista. Poikkeavaa oli anemian hieman lisääntynyt esiintyvyys ribaviriinin korkeampaa annosta saavien ryhmässä.

HCV-potilaat, joilla on normaali ALAT-arvo

Tutkimukseen NR16071 otettiin HCV-potilaita, joilla oli normaali ALAT-arvo, ja heidät randomisoitiin kolmeen ryhmään. Kahdessa haarassa potilaat saivat Pegasysia 180 mikrog viikossa + ribaviriinia 800 mg vrk:ssa joko 24 tai 48 viikon ajan, jonka jälkeen seurasi 24 viikon seurantajakso ilman lääkitystä. Tutkimuksen kolmannessa haarassa potilaita seurattiin 72 viikkoa ilman hoitoa.

Hoitohaaroista raportoitiin samanlainen pysyvä virologinen vaste kuin tutkimuksen NV15942 hoitohaaroista.

Pediatriiset potilaat

Krooninen hepatiitti B

Tutkimus YV25718 tehtiin aiemmin hoitamattomilla 3–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (51 % < 12-vuotiaita), jotka sairastivat HBeAg-positiivista kroonista hepatiitti B:tä ja joiden ALAT-arvo oli > viitealueen yläraja, mutta < 10 x viitealueen yläraja kahdessa \geq 14 vuorokauden välein otetussa verinäytteessä 6 kuukauden aikana ennen ensimmäistä tutkimuslääkeannosta. Kirroosia sairastavia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Yhteensä 151 potilasta, joilla ei ollut pitkälle edennyttä fibroosia, satunnaistettiin suhteessa 2:1 Pegasys-hoittoon (ryhmä A, n=101) tai hoitamattomien verrokkien ryhmään (ryhmä B, n=50). Potilaille, joilla oli pitkälle edennyt fibroosi, osoitettiin Pegasys-hoito (ryhmä C, n=10). Ryhmien A ja C (n=111) potilaat saivat 48 viikon ajan Pegasys-hoitoa kerran viikossa kehon pinta-alan (BSA) mukaisesti, kun taas ryhmän B potilaita seurattiin 48 viikon ajan (pääasiallinen havainnointijakso). Ryhmän B potilailla oli mahdollisuus siirtyä Pegasys-hoittoon pääasiallisen havainnointijakson viikon 48 jälkeen. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikon ajan hoidon jälkeen (ryhmät A ja C) tai pääasiallisen havainnointijakson jälkeen (ryhmä B). Ryhmien A, B ja C potilaat siirtyivät viikon 24 seurantakäynnin jälkeen pitkäkestoiseen seurantajaksoon (5 vuotta hoidon päättymisen jälkeen). Ryhmien A ja B vasteluvut 24 viikon seurannan päättyessä esitetään taulukossa 22. Ryhmässä C hoitovaste Pegasys-hoittoon oli yhdenmukainen ryhmässä A havaitun hoitovasteen kanssa. Tehoa ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla, joiden HBV-genotyyppi oli muu kuin genotyyppi A–D.

Taulukko 22: Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien lapsipotilaiden serologiset, virologiset ja biokemialliset vasteet

	Ryhmä A (Pegasys-hoito) (N = 101)	Ryhmä B** Hoitamaton (N = 50)	Riskisuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
HBeAg-serokonversio	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
ALAT-arvon normalisoituminen	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9–24,1)	< 0,0001 ²
HBsAg-serokonversio	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
HBsAg:n häviäminen	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Päätetapahtuman HBV DNA < 10⁵ kopiota/ml vastaavasti. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopiota/ml) / 5,26

** Potilaat, jotka siirtyivät Pegasys-hoittoon pääasiallisen havainnointijakson jälkeen ja ennen 24 viikon seuranta, laskettiin hoitoon vastaamattomiksi potilaiksi.

¹ Genotyyppillä (A vs. muu kuin A) ja lähtötilanteen ALAT-pitoisuudella (< 5 x viitealueen yläraja ja \geq 5 x viitealueen yläraja) stratifioitu Cochran–Mantel–Haenszelin testi

² Fisherin tarkka testi

HBeAg-serokonversioon vasteluku oli pienempi potilailla, joiden HBV-genotyyppi oli D, samoin kuin potilailla, joiden ALAT-pitoisuus ei ollut suurentunut tai oli suurentunut vain minimaalisesti lähtötilanteesta (ks. taulukko 23).

Taulukko 23: HBeAg-serokonversio (%) HBV-genotyypeittäin ja lähtötilanteen ALAT-pitoisuuden mukaan

	Ryhmä A (Pegasys-hoito) (N = 101)	Ryhmä B** Hoitamaton (N = 50)	Riskisuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)
HBV-genotyyppi A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04, 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1, 101,2)
Muu	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALAT < 1 x viitealueen yläraja	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>= 1 x viitealueen yläraja – <1,5 x viitealueen yläraja	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>= 1,5 x viitealueen yläraja – < 2 x viitealueen yläraja	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>= 2 x viitealueen yläraja – < 5 x viitealueen yläraja	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1, 383,0)
>= 5 x viitealueen yläraja – < 10 x viitealueen yläraja	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06, 20,7)
>= 10 x viitealueen yläraja	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Jos potilaan genotyyppi oli D, suuremmalla osalla lähtötilanteen ALAT-pitoisuus oli < 1,5 x ULN (13/31) verrattuna muihin genotyyppiryhmiin (16/70).

** Potilaat, jotka siirtyivät Pegasys-hoitoon pääasiallisen havainnointijakson jälkeen ja ennen seurantaviikkoa 24, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta.

Rajalliseen tutkimustietoon perustuvat analyysit osoittavat, että ne pediatriiset potilaat, joiden HBV-DNA-pitoisuudet hoitoviikolla 12 oli laskenut enemmän, saavuttivat todennäköisemmin HBeAg-serokonversion seurantavaiheen viikolla 24 (taulukko 24).

Taulukko 24: HBeAg-serokonversion vasteluku (%) määriteltynä HBV-DNA:n laskun mukaan lähtötilanteesta viikkoon 12 Pegasysilla hoidetuilla lapsipotilailla

	HBeAg serokonversion vasteluku	HBV-DNA (IU/mL) lasku lähtötilanteesta viikkoon 12		
		<1 log ₁₀ lasku	1 - <2 log ₁₀ lasku	≥2 log ₁₀ lasku
Kaikki genotyypit (N=101)				
Vasteen saanut	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Genotyyppi-A (N=9)				
Vasteen saanut	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Genotyyppi-B (N=21)				
Vasteen saanut	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Genotyyppi-C (N=34)				
Vasteen saanut	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Genotyyppi-D (N=31)				
Vasteen saanut	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Krooninen hepatiitti C

Tutkijalähtöisessä CHIPS-tutkimuksessa (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa lasta ja nuorta (6–18-vuotiaita) hoidettiin Pegasysillä (100 mikrog/m² kerran viikossa ihon alle) ja ribaviriinilla (15 mg/kg/vrk). Hoito kesti 24 viikkoa (genotyypit 2 ja 3) tai 48 viikkoa (kaikki muut genotyypit). Tutkimuksesta saadut alustavat ja rajalliset turvallisuustiedot eivät poikenneet selvästi verrattuna kroonista hepatiitti C:tä sairastavien aikuispotilaiden yleiseen turvallisuusprofiiliin. Potentiaalista vaikutusta pituuskasvuun ei raportoitu, mitä pidetään tärkeänä havaintona. Yhdistelmän teho oli vastaava kuin aikuisilla.

Tutkimukseen NV17424 (PEDS-C) osallistui 5–17-vuotiaita (55 % < 12-vuotiaita) aiemmin hoitamattomia lapsipotilaita, joilla oli kompensoitunut krooninen C-hepatiitti ja mitattavissa oleva HCV RNA-taso. Heitä hoidettiin 48 viikon ajan Pegasysillä (180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA) /1,73 m² kerran viikossa) ja ribaviriinilla (15 mg/kg/vrk) tai ilman ribaviriinia. Hoidon päättymisen jälkeen kaikki potilaat siirrettiin 24 viikkoa kestäneeseen seurantavaiheeseen. Yhteensä 55 potilasta satunnaistettiin saamaan Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, näistä potilaista 51 % oli naisia, 82 % valkoihaisia ja 82 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio. Tutkimuksen tehotulokset tässä potilasryhmässä esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25: Pysyvä virologinen vaste: tutkimus NV17424

	Pegasys 180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA)/1,73 m ² + ribaviriini 15 mg/kg (N=55)*
Kaikki HCV-genotyypit**	29 (53 %)
HCV-genotyyppi 1	21/45 (47 %)
HCV-genotyypit 2 ja 3	8/10 (80 %)

*Tulokset viittaavat alle detektorirajan oleviin HCV-RNA-tasoihin, kun HCV-RNA < 50 IU/ml, mitattuna AMPLICOR HCV-laitteella (versio 2) 24 viikkoa hoidon päättymisestä

**Suunniteltu hoidon kesto oli 48 viikkoa genotyypistä riippumatta

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Yhden ihonalaisen 180 mikrog:n Pegasys-injektion jälkeen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden seerumissa oli mitattavissa olevat peginterferoni alfa-2a -pitoisuudet 3–6 tunnin kuluessa. 24 tunnin kuluessa pitoisuus seerumissa oli saavuttanut noin 80 % maksimistaan. Pegasys imeytyy hidastetusti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 72–96 tunnin kuluessa annoksesta. Pegasysin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 84 % ollen sama kuin interferoni alfa-2a:lla.

Jakautuminen

Peginterferoni alfa-2a:ta on eniten verenkierrassa ja solunulkoisessa nesteessä, mitä kuvastaa 6–14 litran jakautumistilavuus (V_d) tasannevaiheessa laskimonsisäisen annon jälkeen ihmisillä. Rotilla tehtyjen massatasapaino- ja kudusjakautumistutkimusten sekä koko kehon autoradioluminografian perusteella peginterferoni alfa-2a jakautuu maksaan, munuaisiin ja luuytimeen sen lisäksi, että sitä on suurina pitoisuuksina veressä.

Biotransformaatio

Pegasysin metabolia ei ole täysin selvillä; kuitenkin rotilla radioleimatulla aineella tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että munuaiset olisivat pääasiallinen ainetta elimistöstä poistava elin.

Eliminaatio

Ihmisillä peginterferoni alfa-2a:n systeeminen puhdistuma on noin 100 kertaa pienempi kuin luonnollisen interferoni alfa-2a:n. Laskimonsisäisen annon jälkeen peginterferoni alfa-2a:n eliminaation puoliintumisaika terveillä vapaaehtoisilla on noin 60–80 tuntia verrattuna tavallisen interferonin 3–4 tuntiin. Eliminaation puoliintumisaika ihonalaisen injektioannon jälkeen on pidempi potilailla, keskimäärin 160 tuntia (84–353 tuntia). Eliminaation puoliintumisaika ei ehkä ainoastaan kuvaa aineen eliminaatiovaihetta vaan saattaa myös kuvastaa Pegasysin viivästynyttä imeytymistä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosriippuvaista Pegasys-altistuksen kasvua on havaittavissa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla kerran viikossa tapahtuvan annostelun jälkeen.

Kun kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastaville potilaille annetaan peginterferoni alfa-2a:ta kerran viikossa, pitoisuudet seerumissa ovat 6–8 viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen kasvaneet 2–3-kertaisiksi verrattuna pitoisuuksiin, joita aikaansaadaan yksittäisillä injektioilla. Kun Pegasysia annetaan kerran viikossa, kertymistä ei tapahdu enää kahdeksan viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen. 48 viikon hoidon jälkeen huippupitoisuuden ja ylläpitotasanteen suhde on noin 1,5–2. Peginterferoni alfa-2a:n pitoisuus seerumissa säilyi kokonaisen viikon (168 tuntia).

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin 50 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa potilasta, joilla oli joko keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tai hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (end stage renal disease, ESRD). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Pegasysia annoksella 180 mikrog kerran viikossa, peginterferoni alfa-2a -altistus oli samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Pegasysia annoksella 180 mikrog kerran viikossa, peginterferoni alfa-2a -altistus oli 60 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, ja siksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienennettyä Pegasys-annosta (135 mikrog kerran viikossa). Pegasys-annos 135 mikrog kerran viikossa johti 13:lla hemodialyysia vaativalla ESRD-potilaalla 34 % pienempään peginterferoni alfa-2a -altistukseen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Kuitenkin useat riippumattomat tutkimukset ovat osoittaneet, että 135 mikrog:n annos on turvallinen, tehokas ja hyvin siedetty ESRD-potilaille (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Pegasysin farmakokinetiikka ihonalaisen kertainjektion jälkeen oli samantapainen terveillä naisilla ja miehillä.

Pediatriset potilaat

Pegasys-valmisteiden farmakokinetiikkaa on tutkittu populaatiofarmakokinetiikan avulla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla (YV25718) sekä kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla (NR16141). Pegasys-valmisteiden laskennallinen puhdistuma ja laskennallinen jakautumistilavuus olivat kummassakin tutkimuksessa lineaarisesti suhteessa ruumiin kokoon eli joko kehon pinta-alaan (NR16141) tai ruumiinpainoon (YV25718).

Yhteensä 31 tutkimuksessa YV25718 mukana ollutta kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa 3–17-vuotiasta pediatriasta potilasta osallistui farmakokineettiseen osatutkimukseen ja sai Pegasys-hoitoa kehon pinta-alan mukaisina annostuksina. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella keskimääräinen altistus (AUC) oli antovälin aikana kussakin kehon pinta-alan (BSA) mukaisessa ryhmässä verrannollinen 180 mikrogramman annoksia saaneiden aikuisten keskimääräisen altistuksen kanssa.

14 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa lasta, iältään 2–8-vuotiaita, sai tutkimuksessa NR16141 Pegasysin monoterapiaa annoksella 180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA) /1,73 m². Tämän tutkimuksen farmakokineettinen malli osoittaa, että kehon pinta-ala vaikuttaa lineaarisesti lääkkeen puhdistumaan kaikissa tutkituissa ikäryhmissä. Mitä pienempi lapsen kehon pinta-ala on, sen pienempi lääkkeen puhdistuma, ja sitä suurempi lääkkeen altistus. Keskimääräinen altistus (AUC) annosten välillä ennakoitiin 25–70 % suuremmaksi kuin 180 mikrog kiinteää annosta saavilla aikuisilla.

Iäkkäät

Yhden ihonalaisen 180 mikrog:n kertainjektion jälkeen Pegasysin imeytyminen oli hitaampaa yli 62-vuotiailla koehenkilöillä, mutta vastasi muuten imeytymistä nuoremmilla koehenkilöillä (t_{max} yli 62-vuotiailla 115 tuntia vs. 82 tuntia nuoremmilla henkilöillä). AUC oli hieman suurempi (1663 vs. 1295 ng·h/ml), mutta huippupitoisuudet (9,1 vs. 10,3 ng/ml) olivat samanlaiset yli 62-vuotiailla kuin nuoremmillakin. Altistuksen, farmakodynaamisen vasteen ja siedettävyyden perusteella Pegasysin annosta ei tarvitse pienentää iäkkäillä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Pegasysin farmakokinetiikka oli samanlaista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla. Altistus ja farmakokineettiset ominaisuudet olivat samantapaiset sekä maksakirroosipotilailla (Child-Pugh luokka A) että potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia.

Annostelupaikka

Pegasysin ihonalainen anto tulisi rajoittaa vatsan ja reisien alueelle, koska imeytynyt määrä oli AUC-arvon perusteella noin 20–30 % suurempi pistettäessä vatsaan ja reisiin. Tutkimuksissa, joissa Pegasysia pistettiin käsivarteen, imeytynyt määrä oli pienempi verrattuna tutkimuksiin, joissa sitä pistettiin vatsaan ja reisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pegasysillä tehdyt ei-kliiniset toksisuustutkimukset ovat rajallisia johtuen interferonien spesifisyydestä eri lajeille. Akuuttia ja kroonista toksisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla ja löydökset peginterferonia saaneilla apinoilla olivat samanlaisia kuin interferoni alfa-2a:ta saaneilla.

Toksisuustutkimuksia Pegasysin vaikutuksesta lisääntymiseen ei ole tehty. Naarasapinoiden kuukautiskierron pitenemistä havaittiin peginterferoni alfa-2a:n, kuten muidenkin alfainterferonien, annon yhteydessä. Reesusapinoilla interferoni alfa-2a -hoito on aiheuttanut tilastollisesti merkitsevän lisäyksen keskenmenoissa. Vaikka teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu täysiaikaisissa jälkeläisissä, haittavaikutuksia ihmisillä ei voida tällä perusteella sulkea pois.

Pegasys ja ribaviriini

Kun Pegasysia käytettiin yhdessä ribaviriinin kanssa, Pegasys ei aiheuttanut apinoilla mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei ollut havaittu aikaisemmin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta yksinään. Pääasiallinen, yhdistelmähoitoon liittyvä muutos oli korjaantuva, lievä tai kohtalainen anemia, joka oli asteeltaan vaikeampi kuin kummankaan valmisteen yksin aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos
4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml injektionestettä, liuosta, injektiopullossa (tyypin I lasia), jonka tulppa on butyylikumia. Saatavana pakkauskoot 1 ja 4 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injektioneste, liuos, on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten tai värjäytymien varalta ennen injektion antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 90 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Pegasys 135 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pegasys 90 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Jokainen 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 90 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta*.

Pegasys 135 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Jokainen 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 135 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta*.

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Jokainen 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta*.

Vahvuus ilmaisee interferoni alfa-2a:n määrän peginterferoni alfa-2a:sta, pegyloitua osaa ei lasketa mukaan.

*Vaikuttava aine, peginterferoni alfa-2a, on interferoni alfa-2a proteiinin kovalentti konjugaatio. Se valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -bakteerin ja bismonometoksytyleeniglykolin avulla.

Tämän lääkevalmisteen tehoa ei tule verrata toiseen saman terapeuttisen ryhmän pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin. Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Bentsyylialkoholi (10 mg/1 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, (injektioneste) esitäytetyssä ruiskussa.

Liuos on kirkas ja väritön tai vaalean keltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen hepatiitti B

Aikuiset potilaat

Pegasys on tarkoitettu kroonisen hepatiitti B:n (CHB) hoitoon B-hepatiitti viruksen e-antigeeni (HBeAg)-positiivisilla tai HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla on kompensatiossa oleva maksasairaus ja todisteita virusten aktiivisesta replikaatiosta, kohonneita alaniinitransaminaasiarvoja (ALAT) ja histologisesti todettu maksatulehdus ja/tai fibroosi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Yli 3-vuotiaat pediatriiset potilaat

Pegasys on tarkoitettu HBeAg-positiivisen kroonisen hepatiitti B:n (CHB) hoitoon yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla ei ole kirroosia, mutta on todisteita virusten aktiivisesta replikaatiosta, ja joiden seerumin alaniinitransaminaasiarvot (ALAT) ovat jatkuvasti koholla. Päätettäessä hoidon aloittamisesta pediatriisille potilaille, ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

Krooninen hepatiitti C

Aikuiset potilaat

Pegasys on yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tarkoitettu kroonisen hepatiitti C:n (CHC) hoitoon potilaille, joilla on kompensaatiossa oleva maksasairaus (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Tiedot hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyypispesifisestä aktiivisuudesta, ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Yli 5-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Pegasys on tarkoitettu yhdessä ribaviriinin kanssa aiemmin hoitamattoman kroonisen hepatiitti C:n hoitoon yli 5-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on positiivinen HCV-RNA.

Kun päätetään aloittaa hoito lapselle, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheuttaa kasvun hidastumista. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa. Päätös hoidosta tulisi tehdä tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt B- tai C-hepatiitin hoitoon.

Tutustu myös Pegasysin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Monoterapiaa hepatiitin C:n hoitoon tulisi harkita vain tapauksissa, joissa muut lääkevalmisteet ovat potilaalle vasta-aiheisia.

Annostus

Krooninen hepatiitti B - aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos sekä HBeAg-positiivisille että HBeAg-negatiivisille kroonista B-hepatiittia sairastaville potilaille on 180 mikrog kerran viikossa 48 viikon ajan. Lisätiedot hoidon aikaisen vasteen ennustearvoista, katso kohta 5.1.

Krooninen hepatiitti C

Aiemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos on 180 mikrog kerran viikossa joko yhdessä oraalisen ribaviriinin kanssa tai monoterapiana.

Ribaviriinin annos käytettäessä sitä yhdessä Pegasysin kanssa on esitetty taulukossa 1. Ribaviriiniannos tulisi ottaa ruokailun yhteydessä.

Hoidon kesto – kaksoishoito Pegasysillä ja ribaviriinilla

Yhdistelmähoitoon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla määräytyy viruksen genotyypin mukaan. Potilaita, jotka ovat infektoituneet HCV:n genotyyppi 1:llä ja joiden HCV-RNA-taso on mitattavissa 4 viikon hoidon jälkeen, tulisi hoitaa 48 viikkoa hoitoa edeltävästä viruskuormasta riippumatta.

24 viikkoa kestävä hoito voidaan harkita potilaille, joilla on

- genotyyppi 1:n infektio ja joiden lähtötason viruskuorma on alhainen ($\leq 800\,000$ IU/ml) tai
- genotyyppi 4:n infektio,

ja jotka tulevat HCV-RNA-negatiivisiksi viikolla neljä ja pysyvät HCV-RNA-negatiivisina viikkoon 24 asti. 24 viikon hoitoon saattaa kuitenkin liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 48 viikon hoitoon (ks. kohta 5.1). Päätettäessä näiden potilaiden hoidon kestosta tulisi huomioida yhdistelmähoidon siedettävyyttä ja ennusteeseen liittyvät muut tekijät, kuten fibroosin aste. Hoidon keston lyhentämistä tulisi harkita vielä huolellisemmin genotyyppi 1:llä infektioituneilla potilailla, joiden lähtötason viruskuorma on korkea ($> 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-RNA-negatiivisiksi viikolla neljä ja pysyvät HCV-RNA-negatiivisina viikkoon 24 asti, koska rajalliset tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentäminen saattaisi merkittävästi heikentää pysyvän virologisen vasteen saavuttamista.

Potilaita, jotka ovat infektioituneet HCV:n genotyyppi 2:lla tai 3:lla ja joiden HCV-RNA-taso on mitattavissa 4 viikon hoidon jälkeen, tulisi hoitaa 24 viikkoa hoitoa edeltävästä viruskuormasta riippumatta. Vain 16 viikkoa kestävä hoito voidaan harkita tietyille genotyypin 2 tai 3 potilaille, joiden lähtötason viruskuorma on alhainen ($\leq 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-negatiivisiksi hoitoviikkoon 4 mennessä ja pysyvät HCV-negatiivisina viikkoon 16 asti. 16 viikon hoitoon saattaa liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski verrattuna 24 viikon hoitoon (ks. kohta 5.1). Näillä potilailla tulisi huomioida yhdistelmähoidon siedettävyyttä ja kliiniset tai ennusteeseen liittyvät muut tekijät, kuten fibroosin aste, harkittaessa poikkeamista hoidon 24 viikon standardikestosta. Hoidon keston lyhentämistä tulisi harkita huolellisemmin genotyyppi 2:lla tai 3:lla infektioituneilla potilailla, joiden lähtötason viruskuorma on korkea ($> 800\,000$ IU/ml) ja jotka tulevat HCV-negatiivisiksi viikkoon 4 mennessä, koska hoidon lyhentäminen saattaa merkittävästi heikentää pysyvän virologisen vasteen saavuttamista (ks. taulukko 1).

Koska tutkimustietoa genotyyppi 5:llä tai 6:lla infektioituneista potilaista on vain rajallisesti saatavilla, näille potilaille suositellaan 48 viikkoa kestävä yhdistelmähoitoa, jossa on mukana ribaviriini (1000/1200 mg).

Taulukko 1: Suositeltu annostus yhdistelmähoidossa aikuisilla kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla

Genotyyppi	Pegasysin annos	Ribaviriinin annos	Hoidon kesto
Genotyyppi 1, alhainen viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 viikkoa tai 48 viikkoa
Genotyyppi 1, korkea viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 viikkoa
Genotyyppi 4, nopea virologinen vaste (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 viikkoa tai 48 viikkoa
Genotyyppi 1 tai 4, ilman nopeaa virologista vastetta (RVR)*	180 mikrog	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, ilman nopeaa virologista vastetta (RVR)**	180 mikrog	800 mg	24 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, alhainen viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)**	180 mikrog	800 mg ^(a)	16 viikkoa ^(a) tai 24 viikkoa
Genotyyppi 2 tai 3, korkea viruskuorma ja nopea virologinen vaste (RVR)**	180 mikrog	800 mg	24 viikkoa

*Nopea virologinen vaste (RVR) = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikoilla 4 ja 24

**Nopea virologinen vaste (RVR) = HCV-RNA-negatiivinen viikkoon 4 mennessä

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

^(a) Tämän hetken tiedon mukaan ei ole varmuutta, johtaako korkeampi ribaviriiniannos (esim. painon mukaan 1000/1200 mg vuorokaudessa) parempaan virologiseen vasteeseen kuin 800 mg:n vuorokausiannos, kun hoidon kesto on lyhennetty 16 viikkoon.

Lyhyemmän aloitushoidon (16 viikkoa 24 viikon sijaan) kliinistä vaikutusta ei tunneta, kun hoidolle vasteettomien ja relapsipotilaiden uusintahoidon tarve otetaan huomioon.

Pegasys-hoidon suositeltu kesto monoterapiassa on 48 viikkoa.

Aiemmin hoidetut aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos ribaviriiniin yhdistettynä on 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti annettuna. Genotyypistä riippumatta alle 75 kg painaville potilaille annetaan 1000 mg ribaviriinia ja 75 kg tai sitä enemmän painaville ribaviriiniannos on 1200 mg.

Potilaiden, joilla on mitattavissa oleva virustaso viikolla 12, tulisi lopettaa hoito. Hoidon suositeltu kokonaiskesto on 48 viikkoa. Harkittaessa hoitoa aiempaan hoitoon peginterferoni- ja ribaviriinihoitoon vastaamattomille genotyyppi 1:llä infektoituneille potilaille hoidon suositeltu kokonaiskesto on 72 viikkoa (ks. kohta 5.1).

HIV/HCV-koinfektoituneet aikuiset potilaat

Pegasysin suositeltu annos, annettuna joko yksinään tai yhdistettynä ribaviriiniin, on 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti 48 viikon ajan. HCV:n genotyyppi 1:llä infektoituneille < 75 kg painaville potilaille tulisi antaa 1000 mg ribaviriinia vuorokaudessa ja \geq 75 kg painaville potilaille 1200 mg ribaviriinia vuorokaudessa. Muilla genotyypeillä infektoituneiden potilaiden ribaviriiniannos on 800 mg vuorokaudessa. Lyhyempää hoitojaksoa kuin 48 viikkoa ei ole tutkittu riittävästi.

Hoidon kesto käytettäessä Pegasysia yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa

Tutustu myös Pegasysin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Vasteen tai sen puuttumisen ennustettavuus käytettäessä Pegasysia ja ribaviriinia kaksoishoitona – aiemmin hoitamattomat potilaat

Aikaisen virologisen vasteen viikkoon 12 mennessä (viruskuorman aleneminen 2 log:lla lähtötasosta tai HCV-RNA:n alle mittausrajan oleva pitoisuus) on osoitettu ennustavan pysyvää vastetta (ks. taulukot 2 ja 13).

Taulukko 2: Viikon 12 virologisen vasteen ennustearvo kroonista hepatiitti C:tä sairastaville aikuisille potilaille suositelluilla Pegasys-yhdistelmähoidon annostuksilla

Genotyyppi	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta viikkoon 12 mennessä	Ei pysyvää vastetta	Ennustearvo	Vaste viikkoon 12 mennessä	Pysyvä vaste	Ennustearvo
Genotyyppi 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyyppi 2/3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Pegasys-monoterapialla hoidetuilla potilailla negatiivinen ennustearvo pysyväälle vasteelle oli 98 %. Vastaava negatiivinen ennustearvo on havaittu HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla, joita hoidettiin Pegasys-monoterapialla (100 % (130/130)) tai yhdistelmähoidolla ribaviriinin kanssa (98 % (83/85)). Positiivinen ennustearvo oli 45 % (50/110) yhdistelmähoitoa saavilla, genotyyppi 1:llä HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla ja 70 % (59/84) genotyyppi 2/3:lla HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla.

Vasteen tai sen puuttumisen ennustettavuus käytettäessä Pegasysia ja ribaviriinia kaksoishoitona – aiemmin hoidetut potilaat

48 tai 72 viikkoa kestävää uusintahoitoa saavilla, aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla viikolla 12 todetun virussuppression (mittausrajana HCV-RNA-pitoisuus < 50 IU/ml) on osoitettu ennustavan pysyvää virologista vastetta. Jos viikolla 12 ei saavutettu virologista hoitovastetta, pysyvän virologisen vasteen puuttumisen todennäköisyys 48 viikon hoidolla oli 96 % (363/380) ja 72 viikon hoidolla 96 % (324/339). Jos viikolla 12 saavutettiin virologinen hoitovaste, pysyvän virologisen vasteen todennäköisyys 48 viikon hoidolla oli 35 % (20/57) ja 72 viikon hoidolla 57 % (57/100).

Annoksen muuttaminen hättävien vaikutusten vuoksi aikuisilla potilailla

Yleistä

Kun annoksen muuttaminen on keskivaikeiden tai vaikeiden hättävien vaikutusten (kliiniset haitat ja/tai laboratorioarvot) vuoksi tarpeen, aikuispotilaiden annoksen pienentäminen 135 mikrog:aan on yleensä aluksi riittävä. Joissakin tapauksissa on tarpeen pienentää annosta 90 tai 45 mikrog:aan.

Hättävien vaikutusten vähennyttyä voidaan harkita annoksen nostamista jopa alkuperäiseen annokseen saakka (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hematologiset haittavaikutukset (ks. myös taulukko 3)

Aikuisille annoksen pienentäminen on suositeltavaa, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) laskee $500 - < 750$ soluun/ mm^3 ($0,5 - < 0,75 \times 10^9/\text{l}$). Mikäli ANC laskee < 500 soluun/ mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$), hoito on keskeytettävä, kunnes ANC jälleen nousee > 1000 soluun/ mm^3 ($> 1 \times 10^9/\text{l}$). Pegasys-hoito pitäisi tällöin aloittaa uudestaan 90 mikrog:n annoksella ja seurata neutrofiilien määrää.

Annoksen pienentäminen 90 mikrog:aan on suositeltavaa, jos verihiutaleiden määrä laskee $25\ 000 - < 50\ 000$ soluun/ mm^3 ($25 - < 50 \times 10^9/\text{l}$). Jos verihiutaleiden määrä laskee $< 25\ 000$ soluun/ mm^3 ($< 25 \times 10^9/\text{l}$), suositellaan hoidon lopettamista.

Hoidon seurauksena esiintyvän anemian erityishoitosuosituksukset aikuisille ovat seuraavat: ribaviriinin annos tulee laskea 600 mg:aan/vrk (200 mg aamulla ja 400 mg illalla) jommassakummassa seuraavista tapauksista: (1) potilaan, jolla ei ole merkittävää kardiovaskulaarista sairautta, hemoglobiini laskee < 10 g:aan/dl (< 100 g:aan/l) ja $\geq 8,5$ g:aan/dl (≥ 85 g:aan/l) tai (2) potilaan, jolla on stabiili kardiovaskulaarinen sairaus, hemoglobiini laskee ≥ 2 g:lla/dl (≥ 20 g:lla/l) minkä tahansa neljän hoitoviikon aikana. Paluuta alkuperäiseen annostukseen ei suositella. Ribaviriinin anto tulee lopettaa seuraavissa tapauksissa: (1) potilaan, jolla ei ole merkittävää kardiovaskulaarista sairautta, hemoglobiini vahvistetusti laskee $< 8,5$ g:aan/dl (< 85 g:aan/l) tai (2) potilaan, jolla on stabiili kardiovaskulaarinen sairaus, hemoglobiini pysyy < 12 g:ssa/dl (< 120 g:ssa/l) huolimatta annoksen pienentämisestä neljän viikon ajan. Jos arvo palautuu normaaliksi, ribaviriini voidaan aloittaa uudelleen annoksella 600 mg/vrk ja lisätä annosta 800 mg:aan/vrk hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Paluuta alkuperäiseen annostukseen ei suositella.

Taulukko 3: Aikuisten potilaiden annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi (lisätiedot, ks. edeltävä teksti)

	Alenna ribaviriinin annosta 600 mg:aan	Keskeytä ribaviriini	Alenna Pegasysin annosta 135/90/45 mikrog:aan	Keskeytä Pegasys	Lopeta yhdistelmähoito
Absoluuttinen neutrofiilien määrä			$500 - < 750$ solua/ mm^3 ($0,5 - < 0,75 \times 10^9/\text{l}$)	< 500 solua/ mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	
Verihiutaleiden kokonaismäärä			$25\ 000 - < 50\ 000$ solua/ mm^3 ($25 - < 50 \times 10^9/\text{l}$)		$< 25\ 000$ solua/ mm^3 ($< 25 \times 10^9/\text{l}$)
Hemoglobiini - ei sydän-sairautta	< 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl (< 100 g/l ja ≥ 85 g/l)	$< 8,5$ g/dl (< 85 g/l)			
Hemoglobiini - stabiili sydän-sairaus	laskee ≥ 2 g:lla/dl (≥ 20 g:lla/l) minä tahansa 4 viikon ajan-jaksona	< 12 g/dl (< 120 g/l) huolimatta pienennetystä annoksesta 4 viikon ajan			

Tapauksissa, joissa potilas ei siedä ribaviriinia, tulee Pegasys-monoterapiaa jatkaa.

Maksan toiminta

Normaalista poikkeavat ja vaihtelevat arvot maksan toimintakokeissa ovat yleisiä kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. ALAT-arvojen nousua yli lähtötason on esiintynyt Pegasysillä hoidetuilla potilailla, myös niillä, joille on aikaansaatu virologinen vaste.

Kliinisissä tutkimuksissa kroonista C-hepatiittia sairastavilla aikuisilla potilailla havaittiin yksittäisiä tapauksia (8 potilasta 451:stä), joissa kohonnut ALAT-arvo (≥ 10 x viitealueen yläraja tai ≥ 2 x lähtötilanteen arvo potilailla, joilla ALAT-arvo lähtötilanteessa ≥ 10 x viitealueen yläraja) palautui normaaliksi ilman annoksen säätämistä yhdistelmähoidossa. Jos ALAT-arvo jatkuvasti tai pysyvästi nousee, tulisi annosta aluksi pienentää 135 mikrog:aan. Jos annoksen pienentämisestä huolimatta ALAT-arvot edelleen nousevat tai jos nousuun liittyy bilirubiiniarvojen kohoamista tai merkkejä maksan toiminnanvajaksesta, on hoito lopetettava (ks. kohta 4.4).

Kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla ALAT-arvojen ohimenevä nousu (huippu yli 10 x viitealueen yläraja) ei ole epätavallista, ja tilanne voi liittyä immuunipuolustukseen. Hoitoa ei tulisi normaalisti aloittaa ALAT-arvojen ollessa > 10 x viitealueen ylärajan. Hoidon jatkamista voidaan harkita, jos maksan toimintaa seurataan tiheämmin tilanteissa, joissa havaitaan ALAT-arvojen ohimenevää nousua. Jos Pegasys-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään, hoito voidaan palauttaa entiselleen, sen jälkeen kun kohonneet ALAT-arvot ovat parantuneet (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Suosittelun annoksen (180 mikrog kerran viikossa) säätäminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä Pegasysillä (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen aikuispotilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pienennettyä 135 mikrog:n annosta kerran viikossa suositellaan aikuispotilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Riippumatta aloitusannoksesta ja munuaisten toiminnanvajaksesta tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ja Pegasysin annosta tarvittaessa pienennettävä, jos haittavaikutuksia ilmenee.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kompensaatiossa oleva maksakirroosi (esim. Child-Pugh A), Pegasysin on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen. Pegasysin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on dekompensoitu maksakirroosi (esim. Child-Pugh B tai C tai vuotava ruokatorven laskimolaajentuma) (ks. kohta 4.3).

Child-Pugh-luokitus jakaa potilaat ryhmiin A, B ja C tai ”lievä”, ”kohtalainen” ja ”vakava” vastaten pisteitä 5–6, 7–9 ja 10–15.

Muunneltu arviointi

Arviointi	Poikkeaman aste	Pisteet
Enkefalopatia	Ei poikkeamaa	1
	Luokka 1–2	2
	Luokka 3–4*	3
Askites	Ei poikkeamaa	1
	Vähäinen	2
	Kohtalainen	3
S-bilirubiini (mg/dl)	< 2	1
	2,0–3	2
	> 3	3
(SI-yksikkö = mikromol/l)	< 34	1
	34–51	2
	> 51	3
S-albumiini (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

*Luokittelu Treyn, Burns ja Saundersin mukaan (1966)

Pediatriset potilaat

Pegasys on vasta-aiheista vastasyntyneille ja alle 3-vuotiaalle pienille lapsille, sillä valmiste sisältää apuaineena bentsyylialkoholia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Potilaiden, jotka aloittavat hoidon ennen 18-vuotispäiväänsä, tulee jatkaa pediatriisella annostuksella hoidon päättymiseen asti.

Pediatristen potilaiden Pegasys-annostus perustuu kehon pinta-alaan (BSA, body surface area). Kehon pinta-ala suositellaan laskemaan Mostellerin yhtälöllä:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden hoidon suositeltu kesto on 48 viikkoa.

Potilaalla on pitänyt olla ennen kroonisen hepatiitti B:n hoidon aloittamista dokumentoitu pitkään koholla ollut seerumin ALAT-pitoisuus. Vasteluku oli pienempi potilailla, joiden ALAT-pitoisuus ei ollut lähtötilanteessa koholla tai oli koholla vain vähän (ks. kohta 5.1).

Ribaviriinin kanssa yhdistelmänä annetun Pegasys-hoidon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla riippuu viruksen genotyypistä. Jos potilaan viruksen genotyyppi on 2 tai 3, hoidon keston pitää olla 24 viikkoa, kun taas muiden genotyyppien yhteydessä hoidon keston pitää olla 48 viikkoa. Jos potilaalla on havaittavia HCV-RNA-pitoisuuksia vielä alkuvaiheen 24 hoitoviikon jälkeen, hoito pitää lopettaa, koska on epätodennäköistä, että hoitoa jatkamalla saavutettaisiin pitkäkestoinen virologinen vaste.

Pegasysin suositellut annokset kroonista hepatiitti B:tä sairastaville 3–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 0,54 m², sekä kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 0,71 m², esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Pegasys-annossuositukset kroonista hepatiitti B:tä ja kroonista hepatiitti C:tä sairastaville pediatriksille potilaille

Kehon pinta-ala (m ²)		Viikkoannos (mikrog)
Krooninen hepatiitti C	Krooninen hepatiitti B	
0,71–0,74	0,54–0,74	65
0,75–1,08		90
1,09–1,51		135
> 1,51		180

Pediatriksen potilaiden annosta voidaan muuttaa asteittain (kolme tasoa) haittavaikutusten perusteella ennen kuin harkitaan hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Suositukset Pegasys-annoksen muuttamiselle kroonista hepatiitti B:tä tai kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriksilla potilailla

Aloituserä (mikrog)	Tason 1 pienennys (mikrog)	Tason 2 pienennys (mikrog)	Tason 3 pienennys (mikrog)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Suosituksia haittavaikutusten vuoksi tehtäviin Pegasys-annoksen muutoksiin kroonista hepatiitti B:tä ja kroonista hepatiitti C:tä sairastaville pediatriksille potilaille esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Suositukset kroonista hepatiitti B:tä tai kroonista hepatiitti C:tä sairastavien pediatriksen potilaiden Pegasys-annoksen muuttamiseen haittavaikutusten perusteella

Haittavaikutus	Pegasys-annosmuutos
Neutropenia	0,5 – < 0,75 x 10 ⁹ /l (500 – < 750 solua/mm ³): pienennä annos heti tasolle 1. 0,25 – < 0,5 x 10 ⁹ /l (250 – < 500 solua/mm ³): keskeytä hoito, kunnes neutrofiilimäärä on ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l (≥ 1 000 solua/mm ³), jatka sen jälkeen toisen tason annoksella ja seuraa tilannetta. < 0,25 x 10 ⁹ /l (250 solua/mm ³) (tai kuumeinen neutropenia): lopeta hoito.
Trombosytopenia	Trombosyytit 25 – < 50 x 10 ⁹ /l (25 000 – < 50 000 solua/mm ³): jatka toisen tason annoksella. Trombosyytit < 25 x 10 ⁹ /l (< 25 000 solua/mm ³): lopeta hoito.
Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	Jos arvo nousee jatkuvasti ≥ 5 mutta < 10 x normaaliarvojen ylärajan (ULN), pienennä annos tasolle 1 ja varmista viikoittaisella mittauksella, että ALAT-arvot ovat vakaat tai laskevat. Lopeta hoito, jos ALAT-arvot ovat jatkuvasti ≥ 10 x ULN.

Pediatriksen potilaiden annosmuutokset, kaksoishoito Pegasys-valmisteella ja ribaviriinilla

Kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille lapsille ja nuorille ribaviriinin suosituserä lasketaan potilaan painon mukaan. Tavoiteerä on 15 mg/kg/vuorokausi jaettuna kahteen vuorokausiannokseen. Taulukossa 7 esitetään ribaviriinitablettien (200 mg) annossuosituksia yli 23 kg painaville lapsille ja nuorille. Ribaviriinitabletteja ei saa jakaa eikä yrittää jakaa.

Taulukko 7: Ribaviriinin annossuositukset kroonista hepatiitti C:tä sairastaville 5–17-vuotiaille pediatriksille potilaille

Paino, kg	Ribaviriinin vuorokausiannos (noin 15 mg/kg/vrk)	Ribaviriinitablettien määrä
23–33	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
34–46	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
47–59	800 mg/vrk	2 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
60–74	1000 mg/vrk	2 x 200 mg tabl. aamulla 3 x 200 mg tabl. illalla
≥ 75	1200 mg/vrk	3 x 200 mg tabl. aamulla 3 x 200 mg tabl. illalla

On tärkeää ottaa huomioon, ettei ribaviirinia koskaan saa antaa monoterapiana. Ellei toisin mainittu, kaikkien muiden haittavaikutusten osalta on noudatettava aikuispotilaille annettuja suosituksia.

Lapsipotilailla ilmeneviä ribaviriiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten hoidosta johtuva anemia, saadaan hallintaan pienentämällä kokonaisannosta. Annosta muutetaan taulukossa 8 esitetyllä tavalla.

Taulukko 8: Suositukset ribaviriiniannoksen muuttamiselle kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriksilla potilailla

Kokonaisannos (noin 15 mg/kg/vrk)	Muutettu annos (noin 7,5 mg/kg/vrk)	Ribaviriinitablettien määrä
400 mg/vrk	200 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla
600 mg/vrk	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
800 mg/vrk	400 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 1 x 200 mg tabl. illalla
1000 mg/vrk	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla 2 x 200 mg tabl. illalla
1200 mg/vrk	600 mg/vrk	1 x 200 mg tabl. aamulla. 2 x 200 mg tabl. illalla

On olemassa rajallista kokemusta Pegasysin käytöstä 3–5-vuotiaille kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatriksilla potilailla ja pediatriksilla potilailla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiempaan hoitoon. Tietoa ei ole käytettävissä pediatriksista HCV-potilaista, joilla on samanaikainen HIV-infektio tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Pegasysia annetaan ihonalaisesti vatsan tai reiden alueelle. Tutkimuksissa on havaittu, että Pegasysin altistus pienenee, jos Pegasysia annetaan käsivarteen (ks. kohta 5.2).

Pegasys on suunniteltu siten, että potilas tai hänen huoltajansa voi pistää annoksen itse. Jokainen ruisku on kertakäyttöinen ja tarkoitettu vain yhdelle henkilölle.

Huolellista opastusta suositellaan, jos muu kuin terveydenhuollon ammattilainen annostelee lääkettä. Pakkausselosteessa on tarkat ohjeet kuinka potilas itse voi pistää annoksen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, alfainterferoneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Autoimmuunihepatiitti.
- Vakava maksan vajaatoiminta tai maksan dekompensoitu kirroosi.
- Vakava aikaisempi tai olemassa oleva sydänsairaus mukaan lukien epästabili tai ei-hallinnassa oleva sydänsairaus edeltävän kuuden kuukauden aikana (ks. 4.4).
- HIV/HCV-koinfektioituneet potilaat, joilla on kirroosi ja Child–Pugh-luokituksessa ≥ 6 pistettä, paitsi jos pistemäärä johtuu lääkkeiden, kuten atatsanaviirin ja indinaviirin, aiheuttamasta epäsuorasta hyperbilirubinemiasta.
- Yhdistettynä telbivudiiniin (ks. kohta 4.5).
- Vastasyntyneet tai alle 3-vuotiaat lapset, sillä valmiste sisältää apuaineena bentsyylialkoholia (ks. kohta 4.4).
- Lapsipotilaat, joilla on tai aiemmin on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä, erityisesti vaikeaa masentuneisuutta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset oireet ja keskushermosto (CNS): Vakavia keskushermosto-oireita, erityisesti masentuneisuutta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillakin potilailla Pegasys-hoidon aikana ja jopa hoidon päättymisen jälkeen, lähinnä 6 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana. Muita interferonialfan käytön yhteydessä havaittuja keskushermostovaikutuksia ovat aggressiivinen käyttäytyminen (joskus suunnattu muita kohtaan kuten ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta), kaksisuuntainen mielialahäiriö, mania, sekavuus sekä muutokset mielentilassa. Kaikkia potilaita tulisi seurata tarkasti psyykkisten merkkien tai oireiden varalta. Jos psyykkisen häiriön oireita ilmenee, hoitavan lääkärin on pidettävä mielessä, että nämä häirtävaikutukset voivat olla luonteeltaan vakavia ja asianmukaisen terapeuttisen hoidon tarvetta tulisi harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat, tai jos potilaalla on itsemurha-ajatuksia, suositellaan Pegasys-hoidon keskeyttämistä ja potilaan seurantaa asianmukaisen psykiatrisen intervention avulla.

Potilaat, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä sairauksia: Jos katsotaan tarpeelliseksi antaa Pegasys-hoitoa potilaille, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä sairauksia, hoito tulisi aloittaa vasta sen jälkeen, kun yksilöllisesti on varmistettu, että psyykinen tautitila on asianmukaisesti diagnosoitu ja hoidettu terapeuttisesti. Pegasysin käyttö on vasta-aiheista lapsille ja nuorille, joilla on tai aiemmin on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä (ks. kohta 4.3).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö: Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumausaineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveysyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen asiantuntijan kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteiden käytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Kasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Jopa 48 viikkoa kestäneen Pegasys- ja ribaviriiniyhdistelmähoidon tai pelkän Pegasys-hoidon aikana painon lasku ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti tapauskohtaisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). On tärkeää ottaa huomioon, että hoito Pegasys-valmisteeseen ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä Pegasys-valmisteella aiheuttaa kasvun hidastumista hoidon aikana. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa.

Kasvun estymisen riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (hepatiitti B -infektion osalta lähinnä hepatiitti B -viruksen genotyyppi ja ALAT-pitoisuus, hepatiitti C -infektion osalta lähinnä hepatiitti C -viruksen genotyyppi ja HCV-RNA-pitoisuus) (ks. kohta 5.1).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdyksen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Laboratoriokokeet ennen hoitoa ja sen aikana

On suositeltavaa tehdä perushematologiset ja biokemialliset laboratoriokokeet kaikille potilaille ennen Pegasys-hoidon aloittamista.

Seuraavia arvoja voidaan pitää lähtötason raja-arvoina, jotta hoito voidaan aloittaa:

- verihiutaleiden määrä $\geq 90\ 000$ solua/mm³ ($\geq 90 \times 10^9/l$)
- ANC ≥ 1500 solua/mm³ ($\geq 1,5 \times 10^9/l$)
- asianmukaisesti kontrolloitu kilpirauhasen toiminta (TSH ja T4).

Hematologiset testit olisi uusittava kahden ja neljän viikon hoidon jälkeen sekä biokemialliset testit viikon neljä kohdalla. Laboratoriokokeet olisi uusittava säännöllisin väliajoin koko hoidon ajan (mukaan lukien verensokerin seuranta).

Kliinisissä tutkimuksissa Pegasys-hoidon yhteydessä ilmeni valkosolujen kokonaismäärän (WBC) ja absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC) laskua, joka yleensä alkoi kahden ensimmäisen hoitoviikon kuluessa (ks. kohta 4.8). Jatkuva veriarvojen lasku kahdeksan viikon hoidon jälkeen oli harvinaista. ANC:n lasku korjaantui annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen myötä (ks. kohta 4.2). Useimmat potilaat saavuttivat ANC:n normaaliarvot 8. hoitoviikkoon mennessä ja arvot palautuivat lähtötasolle kaikilla potilailla noin 16 viikon jälkeen.

Pegasys-hoitoon on liittynyt verihiutaleiden määrän laskua, joka korjaantui hoitoa edeltävälle tasolle hoidon jälkeisen seurantajakson aikana (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa anemiaa (hemoglobiini < 10 g/dl eli < 100 g/l) on havaittu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla aina 15 %:iin asti Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana. Anemiatapausten lukumäärä riippuu hoidon kestosta ja ribaviriinin annoksesta (ks. kohta 4.8). Naispotilailla on suurempi riski saada anemia.

Pegasysia tulisi antaa varoen yhdessä muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja ribaviriinia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla, joilla aiempi hoito ei ole tehonnut, ei ole tutkittu riittävästi niillä potilailla, jotka keskeyttivät aiemman hoidon hematologisten haittavaikutusten vuoksi. Harkitessaan hoitoa näille potilaille lääkärin tulisi tarkoin punnita uusintahoidon riskit ja hyödyt.

Umpieritys

Häiriöitä kilpirauhasen toiminnassa tai jo olemassa olevien kilpirauhashäiriöiden pahenemista on raportoitu alfainterferonien, kuten myös Pegasysin, käytön yhteydessä. Ennen Pegasys-hoidon aloittamista tulisi määrittää tyreotropiinitaso (TSH) ja T4. Jos TSH-taso lääkehoidolla pysyy normaaliarvojen rajoissa, Pegasys-hoito voidaan aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa. TSH tulisi määrittää hoidon aikana, mikäli potilaalla ilmenee kliinisiä oireita, jotka mahdollisesti johtuvat kilpirauhasen toimintahäiriöistä (ks. kohta 4.8). Pegasysin käytön yhteydessä on ilmennyt hypoglykemiaa, hyperglykemiaa ja diabetes mellitusta (ks. kohta 4.8). Jos näitä oireita ei saada lääkityksellä tehokkaasti hallintaan, Pegasys-monoterapiaa tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa ei pidä aloittaa. Jos potilas saa näitä oireita hoidon aikana, eikä niitä saada lääkityksellä hallintaan, Pegasys tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoito on keskeytettävä.

Kardiovaskulaariset oireet

Interferoni alfa -hoitojen (mukaan lukien Pegasys) yhteydessä on esiintynyt hypertensiota, supraventrikulaarisia arytmioita, sydämen vajaatoimintaa, rintakipua ja sydäninfarkteja. Potilailta, joiden sydämen toiminta ei ole normaali, tulisi ottaa sydämen sähkökäyrä (EKG) ennen Pegasys-hoidon aloittamista. Jos potilaan kardiovaskulaarinen tila huononee, hoito tulisi keskeyttää toistaiseksi tai lopettaa kokonaan. Potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus, voi olla tarpeen alentaa ribaviriinin annosta tai lopettaa ribaviriinihoito kokonaan anemian vuoksi (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta

Pegasys-hoito tulee lopettaa, mikäli potilaalla hoidon aikana ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita. ALAT-arvojen nousua yli lähtötason on esiintynyt Pegasysillä hoidetuilla potilailla ja myös niillä potilailla, joille on aikaansaatu virologinen vaste. Jos ALAT-arvot annoksen pienentämisestä huolimatta jatkuvasti nousevat ja nousu on kliinisesti merkittävä tai jos nousuun liittyy myös suoran bilirubiiniarvon kohoamista, on hoito lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Toisin kuin kroonisessa C-hepatiitissa, kroonisessa B-hepatiitissa hoidon aikaiset taudin pahenemiset eivät ole epätavallisia ja niille on ominaista ohimenevä ja mahdollisesti merkittävä seerumin ALAT-arvojen nousu. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Pegasysiä käytettiin hepatiitti B:n hoidossa, huomattavan transaminaasiarvojen nousun seurauksena on ilmennyt lieviä muutoksia muissa maksan toimintaa mittaavissa laboratorioarvoissa ilman todisteita maksan dekompensoitua. Noin puolessa tapauksista, joissa ALAT-arvojen huippu ylitti > 10 x viitealueen ylärajan, Pegasys-annosta pienennettiin tai käyttö keskeytettiin, kunnes transaminaasiarvojen huiput laskivat, muissa tapauksissa hoitoa jatkettiin muuttumattomana. Maksan toiminnan tiheämpää seuranta suositeltiin kaikissa tapauksissa.

Yliherkkyys

Vakavia, äkillisiä yliherkkyysreaktioita (esim. urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksia) on havaittu harvoin alfainterferonihoidon aikana. Jos tällainen reaktio ilmaantuu, hoito täytyy keskeyttää ja asianmukainen lääkitys aloittaa heti. Hoitoa ei tarvitse keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunihäiriöiden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Autoimmuunihäiriöiden kehittymiselle altistuneilla potilailla riski voi olla tavallista suurempi.

Potilaat, joilla ilmenee autoimmuunihäiriöihin viittaavia oireita, tulisi tutkia huolellisesti, ja interferonihoidon jatkamisen hyödyt suhteessa haittoihin tulisi arvioida uudelleen (ks. myös *Umpieritys* kohdissa 4.4 ja 4.8).

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoottinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, aivo- ja selkäydinkalvoihin ja ihoon. Jos VKH-oireyhtymää epäillään, viruslääkitys on lopetettava ja on harkittava kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Kuume/infektiot

Kuume voi liittyä interferonihoitojen aikana usein raportoituihin flunssan kaltaisiin oireisiin, mutta jatkuvan kuumeen muut mahdolliset syyt, kuten erityisesti vakavat infektiot (bakteeri, virus tai sieni), on poissuljettava etenkin neutropeniapotilailla. Vakavia infektiota (bakteeri, virus tai sieni) ja sepsistä on raportoitu alfainterferonihoitojen, myös Pegasys-hoidon, aikana. Riittävä infektion vastainen hoito on aloitettava välittömästi ja interferonihoidon keskeyttämistä on harkittava.

Silmämuutokset

Pegasys-hoidon yhteydessä on raportoitu harvoin verkkokalvosairauksia, mukaan lukien verkkokalvon verenvuodot, pehmeät eksudaatit ("cotton-wool spots"), papilledeema, näköhermontulehdus sekä verkkokalvon laskimo- tai valtimotukokset, jotka voivat johtaa näön menetykseen. Kaikille potilaille tulisi tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista. Tarkka ja täydellinen silmätutkimus on tehtävä, jos potilas valittaa näön huonontumista tai menetystä. Aikuis- ja lapsipotilaille, joilla esiintyy ennalta näköhäiriöitä (esim. diabeteksesta tai verenpaineesta johtuva verkkokalvosairaus), tulisi tehdä silmätutkimuksia säännöllisesti Pegasys-lääkityksen aikana. Pegasys-hoito tulee lopettaa potilailla, joille kehittyä silmään liittyviä häiriöitä tai jos ne pahenevat.

Keuhkomuutokset

Pegasysillä on raportoitu keuhkoihin liittyviä oireita, kuten hengenahdistusta, keuhkoinfiltraatteja, keuhkokuumetta ja keuhkotulehdusta. Hoito olisi keskeytettävä, jos ilmaantuu pysyviä tai selittämättömiä keuhkoinfiltraatteja tai keuhkojen toiminta huononee.

Ihosairaudet

Alfainterferonien käyttöön on liittynyt psoriasiksen tai sarkoidoosin puhkeamista tai pahenemista. Pegasysin käytössä psoriasista sairastavilla potilailla on siis syytä varovaisuuteen ja hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos ilmaantuu psoriasisläiskiä tai ilmenee olemassa olevien läiskien pahenemista.

Elinsiirto

Pegasys- ja ribaviriinihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joille on tehty maksan- tai muita elinsiirtoja. Maksa- tai munuaissiirännäisen hylkimisreaktioita on raportoitu Pegasys-hoidon yhteydessä, kun Pegasysia on annettu yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

HIV/HCV-koinfektio

Kun Pegasysia (joko yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman) käytetään samanaikaisesti muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin, jotta jokaisen yksittäisen valmisteen toksisuusriskit ovat tiedossa ja hallittavissa. Myös mahdolliset päällekkäiset toksisuusreaktiot on huomioitava. Tutkimuksessa NR15961 pankreatiitin ja/tai maitohappoasidoosin esiintyvyys oli 3 % (12/398) potilailla, jotka saivat samanaikaisesti stavudiinia ja interferonihoidoa (joko ribaviriinin kanssa tai ilman).

Potilailla, joilla on myös HIV-infektio ja jotka saavat HAART-terapiaa (Highly Active Anti-Retroviral Therapy), saattaa olla suurempi maitohappoasidoosin riski. Varovaisuutta tulee noudattaa lisättäessä Pegasys- ja ribaviriinilääkitys HAART-terapiaan (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Koinfektoituneilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksakirroosi ja jotka saavat HAART-terapiaa, saattaa olla suurempi maksan dekompensoitumisen ja mahdollisesti kuoleman riski, jos heitä hoidetaan ribaviriinin ja interferonien (mukaan lukien Pegasys) yhdistelmällä. Koinfektoituneilla kirroosipotilailla seuraavat tekijät voivat olla yhteydessä maksan dekompensoitumiseen: didanosinihoito (ddI), kohonnut seerumin bilirubiini, alentunut hemoglobiini, kohonnut alkalinen fosfataasi tai vähentynyt määrä verihiutaleita.

Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella suurentuneen anemiariskin takia (ks. kohta 4.5).

Koinfektoituneita potilaita tulee seurata hoidon aikana tarkoin maksan dekompensoitumisoireiden varalta (mukaan lukien askites, enkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuodot, maksan synteettitoiminnan heikentyminen, esim. Child-Pugh-pistemäärä ≥ 7). Hoitoon liittyvät tekijät (esim. epäsuora hyperbilirubinemia, albumiinin lasku) voivat vaikuttaa Child-Pugh-pistemäärään, eikä kohonnut arvo johdu välttämättä maksan dekompensoitumisesta. Pegasys-hoito on heti lopetettava potilailla, joilla todetaan maksan dekompensoituminen.

HIV/HCV-koinfektoituneista potilaista, joiden CD4⁺ -solumäärä on < 200 /mikrol ($0,2 \times 10^9/l$), on saatavissa rajalliset tiedot tehosta ja turvallisuudesta ($n = 51$). Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joiden CD4-solumäärä on matala.

Dentaaliset ja periodontaaliset häiriöt

Dentaalisia ja periodontaalisia häiriötä, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen, on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivumisella voi olla haitallinen vaikutus hampaisiin ja suun limakalvoihin pitkäaikaisen Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana. Potilaiden pitäisi harjata hampaat huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos tällainen reaktio esiintyy, potilaita tulisi neuvoa huuhtomaan suu sen jälkeen perusteellisesti.

Peginterferonin käyttö monoterapiana pitkäaikaisessa ylläpito-hoidossa (hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolella)

Yhdysvalloissa tehdyssä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (HALT-C) Pegasysia annettiin monoterapiana annoksella 90 mikrogrammaa viikossa 3,5 vuoden ajan aikaisemmin hoitoon vastaamattomille, kroonista hepatiitti C:tä sairastaville potilaille, joilla oli eriasteista fibroosia. Tutkimuksessa ei havaittu huomattavaa hidastumista fibroosin etenemisasteessa eikä siihen liittyvissä kliinisissä tapahtumissa.

Apuaineet

Pegasys sisältää bentsyylialkoholia. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktisia reaktioita vauvoille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Pegasys sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Terveille, vapaaehtoisille miehille kerran viikossa neljän viikon ajan annetulla 180 mikrog:n Pegasys-annoksella ei havaittu olevan vaikutusta mefenytoiiniin, dapsonin, debriskiniin tai tolbutamidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Pegasysillä ei näin ollen liene vaikutusta sytokromien P450 3A4-, 2C9-, 2C19- tai 2D6-isotsyymien metaboliseen toimintaan *in vivo*.

Samassa tutkimuksessa havaittiin teofylliinin AUC:n nousseen 25 %:lla (sytokromi P450 1A2:n aktiivisuuden merkkiaine), mikä osoittaa Pegasysin olevan sytokromi P450 1A2:n aktiivisuuden estäjä. Teofylliinin pitoisuutta seerumissa olisi seurattava ja teofylliiniannosta tarvittaessa säädettävä niillä potilailla, jotka käyttävät teofylliinia samanaikaisesti Pegasysin kanssa. Teofylliinin ja Pegasysin

väliset yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti saavuttaneet maksiminsa, kun Pegasys-hoito on jatkunut yli neljä viikkoa.

HCV/HBV-monoinfektoituneet potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa 24 HCV-potilasta sai samanaikaisesti metadonin ylläpitohoitoa (mediaaniannos 95 mg, vaihteluväli 30 mg–150 mg) ja Pegasys-hoitoa (180 mikrog ihon alle kerran viikossa 4 viikon ajan), havaittiin, että metadonin keskimääräiset pitoisuudet nousivat 10–15 % lähtötilanteesta. Tämän löydöksen kliininen merkitys on tuntematon. Potilaita tulisi silti seurata metadonimyrkytyksen merkkien ja oireiden varalta. Varsinkin suuriannoksissa metadonihoidossa olevilla potilailla QTc-välin pidentymisen riski tulisi huomioida.

Koska ribaviriini estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyyliinosiinimonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Peginterferoni alfa-2a:n ja ribaviriinin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa ribaviriinin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seuranta luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Tulokset faasin III kliinisten avaintutkimusten farmakokineettisistä osatutkimuksista eivät osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lamivudiinin ja Pegasysin välillä HBV-potilailla eikä Pegasysin ja ribaviriinin välillä HCV-potilailla.

Telbivudiinin ja pegyloidun interferoni alfa-2a:n yhdistelmän vaikutuksia selvitettiin kliinisessä HBV-tutkimuksessa. Käytetyt annokset HBV:n hoitoon olivat 600 mg telbivudiinia vuorokaudessa ja 180 mikrogrammaa pegyloitua interferoni alfa-2a:ta kerran viikossa ihon alle. Tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmän käyttöön liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian riski. Yhteisvaikutuksen vaikutusmekanismi on tuntematon. Täten telbivudiinin ja muiden interferonien (pegyloidun tai standardin) yhteiskäyttö saattaa myös sisältää kohonneen riskin. Telbivudiinin ja interferoni alfan (pegyloitu tai standardi) yhteiskäytön hyötyä ei myöskään ole nykyisellään osoitettu. Pegasysin ja telbivudiinin yhdistelmä on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat

Mitään selviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei havaittu 47 HIV/HCV-koinfektoituneella potilaalla, jotka osallistuivat 12 viikkoa kestäneeseen farmakokineettiseen osatutkimukseen, jossa selvitettiin ribaviriinin vaikutusta muutamien nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien solunsisäiseen fosforylaatioon (lamivudiini ja tsidovudiini tai stavudiini). Luottamusvälit olivat kuitenkin melko leveät suuren vaihtelevuuden takia. Samanaikaisesti otetut nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet) eivät ilmeisesti vaikuttaneet plasman ribaviriinialtistukseen.

Ribaviriinin ja didanosinin samanaikaista ottamista ei suositella. Didanosinin ja sen aktiivisen metaboliitin (dideoksiadenosiini-5-trifosfaatti) altistukset lisääntyvät *in vitro*, kun ribaviriini otetaan samanaikaisesti. Ribaviriinin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtaneita maksan toimintahäiriötapauksia, perifeeristä neuropatiaa, pankreatiittia sekä symptomaattista hyperlaktasidemiaa/maitohappoasidoosia.

Tsidovudiinia osana HIV-infektion yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on raportoitu ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista. Tämän reaktion tarkka syntymekanismi on kuitenkin selvittämättä. Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei suositella suurentuneen anemiariskin takia (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin vaihtamista tulisi harkita, jos sitä käytetään jo antiretroviraalisessa yhdistelmähoidossa. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla aikaisemmin on todettu tsidovudiinin aiheuttama anemia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Peginterferoni alfa-2a:n käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Interferoni alfa-2a:lla tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta. Raskauden aikana Pegasysia tulee käyttää vain tapauksissa, joissa potilaan saama hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö peginterferoni alfa-2a tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Koska haittavaikutukset imetettävillä lapsilla ovat mahdollisia, imetys tulee lopettaa ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Peginterferoni alfa-2a:n vaikutuksesta naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Naarasapinoiden kuukautiskierron pitenemistä havaittiin peginterferoni alfa-2a:n annon yhteydessä (ks. kohta 5.3).

Käyttö ribaviriinin kanssa

Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittävä, epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikissa eläinlajeissa, joita on altistettu ribaviriinille. Ribaviriinihoito on vasta-aiheista raskaana olevilla naisilla. Äärimmäistä varovaisuutta tulee noudattaa, jotta voidaan välttää raskaus naispotilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavien miespotilaiden partnereilla. Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Katso tarkemmat tiedot ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pegasysillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita, joilla ilmenee huimausta, sekavuutta, uneliaisuutta tai uupumusta, on varoitettava ajamasta autoa tai käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Krooninen hepatiitti B aikuisilla potilailla

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitajakso kesti 48 viikkoa ja seurantajakso 24 viikkoa, Pegasysin turvallisuusprofiili kroonisen hepatiitti B:n hoidossa oli samankaltainen kuin kroonisen hepatiitti C:n hoidosta raportoitu. Kuumetta lukuun ottamatta suurin osa haittavaikutuksista raportoitiin kuitenkin huomattavasti pienemmällä esiintymistiheydellä Pegasys-monoterapialla hoidetuilla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla kuin kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla (ks. taulukko 9). Haittatapahtumia raportoitiin 88 %:lla Pegasysillä hoidetuista potilaista ja 53 %:lla lamivudiinilla hoidetuista verrokkiryhmän potilaista, kun taas 6 % Pegasysillä hoidetuista potilaista ja 4 % lamivudiinilla hoidetuista potilaista sai vakavia haittatapahtumia tutkimusten aikana. Pegasysia saavista potilaista 5 % keskeytti hoidon haittatapahtumien tai poikkeavien laboratorioarvojen takia, kun taas alle 1 % lamivudiinia saavista potilaista keskeytti hoidon näistä syistä. Kirroosipotilaiden keskeyttämisprosentti ei poikennut koko ryhmän keskeyttämisprosentista kummassakaan hoitohaarassa.

Krooninen hepatiitti C aikuisilla potilailla

Useimmin raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys ja voimakkuus olivat Pegasysillä samaa luokkaa kuin on raportoitu interferoni alfa-2a:lla (ks. taulukko 9). Käytettäessä 180 mikrog:n Pegasys-annoksia useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hallittavissa ilman tarvetta annoksen muuttamiseen tai hoidon keskeyttämiseen.

Krooninen hepatiitti C aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla

Yhdistelmähoitossa ribaviriinin kanssa Pegasysin turvallisuusprofiili aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla oli samankaltainen kuin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Kliinisessä tutkimuksessa aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomia potilaita hoidettiin joko 48 tai 72 viikkoa. 48 viikkoa kestävä hoito saavien ryhmässä hoidon keskeytyksiä hättätapahtumien tai poikkeavien laboratorioarvojen takia oli 6 % (Pegasys) ja 7 % (ribaviriini). Vastaavat luvut 72 viikkoa kestävä hoito saavien ryhmässä olivat 12 % (Pegasys) ja 13 % (ribaviriini). Kirroosipotilailla ja potilailla, joilla oli kirroosiin viittaavia muutoksia, hoidon keskeytyksiä oli myös enemmän 72 viikkoa kestävä hoito saavien ryhmässä kuin 48 viikkoa hoito saavien ryhmässä (Pegasys: 13 % ja ribaviriini: 15 %). 48 viikkoa kestävä hoito saavien ryhmässä vastaavat luvut olivat 6 % (Pegasys) ja 6 % (ribaviriini). Hematologisten haittavaikutusten vuoksi aiemman hoidon pegyloidulla interferoni alfa-2b:lla ja ribaviriinilla keskeyttäneitä potilaita ei otettu mukaan tähän tutkimukseen.

Toisessa tutkimuksessa aiempaan hoitoon vastaamattomia potilaita hoidettiin 48 viikkoa. Potilailla oli edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishak-pisteet 3–6) ja verihiutaleiden määrä hoidon alussa oli heillä niinkin alhainen kuin 50 000 solua/mm³. Hoidon 20 ensimmäisen viikon aikana havaittiin seuraavia hematologisia laboratorioarvojen poikkeamia: anemia (26 %:lla potilaista hemoglobiini < 10 g/dl), neutropenia (30 %:lla potilaista neutrofiilien kokonaismäärä (ANC) < 750 solua/mm³), ja trombosytopenia (13 %:lla potilaista verihiutaleiden määrä < 50 000 solua/mm³), (ks. kohta 4.4).

Koinfektio: krooninen hepatiitti C ja HIV

Kliininen haittavaikutusprofiili HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla, jotka käyttivät Pegasysia joko yksinään tai yhdistettynä ribaviriiniin, oli samankaltainen kuin HCV-monoinfektoituneilla potilailla. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla HIV/HCV-potilailla (≥ 1 %:lla mutta ≤ 2 %:lla potilaista): hyperlaktasidemia/maitohappoosidoosi, influenssa, keuhkokuume, tunne-elämän vaihtelut, apatia, tinnitus, faryngeaalinen kipu, huulitulehdus, hankittu lipodystrofia ja virtsan värjäytyminen. Pegasys-hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana huomattiin CD4+ -solujen absoluuttisen määrän vähenemistä. Prosentuaalisesti CD4+ -solujen määrä ei kuitenkaan vähentynyt. Annosta pienennettäessä tai hoitoa lopetettaessa CD4+ -solujen väheneminen korjautui. Hoidon aikana tai seurantavaiheessa Pegasysin käytöllä ei ollut havaittavaa negatiivista vaikutusta HIV:n viremian hallintaan. Rajalliset turvallisuustiedot ovat saatavissa koinfektoituneista potilaista, joiden CD4+ -solumäärä on < 200/mikrol (0,2 x 10⁹/l).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 9 on esitetty yhteenveto haittavaikutuksista, joita raportoitiin Pegasys-monoterapiassa kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla aikuisilla potilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitona aikana kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100–< 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000–< 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000–< 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000). Markkinoille tulon jälkeisissä spontaaniraporteissa yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 9: Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa Pegasys-monoterapiassa CHB- tai CHC-potilailla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana CHC-potilailla

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot		Bronkiitti, ylähengitystieinfektio, suun kandidoosi, herpes simplex, sieni-, virus- ja bakteerinfektiot	Keuhkokuume, ihoinfektio	Endokardiitti, ulkokorvan tulehdus		Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			Kasvain maksassa			
Veri ja imukudos		Trombosytopenia, anemia, lymfadenopatia		Pansytopenia	Aplastinen anemia	Punasoluplasia
Immuunijärjestelmä			Sarkoidoosi, kilpirauhas-tulehdus	Anafylaksia, punahukka (SLE), nivelreuma	Idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeninen purppura	Maksan- tai munuais-siirännäisen hylkimisreaktio, Vogt-Koyanagi-Harada -oireyhtymä
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminta	Diabetes	Diabetekseen liittyvä ketoasidoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		Dehydraatio			
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus*, ahdistuneisuus, unettomuus*	Aggressio, mielialan vaihtelut, emotionaaliset häiriöt, hermostuneisuus, libidon heikkeneminen	Itsemurha-ajatukset, aistiharhat	Itsemurha, psykoottinen häiriö		Mania, kaksisuuntainen mielialahäiriö, ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta
Hermosto	Päänsärky, huimaus*, keskittymiskyvyn puute	Synkopee, migreeni, muistin huononeminen, heikkouden tunne, hypoestesia, hyperestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt, painajaisunet, uneliaisuus	Perifeerinen neuropatia	Kooma, kouristukset, kasvohalvaus		Ohimenevä aivo-verenkierto-häiriö
Silmät		Näön hämärtyminen, silmäkipu, silmätulehdus, kserofthalmia	Verkkokalvon verenvuoto	Optinen neuropatia, papilledeema, verkkokalvon verisuonistohäiriö, retinopatia, sarveiskalvon haavauma	Näönmenetys	Seroosi verkkokalvon irtauma, näköhermotulehdus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus, korvasärky	Heikentynyt kuulo			
Sydän		Takykardia, perifeerinen edeema, tykytykset		Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, angina, arytmia, eteisvärinä, perikardiitti, supraventrikulaarinen takykardia		
Verisuonisto		Punastuminen	Kohonnut verenpaine	Aivoverenvuoto, vaskuliitti		Perifeerinen iskemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, yskä	Rasitushengenahdistus, nenäverenvuoto, nasofaryngiitti, nenän sivuontelon tukkoisuus, nenän tukkoisuus, riniitti, kurkkukipu	Vinkuva hengitys	Interstitiaali-pneumoniitti, joka voi olla kuolemaan johtava, keuhkoembolia		Keuhkoverenpainetauti [§]
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*, pahoinvointi*, vatsakipu*	Oksentelu, dyspepsia, dysfagia, suuhaavaumat, ienverenvuoto, suutulehdus, kielitulehdus, ilmavaivat, suun kuivuus	Verenvuoto ruoansulatuskanavassa	Maha- tai pohjukaissuolihaava, pankreatiitti		Iskeeminen koliitti, kielen värjäytyminen
Maksa ja sappi			Maksan toimintahäiriö	Maksan vajaatoiminta, sappitulehdus, rasvamaksa		
Iho ja ihonalainen kudος	Hiusten lähtö, dermatiitti, kutina, kuiva iho	Psoriasis, urtikaria, ekseema, ihottuma, lisääntynyt hikoilu, ihosairaudet, valoherkkyysreaktiot, yöhikoilu			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, eryteema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu, nivelkipu	Selkäsärky, niveltulehdus, lihasheikkous, luusärky, niskäsärky, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, lihaskrampit		Lihastulehdus		Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi				

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Esiintymistiheys tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, jäykkyys*, kipu*, voimattomuus, uupumus, pistospaikan reaktiot*, ärtyneisyys*	Rintakipu, influenssan tapainen tauti, huonovointisuus, letargia, kuumat aallot, jano				
Tutkimukset		Painon lasku				
Vammat ja myrkytykset				Aineen yliannostus		

*Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$ – $< 1/10$) Pegasys-monoterapialla hoidetuilla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla

§Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkoverenpainetauti

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Laboratorioarvot

Pegasys-hoitoon on liittynyt poikkeavia laboratorioarvoja: ALATin nousua, bilirubiinin nousua, elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypokalsemia, hypofosfatemia), hyperglykemiaa, hypoglykemiaa ja triglyseridien nousua (ks. kohta 4.4). Sekä Pegasys-monoterapian aikana että Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitossa enimmillään 2 %:lla potilaista raportoitiin ALAT-arvon kohoamista, joka johti annostuksen muuttamiseen tai lääkityksen lopettamiseen.

Pegasys-hoitoon liittyi hematologisten arvojen laskua (leukopenia, neutropenia, lymfopenia, trombositopenia ja hemoglobiini), joka yleensä parani annosta muuttamalla ja kohosi hoitoa edeltäneelle tasolle 4–8 viikossa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaista neutropeniaa (ANC: $0,749$ – $0,5 \times 10^9/l$) havaittiin 24 %:lla (216/887) potilaista ja vaikeaa neutropeniaa (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) 5 %:lla (41/887) potilaista, jotka saivat Pegasysin (180 mikrog) ja ribaviriinin (1000 tai 1200 mg) yhdistelmähoitoa 48 viikon ajan.

Anti-interferonivasta-aineet

1–5 %:lle Pegasysillä hoidetuista potilaista muodostui neutraloivia anti-interferonivasta-aineita. Kuten muillakin interferoneilla, neutraloivien anti-interferonivasta-aineiden esiintyvyys oli korkeampi kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla potilailla. Kummassakaan taudissa tämä ei kuitenkaan korreloinut terapeutisen vasteen puuttumisen kanssa.

Kilpirauhasen toiminta

Pegasys-hoitoon on kilpirauhasen toimintaa kuvaavissa laboratorioarvoissa liittynyt kliinisesti merkittäviä poikkeamia, joiden korjaaminen on vaatinut kliinisiä toimenpiteitä (ks. kohta 4.4). Poikkeamien esiintyvyys (4,9 %) Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on samaa luokkaa (tutkimus NV15801) kuin muillakin interferoneilla.

HIV/HCV-koinfektioituneiden potilaiden laboratorioarvot

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropenia, trombositopenia ja anemia) esiintyi useammin HIV/HCV-potilailla, suurin osa tapauksista pystyttiin hallitsemaan muuttamalla annosta ja käyttämällä kasvutekijöitä. Hoito jouduttiin harvoin keskeyttämään ennaikaisesti. Pegasys-monoterapiaa saavilla potilailla raportoitiin ANC-tason laskua alle 500 solua/mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/l$) 13 %:lla potilaista,

verihäiriöiden määrän laskua alle 50 000 solua/mm³ (< 50 x 10⁹/l) 10 %:lla potilaista ja anemiaa (hemoglobiini < 10 g/dl eli < 100 g/l) 7 %:lla potilaista. Vastaavat luvut yhdistelmähoitoa saavien ryhmässä olivat 11 % (ANC), 8 % (verihäiriöt) ja 14 % (anemia).

Pediatriset potilaat

Krooninen hepatiitti B

Kliinisessä tutkimuksessa (YV25718), jossa 111 lapsipotilasta (3–17-vuotiaita) hoidettiin Pegasysillä 48 viikon ajan, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla aikuisilla potilailla ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla lapsipotilailla todetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Iän suhteen normalisoidut (z-arvot) pituuden ja painon keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta tutkimuksen YV25718 hoitoviikkoon 48 olivat Pegasys-hoitoa saaneilla potilailla -0,07 (n = 108) ja -0,21 (n = 106) verrattuna hoitamattomien potilaiden muutoksiin -0,01 ja -0,08 (kummankin n = 47). Pegasys-hoidon viikolla 48 painon ja pituuskasvun persentiilien laskua > 15 persentiiliä normaaliväestön kasvukäyriin nähden havaittiin 6 %:lla potilaista (pituuskasvun hidastuminen) ja 11 %:lla potilaista (painokehityksen hidastuminen), kun vastaavat luvut hoitamattomassa ryhmässä olivat 2 % (pituuskasvun hidastuminen) ja 9 % (painokehityksen hidastuminen). Näiden potilasryhmien hoidonjälkeisiä pitkäaikaisia seurantatietoja ei ole saatavissa (ks. kohta 4.4).

Krooninen hepatiitti C

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 114 lapsipotilasta (5–17-vuotiaita) hoidettiin pelkästään Pegasysillä tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä (ks. kohta 5.1), annosmuutokset olivat tarpeen noin kolmanneksella potilaista, yleisimmin neutropenian ja anemia takia. Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen lapsipotilailla ja aikuisilla. Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset potilailla, joita hoidettiin Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä 48 viikon ajan, olivat influenssan kaltaiset oireet (91 %), päänsärky (64 %), ruoansulatuselimistön häiriöt (56 %) ja pistoskohdan reaktiot (45 %). Kaikki tästä hoitoryhmästä (n=55) raportoidut haittavaikutukset esitetään taulukossa 10. Seitsemän potilasta, jotka saivat Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa 48 viikon ajan, keskeytti hoidon haittavaikutusten takia (masennus, poikkeava psykologinen arviointi, tilapäinen sokeus, verkkokalvon eksudaatit, hyperglykemia, tyyppin 1 diabetes ja anemia). Useimmat tutkimuksesta raportoidut haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin kahdella Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetulla potilaalla (hyperglykemia ja kolekystektomia).

Pediatrisilla potilailla on havaittu kasvun hidastumista (ks. kohta 4.4). Lapsipotilailla, jotka hoidettiin Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä, havaittiin 48 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen pituuskasvun ja painonnousun hidastumista verrattuna lähtötilanteeseen. Potilaiden iän mukaiset painon ja pituuskasvun persentiilit pienenevät normaaliväestöön verrattuna. Hoidon jälkeisen kahden vuoden seurantajakson lopussa painon ja pituuden kasvukäyrien persentiilit olivat suurimmalla osalla potilaista palanneet tasolle, joka vastasi normaaliväestön arvoja (lähtötason keskimääräinen painon persentiili oli 64 % ja kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen se oli 60 %, kun taas lähtötason keskimääräinen pituuskasvun persentiili oli 54 % ja kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen 56 %). Verrattaessa tutkimuspotilaiden ja normaaliväestön kasvukäyriä hoidon lopussa, todettiin 43 %:lla potilaista painon persentiilin keskimääräistä pienenemistä \geq 15 persentiiliä, ja 25 %:lla (13 potilaalla 53 potilaasta) pituuden persentiilin keskimääräistä pienenemistä \geq 15 persentiiliä. Kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen, kun paino- ja pituuskäyrät verrattiin lähtötilanteeseen, todettiin 16 %:lla (6 potilaalla 38 potilaasta) painon \geq 15 persentiilin laskua ja 11 %:lla (4 potilaalla 38 potilaasta) pituuden \geq 15 persentiilin laskua.

Alkuperäisessä tutkimuksessa sen päättymiseen saakka mukana olleista tutkittavista 55 % (21 tutkittavaa 38 tutkittavasta) hyväksyttiin pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen, joka jatkui enimmillään 6 vuotta hoidon jälkeen. Tutkimus osoitti, että kaksi vuotta hoidon päättymisen jälkeen todettu pituuskasvun palautuminen normaaliksi oli säilynyt 6 vuoteen saakka hoidon jälkeen. Muutamalla tutkittavalla, joiden lähtötilanteen pituuskäyrä oli laskenut yli 15 persentiiliä kaksi vuotta

hoidon jälkeen, pituuskasvu oli joko palautunut lähtötilanteeseen verrannolliseen pituuskasvun persenttiin 6 vuotta hoidon jälkeen tai heillä oli tunnistettu jokin hoitoon liittymätön pituuskasvuun vaikuttava tekijä. Saatavissa olevan niukan tiedon perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä, että Pegasys-hoidosta johtuva pituuskasvun hidastuminen on aina palautuva.

Taulukko 10: Tutkimuksessa NV17424 raportoituja haittavaikutuksia HCV:llä infektoiduneilla pediatriisilla potilailla, jotka saivat Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot		Tarttuva mononukleosi, streptokokin aiheuttama nielutulehdus, influenssa, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, kandidoosi, maha-suolitulehdus, hammaspaise, näärännäppy, virtsatieinfektio, nasofaryngiitti
Veri ja imukudos		Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia, tyypin 1 diabetes mellitus
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Masentuneisuus, ahdistuneisuus, aistiharhat, poikkeava käytös, aggressio, viha, tarkkaavaisuushäiriö / ylivilkkaushäiriö
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, häiriö huomiokyvyssä, migreeni
Silmät		Tilapäinen sokeus, verkkokalvon eksudaatit, näköhäiriöt, ärtyneet silmät, silmäkipu, kutinaa silmissä
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatusvaivat	Ylävatsakipu, stomatiitti, pahoinvointi, aftainen stomatiitti, suun vaivat
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma, kutina, alopesia	Kasvojen turvotus, lääkeihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luusto- ja lihaskipu	Selkäkipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatie		Dysuria, inkontinenssi, virtsatieoireet
Sukupuolielimet ja rinnat		Emätinvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen tauti, injektioaikan reaktio, ärtyisyys, uupumus	Kuume, mustelma suoneen pistämisen seurauksena, kipu
Tutkimukset		Poikkeava psykologinen arviointi
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		Hampaanpoisto, kolekystektomia
Sosiaaliset olosuhteet		Oppimisongelmat

Laboratorioarvot

Hemoglobiinin, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrän lasku tai kohonnut ALAT-arvo voi edellyttää annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2). Useimmat kliinisessä tutkimuksessa raportoidut poikkeavat laboratorioarvot palautuivat lähtötasolle pian hoidon lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksia, jotka käsittävät interferoni-injektion kahtena peräkkäisenä päivänä (viikon välein tapahtuvan annostelun sijasta) tai päivittäin viikon ajan (1260 mikrog/viikko), on raportoitu. Kukaan näistä potilaista ei kokenut epätavallisia, vakavia tai hoitoa rajoittavia tapahtumia. Munuaissyövän hoidossa Pegasysiä on annettu viikoittaisia annoksia aina 540 mikrog:aan ja kroonisen myelooisen leukemian hoidossa aina 630 mikrog:aan asti. Annosta rajoittavat toksisuusoireet olivat samat kuin interferonihoidoilla yleensäkin eli uupumus, maksaentsyymien nousu, neutropenia ja trombosytopenia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03A B11

Vaikutusmekanismi

Pegyloitu interferoni alfa-2a (Pegasys) muodostuu konjugoimalla PEG-reagenssi (bisonometoksipolyetyleeniglykoli) interferoni alfa-2a:han. Pegasys vaikuttaa *in vitro* antiviraalisesti ja antiproliferatiivisesti, mikä on ominaista interferoni alfa-2a:lle.

Interferoni alfa-2a on konjugoitu bisonometoksipolyetyleeniglykoliin. Substituution aste: yksi mooli polymeeriä yhtä moolia proteiinia kohden. Keskimääräinen molekyylipaino on noin 60 000, josta proteiiniosa muodostaa noin 20 000.

Farmakodynaamiset vaikutukset

180 mikrog:n Pegasys-hoidolla HCV-RNA-taso laskee kahdessa vaiheessa hoitoon reagoivilla hepatiitti C -potilailla. Ensimmäinen laskuvaihe tapahtuu 24–36 tunnin kuluttua ensimmäisestä Pegasys-annoksesta, ja sitä seuraava toinen laskuvaihe jatkuu 4–16 viikkoa potilailla, joilla saavutetaan pysyvä vaste. Ribaviriinilla ei ole merkittävää vaikutusta viruskineetiikkaan ensimmäisten 4–6 viikon aikana potilailla, joita hoidetaan ribaviriinin ja pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai ribaviriinin ja interferoni alfan yhdistelmällä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen hepatiitti B

Vasteen ennustettavuus

Yhdeksän kliinisen Pegasys-tutkimuksen (n=1423) potilastason meta-analyysi CHB HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla osoitti, että hoitoviikon 12 kohdalla todetut HBsAg- ja HBV DNA-pitoisuudet ennustavat tietyn genotyypin omaavilla potilailla lopullista hoitotulosta 24. viikolla hoidon jälkeen. Näiden biomarkkereiden toiminnalliset ominaisuudet esitetään taulukossa 11. Kaikkien toiminnallisten ominaisuuksien (negatiivinen ennustearvo [negative predictive value, NPV], herkkyys, spesifisyys) ja käytännön ominaisuuksien (yksinkertaisuus, helppous) optimoimiseksi ei voida tunnistaa mitään yksittäistä biomarkkeria, jolle on raja-arvo. Hoidon lopettamista varhaisvaiheessa pitää arvioida tiettyyn kliiniseen tilanteeseen nähden.

HBeAg-positiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin B tai C infektiota ja joiden HBsAg on > 20 000 IU/ml tai HBV DNA on > 8 log₁₀ IU/ml 12. viikolla hoidon aloittamisen jälkeen, HBeAg-serokonversion ja HBV-DNA-pitoisuuden < 2 000 IU/ml saavuttaminen 24. viikolla hoidon jälkeen on epätodennäköisempää (NPV > 90 %). HBV-genotyyppien A ja D potilasjoukon koko ei ollut riittävä analysoitavaksi.

HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin D infektiota ja joiden HBsAg on > 20 000 IU/ml tai HBV DNA on > 6,5 log₁₀ IU/ml 12. viikolla hoidon aloittamisen jälkeen, HBV-DNA-pitoisuuden < 2 000 IU/ml saavuttamisen ja ALAT-arvon normalisoitumisen todennäköisyys 24. viikolla hoidon jälkeen on epätodennäköisempää. HBV-genotyypin A potilasjoukon koko ei ollut riittävä analysoitavaksi. HBeAg-negatiivisilla potilailla, jotka sairastavat HBV-genotyypin B tai C infektiota, ei voitu tunnistaa biomarkkeria, jolla olisi tyydyttävä suorituskyky.

Muita julkaistuja Pegasys-hoidon lopullista hoitotulosta hoidon aikana ennustavia biomarkkereita voidaan harkita.

Taulukko 11: Yksittäisten biomarkkerien toiminta hoitoviikolla 12 CHB HBeAg -positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla genotyypin mukaan

Genotyyppi	Raja-arvo (IU/ml)	NPV	Herkkyys	Spesifisyys
HBeAg-positiivinen^(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-negatiivinen^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatiivinen ennustearvo (negative predictive value); Herkkyys = prosenttiosuus kaikista hoitoon vastanneista potilaista, jotka eivät täyttäneet keskeytysääntöä; Spesifisyys = prosenttiosuus kaikista hoitoon vastaamattomista potilaista, jotka täyttivät keskeytysääntöä

(a) HBeAg-positiivisten potilaiden hoitovasteeksi määriteltiin HBeAg-serokonversio (määriteltiin HBeAg:n häviämiseksi ja HBe-vasta-aineiden esiintymiseksi) + HBV DNA < 2 000 IU/ml 6 kuukautta hoidon jälkeen. HBeAg-negatiivisten potilaiden hoitovasteeksi määriteltiin HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalisoitunut ALAT-arvo 6 kuukautta hoidon jälkeen.

Kaikkiin klinisiin tutkimuksiin otettiin mukaan kroonista hepatiitti B:tä sairastavia potilaita, joilla oli aktiivinen virusreplikaatio (HBV DNA -menetelmällä mitattuna), kohonnut ALAT-arvo ja kroonista hepatiittia osoittava maksabiopsia. Tutkimukseen WV16240 otettiin mukaan potilaita, jotka olivat HBeAg-positiivisia, kun taas tutkimukseen WV16241 otetut potilaat olivat HBeAg-negatiivisia ja anti-HBe-positiivisia. Molempien tutkimusten hoitajakso kesti 48 viikkoa ja seurantajakso (ilman lääkitystä) 24 viikkoa. Molemmissa tutkimuksissa verrattiin seuraavia hoitoja: Pegasys + plasebo, Pegasys + lamivudiini tai pelkkä lamivudiini. Näihin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut HBV/HIV-koinfektioituneita potilaita.

Taulukossa 12 esitetään näiden kahden tutkimuksen tulokset (seurantajakson jälkeen mitattu vaste). Tutkimuksessa WV16240 ensisijaiset tehon päätepiisteet (endpoints) olivat HBeAg-serokonversio ja HBV-DNA alle 10⁵ kopiota/ml. Tutkimuksessa WV16241 ensisijaiset tehon päätepiisteet olivat ALAT-arvon normalisoituminen ja HBV-DNA alle 2 x 10⁴ kopiota/ml. HBV DNA mitattiin COBAS AMPLICOR -laitteen HBV-testillä (detektoriraja 200 kopiota/ml).

Kaikkiaan 21 %:lla potilaista (283/1351) oli pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi ja 6 %:lla (85/1351) oli kirroosi. Näiden potilaiden vasteessa ei havaittu eroa verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut pitkälle edennyt fibroosia tai kirroosia.

Taulukko 12: Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden serologinen, virologinen ja biokemiallinen vaste

Vaste- muuttuja	HBeAg-positiivinen Tutkimus WV16240			HBeAg-negatiivinen/anti-HBe- positiivinen Tutkimus WV16241		
	Pegasys 180 mikrog + plasebo (n = 271)	Pegasys 180 mikrog + lamivudiini 100 mg (n = 271)	lamivudiini 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 mikrog + plasebo (n = 177)	Pegasys 180 mikrog + lamivudiini 100 mg (n = 179)	lamivudiini 100 mg (n = 181)
HBeAg- serokonversio	32 % #	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA vaste *	32 % #	34 %	22 %	43 % #	44 %	29 %
ALAT-arvon normalisoitu- minen	41 % #	39 %	28 %	59 % #	60 %	44 %
HBsAg- serokonversio	3 % #	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* HBeAg-positiivisilla potilailla: HBV-DNA < 10⁵ kopiota/ml

HBeAg-negatiivisilla/anti-HBe-positiivisilla potilailla: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopiota/ml

p-arvo (vs. lamivudiini) ≤ 0,01 (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel-testi)

Histologinen vaste oli samankaltainen molempien tutkimusten kolmessa hoitohaarassa. Histologinen paraneminen oli kuitenkin todennäköisempää niillä potilailla, jotka osoittivat pysyvän vasteen 24 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Kaikkia potilaita, jotka olivat mukana faasi III -tutkimuksissa loppuun asti, pyydettiin osallistumaan pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen (WV16866). Tutkimuksen WV16240 potilaista, jotka saivat pelkästään Pegasysia ja osallistuivat seurantatutkimukseen, 48 %:lla (73/153) todettiin pysyvä HBeAg-serokonversio 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimuksen WV16241 pelkästään Pegasysia saavista potilaista 42 %:lla (41/97) todettiin HBV-DNA-vaste ja 59 %:lla (58/99) ALAT-arvon normalisoituminen 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Krooninen hepatiitti C

Vasteen ennustettavuus

Ks. kohta 4.2, taulukko 2.

Annosvaste monoterapiassa

Verrattuna 90 mikrog:n annokseen 180 mikrog:n annoksella saavutettiin huomattavasti parempi pysyvä virologinen vaste maksakirroosipotilailla. Toisaalta tulokset 135 mikrog:n ja 180 mikrog:n annoksilla olivat hyvin samanlaiset potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia.

Varmistavat kliiniset tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla

Kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin otettiin mukaan kroonista hepatiitti C:tä sairastavia potilaita, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu interferoneilla. Potilaiden sairaus oli varmistettu, ts. seerumissa oli osoitettavissa oleva pitoisuus HCV-RNA:ta, ALAT-arvo oli koholla (paitsi tutkimuksessa NR16071) ja maksasta otettu koepala oli tyypillinen krooniselle hepatiitille. Tutkimukseen NV15495 otettiin erityisesti mukaan potilaita, joilla oli histologisesti todettu maksakirroosi (noin 80 %) tai joille oli kehitymässä maksakirroosi (noin 20 %). Vain HIV/HCV-koinfektoituneita potilaita otettiin mukaan tutkimukseen NR15961 (ks. taulukko 21). Näillä potilailla oli stabiili HIV-infektio, ja heidän keskimääräinen CD4 T -solumääränsä oli noin 500 solua/mikrol.

HCV-monoinfektoituneet ja HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat, hoitokaaviot, hoidon kesto ja tutkimuksessa saadut tulokset, ks. taulukot 13, 14, 15 ja 21. Virologinen vaste määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle COBAS AMPLICOR -laitteen HCV-testin (versio 2.0) detektiorajan (detektioraja 100 kopiota/ml vastaten 50:tä kansainvälistä yksikköä (IU)/ml). Pysyvän vasteen määritelmä: yksi negatiivinen näyte noin kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 13: CHC-potilaiden virologinen vaste

	Pegasys-monoterapia				Pegasys-kombinaatioterapia		
	Ei-kirroottinen ja kirroottinen		Kirroottinen		Ei-kirroottinen ja kirroottinen		
	Tutkimus NV15496 + NV15497 + NV15801		Tutkimus NV15495		Tutkimus NV15942	Tutkimus NV15801	
	Pegasys 180 mikrog	Interferoni alfa-2a 6 milj. IU/3 milj. IU + 3 milj. IU	Pegasys 180 mikrog	Interferoni alfa-2a 3 milj. IU	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg	Interferoni alfa-2b 3 milj. IU + ribaviriini 1000/1200 mg
	(n = 701) 48 viikkoa	(n = 478) 48 viikkoa	(n = 87) 48 viikkoa	(n = 88) 48 viikkoa	(n = 436) 48 viikkoa	(n = 453) 48 viikkoa	(n = 444) 48 viikkoa
Vaste hoidon lopussa	55 – 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Pysyvä kokonaisvaste	28 – 39 %	11 – 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 %:n luottamusväli erolle: 11-33 %, p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,001

** 95 %:n luottamusväli erolle: 3-16 %, p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,003

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidettujen HCV-monoinfektioon sairastuneiden potilaiden virologiset vasteet genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan sekä genotyypin, hoitoa edeltävän viruskuorman ja viikolla neljä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuina on esitetty taulukossa 14 ja taulukossa 15. Tutkimuksen NV15942 tulokset ovat pohjana genotyyppiin, lähtötason viruskuorman ja viikolla neljä todettuun virologiseen vasteeseen perustuvien hoitosuosituksen antamiselle (ks. taulukot 1, 14 ja 15).

Hoitovaihtoehtojen väliset erot eivät yleensä riipu siitä, oliko potilaalla maksakirroosi ennen hoidon aloittamista; tämän vuoksi hoitosuositukset genotyyppi 1:ssä, 2:ssa tai 3:ssa eivät riipu tästä lähtötilanteen tekijästä.

Taulukko 14: CHC-potilaiden pysyvä virologinen vaste genotyypin ja viruskuorman mukaan jaoteltuina Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

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

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 48 viikkoa vs. Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg, 48 viikkoa: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 1,52 (1,07- 2,17), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,020

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 48 viikkoa vs. Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg, 24 viikkoa: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 2,12 (1,30-3,46), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = 0,002

Tutkimuksissa NV15942 ja ML17131 tarkasteltiin mahdollisuutta harkita genotyyppien 1 ja 4 hoidon lyhentämistä 24 viikkoon pysyvän nopean virologisen vasteen perusteella niillä potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikolla neljä (ks. taulukko 15).

Taulukko 15: CHC-potilaiden (genotyyppi 1 tai 4) pysyvä virologinen vaste viikolla neljä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuna Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

	Tutkimus NV15942		Tutkimus ML17131
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa
Genotyyppi 1, RVR (nopea virologinen vaste)	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Alhainen viruskuorma	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Korkea viruskuorma	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyyppi 1, non RVR (ilman nopeaa virologista vastetta)	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Alhainen viruskuorma	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Korkea viruskuorma	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyyppi 4, RVR (nopea virologinen vaste)	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyyppi 4, non-RVR (ilman nopeaa virologista vastetta)	(3/6)	(4/6)	-

Alhainen viruskuorma = $\leq 800\,000$ IU/ml, korkea viruskuorma = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikoilla 4 ja 24.

Rajalliset tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentämiseen 24 viikkoon saattaa liittyä suurempi taudin uusiutumisen riski (ks. taulukko 16).

Taulukko 16: Virologisen vasteen relapsi hoidon päättyessä potilailla, joilla oli nopea virologinen vaste

	Tutkimus NV15942		Tutkimus NV15801
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 24 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa
Genotyyppi 1, RVR (nopea virologinen vaste)	6.7 % (2/30)	4.3 % (2/47)	0 % (0/24)
Alhainen viruskuorma	3.8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Korkea viruskuorma	25 % (1/4)	9.1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyyppi 4, RVR (nopea virologinen vaste)	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Tutkimuksessa NV17317 tarkasteltiin mahdollisuutta lyhentää hoito 16 viikkoon pysyvän virologisen vasteen perusteella niillä genotyyppien 2 tai 3 potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikkoon 4 mennessä (ks. taulukko 17).

Tutkimuksessa NV17317, johon osallistui genotyyppillä 2 tai 3 infektoituneita potilaita, kaikki potilaat satunnaistettiin saamaan hoitoa joko 16 viikkoa tai 24 viikkoa annostuksella Pegasys 180 mikrog kerran viikossa ihonalaisesti ja ribaviriini 800 mg vuorokaudessa. 16 viikon kokonaisuhoito johti matalampaan pysyvään virologiseen vasteeseen (65 %) kuin 24 viikon hoito (76 %) ($p < 0,0001$).

16 ja 24 hoitoviikon aikana saavutettu pysyvä virologinen vaste tarkasteltiin retrospektiivisessä analyysissä, joka tehtiin potilaille, jotka olivat HCV-RNA-negatiivisia viikkoon 4 mennessä ja joiden viruskuorma hoidon alussa oli alhainen (ks. taulukko 17).

Taulukko 17: CHC-potilaiden (genotyyppi 2 tai 3) pysyvä virologinen vaste kokonaisuudessaan ja viikkoon 4 mennessä todetun nopean virologisen vasteen mukaan jaoteltuna Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoiton jälkeen

Tutkimus NV17317				
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 16 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 24 viikkoa	Hoidon ero [95% CI]	p-arvo
Genotyyppi 2 tai 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 % ; -0,06 %]	p < 0,0001
Genotyyppi 2 tai 3				
RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 % ; -3,7 %]	p = 0,0006
Alhainen viruskuorma	89 % (147/166)	94 % (141/150)		p = 0,11
Korkea viruskuorma	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-5,4 % [-12 % ; 0,9 %] -9,7 % [-15,9 % ; -3,6 %]	p = 0,002

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikolla 4

Tämän hetken tiedon mukaan ei ole varmuutta, johtaako korkeampi ribaviriiniannos (esim. painon mukaan 1000/1200 mg vuorokaudessa) parempaan virologiseen vasteeseen kuin 800 mg:n vuorokausiannos, silloin kun hoidon kesto on lyhennetty 16 viikkoon.

Tutkimustiedot viittaavat siihen, että hoidon lyhentämiseen 16 viikkoon liittyy suurempi taudin uusiutumisen riski (ks. taulukko 18).

Taulukko 18: Virologisen vasteen relapsi hoidon päättyessä genotyyppin 2 tai 3-potilailla, joilla oli nopea virologinen vaste

Tutkimus NV17317				
	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 16 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 24 viikkoa	Hoidon ero [95% CI]	p-arvo
Genotyyppi 2 tai 3	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 % ; 13,6 %]	p < 0,0001
RVR	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 % ; 10,3 %]	p = 0,04
Alhainen viruskuorma	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 % ; 17,4 %]	p = 0,0002
Korkea viruskuorma				

Alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml, korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikolla 4

Pegasysin parempi teho verrattuna interferoni alfa-2a:han osoitettiin myös histologisen vasteen muodossa (mukaan lukien maksakirroosipotilaat ja/tai HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat).

Krooninen hepatiitti C aiempaan hoitoon vastaamattomilla aikuispotilailla

Tutkimukseen MV17150 osallistui aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomia potilaita, jotka satunnaistettiin saamaan neljää erilaista hoitoa:

- Pegasys induktiohoitona 360 mikrog/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 mikrog/viikko 60 viikon ajan
- Pegasys induktiohoitona 360 mikrog/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 mikrog/viikko 36 viikon ajan
- Pegasys 180 mikrog/viikko 72 viikon ajan

- Pegasys 180 mikrog/viikko 48 viikon ajan
Kaikki potilaat saivat ribaviriinia (1000 tai 1200 mg/vrk) yhdistettynä Pegasysiin. Kaikissa hoitoharoissa oli 24 viikkoa kestävä seurantajakso, jonka aikana hoitoa ei annettu.

Hoidon kestoa ja induktioannoksen käyttöä evaluoivat analyysit (moninkertainen regressio- ja yhdistetty ryhmäanalyysi) osoittivat selvästi, että tärkein tekijä pysyvän virologisen vasteen saavuttamisessa on 72 viikkoa kestävä hoito. Erot pysyvässä virologisessa esitetään taulukossa 19. Luvut perustuvat hoidon keston, demografiaan ja aiemman hoidon parhaimpiin vasteisiin.

Taulukko 19: Aiempaan yhdistelmähoitoon (pegyloitu interferoni alfa-2b ja ribaviriini) vastaamattomien potilaiden viikolla 12 todettu virologinen vaste (VR) ja pysyvä virologinen vaste (SVR) Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen.

Tutkimus MV17150			
	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 72 tai 48 viikkoa (N = 942) Potilaat, joilla VR todettu viikolla 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 72 viikkoa (N = 473) SVR potilailla, joilla VR todettu viikolla 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 tai 180 mikrog + ribaviriini 1000/1200 mg 48 viikkoa (N = 469) SVR potilailla, joilla VR todettu viikolla 12^b (N = 57)
Kokonaisvaste	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Alhainen viruskuorma	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Korkea viruskuorma	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyyppi 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Alhainen viruskuorma	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Korkea viruskuorma	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyyppi 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Alhainen viruskuorma	(2/5)	—	(1/2)
Korkea viruskuorma	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Kirroosistatus			
Kirroosi	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Ei kirroosia	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Aiemman hoidon paras vaste			
≥2log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasoissa	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasoissa	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Aiempi paras vaste puuttuu	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Korkea viruskuorma = > 800 000 IU/ml, alhainen viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml

a Virologisen vasteen viikolla 12 saavuttaneina pidettiin niitä potilaita, jotka saavuttivat virologisen suppression viikolla 12 (HCV-RNA-tasot alle mittausrajan, < 50 IU/ml). Analyysistä jätettiin pois ne potilaat, joilla ei ollut HCV-RNA-tuloksia viikolla 12.

b Hoitoon vastaamattomina pidettiin niitä potilaita, jotka saavuttivat virologisen suppression viikolla 12, mutta joilta puuttui HCV-RNA-tuloksia seurantajakson päätyttyä.

HALT-C-tutkimukseen osallistui kroonista hepatiitti C:tä sairastavia potilaita, joilla oli edennyt fibroosi tai kirroosi ja jotka eivät olleet vastanneet aiempaan hoitoon interferoni alfana (pegylöidun tai pegylöimättömän) ja ribaviriinin yhdistelmällä tai pelkällä interferoni alfalla. Potilaita hoidettiin Pegasysillä (180 mikrog/viikko) ja ribaviriinilla (1000 mg tai 1200 mg/vrk). Potilaat, joiden HCV-RNA-tasot olivat alle mittausrajan 20 viikon hoidon jälkeen, jatkoivat Pegasysin ja ribaviriinin

yhdistelmähoitoa yhteensä 48 viikon ajan. Hoidon jälkeen heitä seurattiin vielä 24 viikon ajan. Pysyvän virologisen vasteen ennustettavuus vaihteli aikaisemman hoidon mukaan, ks. taulukko 20.

Taulukko 20: Aiempaan hoitoon vastaamattomien HALT-C-tutkimuspotilaiden pysyvä virologinen vaste aiemman hoidon mukaan jaoteltuna

	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini
Aiempi hoito	1000/1200 mg 48 viikkoa
Interferoni	27 % (70/255)
Pegyloitu interferoni	34 % (13/38)
Interferoni + ribaviriini	13 % (90/692)
Pegyloitu interferoni + ribaviriini	11 % (7/61)

HIV/HCV-koinfektoituneet potilaat

Taulukossa 21 on esitetty Pegasys-monoterapialla tai Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidettujen HIV/HCV-koinfektoituneiden potilaiden virologiset vasteet genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan jaoteltuina.

Taulukko 21: HIV/HCV-koinfektoituneiden potilaiden pysyvä virologinen vaste genotyypin ja hoitoa edeltävän viruskuorman mukaan jaoteltuina Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon jälkeen

Tutkimus NR15961			
	Interferoni alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + plasebo 48 viikkoa	Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg 48 viikkoa
Kaikki potilaat	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotyyppi 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Alhainen viruskuorma	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Korkea viruskuorma	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyyppi 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Alhainen viruskuorma	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Korkea viruskuorma	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg vs. interferoni-alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 5,40 (3,42–8,54), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0001

*Pegasys 180 mikrog + ribaviriini 800 mg vs. Pegasys 180 mikrog: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 2,89 (1,93–4,32), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0001

* Interferoni alfa-2a 3 milj. IU + ribaviriini 800 mg vs. Pegasys 180 mikrog: riskisuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) = 0,53 (0,33–0,85), p-arvo (stratifioitu Cochran-Mantel-Haenszel -testi) = < 0,0084

Hoitoannoksia vertailtiin myöhemmissä tutkimuksissa (NV18209), jossa HCV:n genotyyppi 1:llä ja HIV:llä koinfektoituneille potilaille annettiin Pegasysia 180 mikrogrammaa viikossa 48 viikon ajan yhdessä ribaviriinin kanssa vuorokausiannoksilla 800 mg tai 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg). Tutkimuksessa ei laskettu tehon tilastollista voimaa. Turvallisuusprofiilit molemmissa ribaviriiniryhmissä olivat yhdenmukaisia Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon yhteydessä havaitun haittavaikutusprofiilin kanssa eivätkä antaneet viitteitä merkityksellisistä eroista. Poikkeavaa oli anemian hieman lisääntynyt esiintyvyys ribaviriinin korkeampaa annosta saavien ryhmässä.

HCV-potilaat, joilla on normaali ALAT-arvo

Tutkimukseen NR16071 otettiin HCV-potilaita, joilla oli normaali ALAT-arvo, ja heidät randomisoitiin kolmeen ryhmään. Kahdessa haarassa potilaat saivat Pegasysia 180 mikrog viikossa + ribaviriinia 800 mg vrk:ssa joko 24 tai 48 viikon ajan, jonka jälkeen seurasi 24 viikon seurantajakso ilman lääkitystä. Tutkimuksen kolmannessa haarassa potilaita seurattiin 72 viikkoa ilman hoitoa. Hoitohaaroista raportoitiin samanlainen pysyvä virologinen vaste kuin tutkimuksen NV15942 hoitohaaroista.

Pediatriset potilaat

Krooninen hepatiitti B

Tutkimus YV25718 tehtiin aiemmin hoitamattomilla 3–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla (51 % < 12-vuotiaita), jotka sairastivat HBeAg-positiivista kroonista hepatiitti B:tä ja joiden ALAT-arvo oli > viitealueen yläraja, mutta < 10 x viitealueen yläraja kahdessa \geq 14 vuorokauden välein otetussa verinäytteessä 6 kuukauden aikana ennen ensimmäistä tutkimuslääkeannosta. Kirroosia sairastavia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Yhteensä 151 potilasta, joilla ei ollut pitkälle edennyttä fibroosia, satunnaistettiin suhteessa 2:1 Pegasys-hoitoon (ryhmä A, n=101) tai hoitamattomien verrokkien ryhmään (ryhmä B, n=50). Potilaille, joilla oli pitkälle edennyt fibroosi, osoitettiin Pegasys-hoito (ryhmä C, n=10). Ryhmien A ja C (n=111) potilaat saivat 48 viikon ajan Pegasys-hoitoa kerran viikossa kehon pinta-alan (BSA) mukaisesti, kun taas ryhmän B potilaita seurattiin 48 viikon ajan (pääasiallinen havainnointijakso). Ryhmän B potilailla oli mahdollisuus siirtyä Pegasys-hoitoon pääasiallisen havainnointijakson viikon 48 jälkeen. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikon ajan hoidon jälkeen (ryhmät A ja C) tai pääasiallisen havainnointijakson jälkeen (ryhmä B). Ryhmien A, B ja C potilaat siirtyivät viikon 24 seurantakäynnin jälkeen pitkäkestoiseen seurantajaksoon (5 vuotta hoidon päättymisen jälkeen). Ryhmien A ja B vasteluvut 24 viikon seurannan päättyessä esitetään taulukossa 22. Ryhmässä C hoitovaste Pegasys-hoitoon oli yhdenmukainen ryhmässä A havaitun hoitovasteen kanssa. Tehoa ei ole varmistettu pediatrisilla potilailla, joiden HBV-genotyyppi oli muu kuin genotyyppi A–D.

Taulukko 22: Kroonista hepatiitti B:tä sairastavien lapsipotilaiden serologiset, virologiset ja biokemialliset vasteet

	Ryhmä A (Pegasys-hoito) (N = 101)	Ryhmä B** Hoitamaton (N = 50)	Riskisuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
HBeAg-serokonversio	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
ALAT-arvon normalisoituminen	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9–24,1)	< 0,0001 ²
HBsAg-serokonversio	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
HBsAg:n häviäminen	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Päätetapahtuman HBV DNA < 10⁵ kopiota/ml vastaavasti. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kopiota/ml) / 5,26

** Potilaat, jotka siirtyivät Pegasys-hoitoon pääasiallisen havainnointijakson jälkeen ja ennen 24 viikon seurantaa, laskettiin hoitoon vastaamattomiksi potilaiksi.

¹ Genotyyppillä (A vs. muu kuin A) ja lähtötilanteen ALAT-pitoisuudella (< 5 x viitealueen yläraja ja \geq 5 x viitealueen yläraja) stratifioitu Cochran–Mantel–Haenszelin testi

² Fisherin tarkka testi

HBeAg-serokonversion vasteluku oli pienempi potilailla, joiden HBV-genotyyppi oli D, samoin kuin potilailla, joiden ALAT-pitoisuus ei ollut suurentunut tai oli suurentunut vain minimaalisesti lähtötilanteesta (ks. taulukko 23).

Taulukko 23: HBeAg-serokonversio (%) HBV-genotyypeittäin ja lähtötilanteen ALAT-pitoisuuden mukaan

	Ryhmä A (Pegasys-hoito) (N = 101)	Ryhmä B** Hoitamaton (N = 50)	Riskisuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)
HBV-genotyyppi A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04, 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7, 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1, 101,2)
Muu	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALAT < 1 x viitealueen yläraja	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>= 1 x viitealueen yläraja – <1,5 x viitealueen yläraja	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>= 1,5 x viitealueen yläraja – < 2 x viitealueen yläraja	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>= 2 x viitealueen yläraja – < 5 x viitealueen yläraja	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1, 383,0)
>= 5 x viitealueen yläraja – < 10 x viitealueen yläraja	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06, 20,7)
>= 10 x viitealueen yläraja	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Jos potilaan genotyyppi oli D, suuremmalla osalla lähtötilanteen ALAT-pitoisuus oli < 1,5 x ULN (13/31) verrattuna muihin genotyyppiryhmiin (16/70).

** Potilaat, jotka siirtyivät Pegasys-hoitoon pääasiallisen havainnointijakson jälkeen ja ennen seurantaviikkoa 24, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta.

Rajalliseen tutkimustietoon perustuvat analyysit osoittavat, että ne pediatriiset potilaat, joiden HBV-DNA-pitoisuudet hoitoviikolla 12 oli laskenut enemmän, saavuttivat todennäköisemmin HBeAg-serokonversion seurantavaiheen viikolla 24 (taulukko 24).

Taulukko 24: HBeAg-serokonversion vasteluku (%) määriteltynä HBV-DNA:n laskun mukaan lähtötilanteesta viikkoon 12 Pegasysilla hoidetuilla lapsipotilailla

	HBeAg serokonversion vasteluku	HBV-DNA (IU/mL) lasku lähtötilanteesta viikkoon 12		
		<1 log ₁₀ lasku	1 - <2 log ₁₀ lasku	≥2 log ₁₀ lasku
Kaikki genotyypit (N=101)				
Vasteen saanut	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Genotyyppi-A (N=9)				
Vasteen saanut	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Genotyyppi-B (N=21)				
Vasteen saanut	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Genotyyppi-C (N=34)				
Vasteen saanut	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Genotyyppi-D (N=31)				
Vasteen saanut	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Krooninen hepatiitti C

Tutkijalähtöisessä CHIPS-tutkimuksessa (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa lasta ja nuorta (6–18-vuotiaita) hoidettiin Pegasysillä (100 mikrog/m² kerran viikossa ihon alle) ja ribaviriinilla (15 mg/kg/vrk). Hoito kesti 24 viikkoa (genotyypit 2 ja 3) tai 48 viikkoa (kaikki muut genotyypit). Tutkimuksesta saadut alustavat ja rajalliset turvallisuustiedot eivät poikenneet selvästi verrattuna kroonista hepatiitti C:tä sairastavien aikuispotilaiden yleiseen turvallisuusprofiiliin. Potentiaalista vaikutusta pituuskasvuun ei raportoitu, mitä pidetään tärkeänä havaintona. Yhdistelmän teho oli vastaava kuin aikuisilla.

Tutkimukseen NV17424 (PEDS-C) osallistui 5–17-vuotiaita (55 % < 12-vuotiaita) aiemmin hoitamattomia lapsipotilaita, joilla oli kompensoitunut krooninen C-hepatiitti ja mitattavissa oleva HCV RNA-taso. Heitä hoidettiin 48 viikon ajan Pegasysillä (180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA) /1,73 m² kerran viikossa) ja ribaviriinilla (15 mg/kg/vrk) tai ilman ribaviriinia. Hoidon päättymisen jälkeen kaikki potilaat siirrettiin 24 viikkoa kestäneeseen seurantavaiheeseen. Yhteensä 55 potilasta satunnaistettiin saamaan Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, näistä potilaista 51 % oli naisia, 82 % valkoihaisia ja 82 %:lla oli genotyypin 1 HCV-infektio. Tutkimuksen tehotulokset tässä potilasryhmässä esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25: Pysyvä virologinen vaste: tutkimus NV17424

	Pegasys 180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA) /1,73 m ² + ribaviriini 15 mg/kg (N=55)*
Kaikki HCV-genotyypit**	29 (53 %)
HCV-genotyyppi 1	21/45 (47 %)
HCV-genotyypit 2 ja 3	8/10 (80 %)

*Tulokset viittaavat alle detektorirajan oleviin HCV-RNA-tasoihin, kun HCV-RNA < 50 IU/ml, mitattuna AMPLICOR HCV-laitteella (versio 2) 24 viikkoa hoidon päättymisestä

**Suunniteltu hoidon kesto oli 48 viikkoa genotyypistä riippumatta

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Yhden ihonalaisen 180 mikrog:n Pegasys-injektion jälkeen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden seerumissa oli mitattavissa olevat peginterferoni alfa-2a -pitoisuudet 3–6 tunnin kuluessa. 24 tunnin kuluessa pitoisuus seerumissa oli saavuttanut noin 80 % maksimistaan. Pegasys imeytyy hidastetusti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 72–96 tunnin kuluessa annoksesta. Pegasysin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 84 % ollen sama kuin interferoni alfa-2a:lla.

Jakautuminen

Peginterferoni alfa-2a:ta on eniten verenkierrassa ja solunulkoisessa nesteessä, mitä kuvastaa 6–14 litran jakautumistilavuus (V_d) tasannevaiheessa laskimonsisäisen annon jälkeen ihmisillä. Rotilla tehtyjen massatasapaino- ja kudusjakautumistutkimusten sekä koko kehon autoradioluminografian perusteella peginterferoni alfa-2a jakautuu maksaan, munuaisiin ja luuytimeen sen lisäksi, että sitä on suurina pitoisuuksina veressä.

Biotransformaatio

Pegasysin metabolia ei ole täysin selvillä; kuitenkin rotilla radioleimatulla aineella tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että munuaiset olisivat pääasiallinen ainetta elimistöstä poistava elin.

Eliminaatio

Ihmisillä peginterferoni alfa-2a:n systeeminen puhdistuma on noin 100 kertaa pienempi kuin luonnollisen interferoni alfa-2a:n. Laskimonsisäisen annon jälkeen peginterferoni alfa-2a:n eliminaation puoliintumisaika terveillä vapaaehtoisilla on noin 60–80 tuntia verrattuna tavallisen interferonin 3–4 tuntiin. Eliminaation puoliintumisaika ihonalaisen injektioannon jälkeen on pidempi potilailla, keskimäärin 160 tuntia (84–353 tuntia). Eliminaation puoliintumisaika ei ehkä ainoastaan kuvaa aineen eliminaatiovaihetta vaan saattaa myös kuvastaa Pegasysin viivästynyttä imeytymistä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosriippuvaista Pegasys-altistuksen kasvua on havaittavissa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla kerran viikossa tapahtuvan annostelun jälkeen.

Kun kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastaville potilaille annetaan peginterferoni alfa-2a:ta kerran viikossa, pitoisuudet seerumissa ovat 6–8 viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen kasvaneet 2–3-kertaisiksi verrattuna pitoisuuksiin, joita aikaansaadaan yksittäisillä injektioilla. Kun Pegasysia annetaan kerran viikossa, kertymistä ei tapahdu enää kahdeksan viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen. 48 viikon hoidon jälkeen huippupitoisuuden ja ylläpitotasanteen suhde on noin 1,5–2. Peginterferoni alfa-2a:n pitoisuus seerumissa säilyi kokonaisen viikon (168 tuntia).

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin 50 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa potilasta, joilla oli joko keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tai hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (end stage renal disease, ESRD). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Pegasysia annoksella 180 mikrog kerran viikossa, peginterferoni alfa-2a -altistus oli samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Pegasysia annoksella 180 mikrog kerran viikossa, peginterferoni alfa-2a -altistus oli 60 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, ja siksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienennettyä Pegasys-annosta (135 mikrog kerran viikossa). Pegasys-annos 135 mikrog kerran viikossa johti 13:lla hemodialyysia vaativalla ESRD-potilaalla 34 % pienempään peginterferoni alfa-2a -altistukseen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Kuitenkin useat riippumattomat tutkimukset ovat osoittaneet, että 135 mikrog:n annos on turvallinen, tehokas ja hyvin siedetty ESRD-potilaille (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Pegasysin farmakokinetiikka ihonalaisen kertainjektion jälkeen oli samantapainen terveillä naisilla ja miehillä.

Pediatriset potilaat

Pegasys-valmisteen farmakokinetiikkaa on tutkittu populaatiofarmakokinetiikan avulla kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla (YV25718) sekä kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla (NR16141). Pegasys-valmisteen laskennallinen puhdistuma ja laskennallinen jakautumistilavuus olivat kummassakin tutkimuksessa lineaarisesti suhteessa ruumiin kokoon eli joko kehon pinta-alaan (NR16141) tai ruumiinpainoon (YV25718).

Yhteensä 31 tutkimuksessa YV25718 mukana ollutta kroonista hepatiitti B:tä sairastavaa 3–17-vuotiasta pediatria potilasta osallistui farmakokineettiseen osatutkimukseen ja sai Pegasys-hoitoa kehon pinta-alan mukaisina annostuksina. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella keskimääräinen altistus (AUC) oli antovälin aikana kussakin kehon pinta-alan (BSA) mukaisessa ryhmässä verrannollinen 180 mikrogramman annoksia saaneiden aikuisten keskimääräisen altistuksen kanssa.

14 kroonista hepatiitti C:tä sairastavaa lasta, iältään 2–8-vuotiaita, sai tutkimuksessa NR16141 Pegasysin monoterapiaa annoksella 180 mikrog x kehon pinta-ala (BSA) /1,73 m². Tämän tutkimuksen farmakokineettinen malli osoittaa, että kehon pinta-ala vaikuttaa lineaarisesti lääkkeen puhdistumaan kaikissa tutkituissa ikäryhmissä. Mitä pienempi lapsen kehon pinta-ala on, sen pienempi lääkkeen puhdistuma, ja sitä suurempi lääkkeen altistus. Keskimääräinen altistus (AUC) annosten välillä ennakoitiin 25–70 % suuremmaksi kuin 180 mikrog kiinteää annosta saavilla aikuisilla.

Iäkkäät

Yhden ihonalaisen 180 mikrog:n kertainjektion jälkeen Pegasysin imeytyminen oli hitaampaa yli 62-vuotiailla koehenkilöillä, mutta vastasi muuten imeytymistä nuoremmilla koehenkilöillä (t_{max} yli 62-vuotiailla 115 tuntia vs. 82 tuntia nuoremmilla henkilöillä). AUC oli hieman suurempi (1663 vs. 1295 ng·h/ml), mutta huippupitoisuudet (9,1 vs. 10,3 ng/ml) olivat samanlaiset yli 62-vuotiailla kuin nuoremmillakin. Altistuksen, farmakodynaamisen vasteen ja siedettävyyden perusteella Pegasysin annosta ei tarvitse pienentää iäkkäillä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Pegasysin farmakokinetiikka oli samanlaista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla. Altistus ja farmakokineettiset ominaisuudet olivat samantapaiset sekä maksakirroosipotilailla (Child-Pugh luokka A) että potilailla, joilla ei ollut maksakirroosia.

Annostelupaikka

Pegasysin ihonalainen anto tulisi rajoittaa vatsan ja reisien alueelle, koska imeytynyt määrä oli AUC-arvon perusteella noin 20–30 % suurempi pistettäessä vatsaan ja reisiin. Tutkimuksissa, joissa Pegasysia pistettiin käsivarteen, imeytynyt määrä oli pienempi verrattuna tutkimuksiin, joissa sitä pistettiin vatsaan ja reisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pegasysillä tehdyt ei-kliiniset toksisuustutkimukset ovat rajallisia johtuen interferonien spesifisyydestä eri lajeille. Akuuttia ja kroonista toksisuutta on tutkittu cynomolgus-apinoilla ja löydökset peginterferonia saaneilla apinoilla olivat samanlaisia kuin interferoni alfa-2a:ta saaneilla.

Toksisuustutkimuksia Pegasysin vaikutuksesta lisääntymiseen ei ole tehty. Naarasapinoiden kuukautiskierron pitenemistä havaittiin peginterferoni alfa-2a:n, kuten muidenkin alfainterferonien, annon yhteydessä. Reesusapinoilla interferoni alfa-2a -hoito on aiheuttanut tilastollisesti merkitsevän lisäyksen keskenmenoissa. Vaikka teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu täysiaikaisissa jälkeläisissä, haittavaikutuksia ihmisillä ei voida tällä perusteella sulkea pois.

Pegasys ja ribaviriini

Kun Pegasysia käytettiin yhdessä ribaviriinin kanssa, Pegasys ei aiheuttanut apinoilla mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei ollut havaittu aikaisemmin käytettäessä jompaakumpaa valmistetta yksinään. Pääasiallinen, yhdistelmähoitoon liittyvä muutos oli korjaantuva, lievä tai kohtalainen anemia, joka oli asteeltaan vaikeampi kuin kummankaan valmisteen yksin aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Pegasys 90 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
3 vuotta

Pegasys 135 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
4 vuotta

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml injektionestettä, liuosta, esitäytetyssä ruiskussa (tyyppi I silikonoitu lasi), jossa männän suljin ja kärkisuojuus (butyylikumia; tuotteen kanssa kosketuksessa oleva puoli on päällystetty fluororesiinikalvolla) sekä neula.

Pegasys 90 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 90 mikrogrammaa (µg), 65 mikrogrammaa, 45 mikrogrammaa, 30 mikrogrammaa, 20 mikrogrammaa ja 10 mikrogrammaa. Saatavana pakkauksessa, jossa yksi esitäytetty ruisku.

Pegasys 135 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 135 mikrogrammaa (µg), 90 mikrogrammaa ja 45 mikrogrammaa. Saatavilla olevat pakkauskoot: 1 ja 4 esitäytettyä ruiskua tai monipakkaus, jossa 12 esitäytettyä ruiskua (2 x 6). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 180 mikrogrammaa (μg), 135 mikrogrammaa ja 90 mikrogrammaa. Saatavilla olevat pakkauskoot: 1 ja 4 esitäytettyä ruiskua tai monipakkaus, jossa 12 esitäytettyä ruiskua (2 x 6). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Injektioneste, liuos, on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten tai värjäytymien varalta ennen injektion antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Pegasys 90 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
EU/1/02/221/0017

Pegasys 135 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrog injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 1 x 180 mikrogrammaa INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo (1 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
1 injektiopullo
180 mikrogrammaa/1 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 4 x 180 mikrogrammaa INJEKTIOPULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektio pullo (1 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
4 injektio pulloa
180 mikrogrammaa/1 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

180 mikrog INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pegasys 180 mikrog injektioneste
peginterferoni alfa-2a
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

180 mikrog/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS –1 x 90 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 90 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 90 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku + 1 injektioneula
90 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/017

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 90 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

90 mikrog ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pegasys 90 mikrog injektioneste
peginterferoni alfa-2a
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

90 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 1 x 135 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 135 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku + 1 injektioneula
135 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 135 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 4 x 135 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 135 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
4 esitäytettyä ruiskua + 4 injektioneulaa
135 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 135 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS –6 x 135 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU (EI BLUE BOXIA) –
Monipakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 135 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot
pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
6 esitäytettyä ruiskua +6 injektioneulaa
135 mikrogrammaa/0,5 ml
Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/009

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

pegasys 135 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS –12 x 135 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU (BLUE BOX) -
Monipakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 135 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot
pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
Monipakkaus: 12 (2 x 6) esitäytettyä ruiskua +12 injektioneulaa
135 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/009

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

pegasys 135 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

135 mikrog ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pegasys 135 mikrog injektionestepeginterferoni alfa-2a
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

135 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 1 x 180 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku + 1 injektioneula
180 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/007

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 4 x 180 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
4 esitäytettyä ruiskua + 4 injektioneulaa
180 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/008

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS – 6 x 180 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU (EI BLUE BOXIA) –
Monipakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot
pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
6 esitäytettyä ruiskua + 6 injektioneulaa
180 mikrogrammaa/0,5 ml
Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/010

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS – 12 x 180 mikrogrammaa ESITÄYTETTY RUISKU (BLUE BOX) –
Monipakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku (0,5 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, bentsyylialkoholia (katso tarkemmat tiedot
pakkausselosteesta), natriumasetaattia, etikkahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
Monipakkaus: 12 (2 x 6) esitäytettyä ruiskua + 12 injektioneulaa
180 mikrogrammaa/0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa
Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/221/010

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

pegasys 180 mcg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

180 mikrog ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Pegasys 180 mikrog injektioneste
peginterferoni alfa-2a
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

180 mikrog/0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneite, liuos peginterferoni alfa-2a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pegasys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pegasysia
3. Miten Pegasysia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pegasysin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pegasys on ja mihin sitä käytetään

Pegasys sisältää vaikuttavana aineena peginterferoni alfa-2a:ta, joka on pitkävaikutteinen interferoni. Interferoni on proteiini, joka muuntaa elimistön omaa immuunivastetta auttaen elimistöä taistelussa infektioita ja vakavia tauteja vastaan. Pegasysia käytetään kroonisen hepatiitti B:n tai C:n hoitoon aikuisilla. Sitä käytetään myös kroonisen hepatiitti B:n hoitoon yli 3-vuotiailla lapsilla ja nuorilla sekä kroonisen hepatiitti C:n hoitoon yli 5-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa. Krooninen hepatiitti B ja C ovat maksan virusinfektioita.

Krooninen hepatiitti B: Pegasysia käytetään tavallisesti yksinään.

Krooninen hepatiitti C: Pegasysia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon.

Tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pegasysia

Älä käytä Pegasysia, jos:

- olet allerginen peginterferoni alfa-2a:lle tai interferoneille yleensä tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai jos olet saanut sairaalahoitoa vakavien rintakipujen takia viimeisten kuuden kuukauden aikana.
- sinulla on ns. autoimmuunihepatiitti.
- sinulla on vaikea maksasairaus ja maksasi ei toimi kunnolla (esim. ihosi on muuttunut keltaiseksi).
- potilaana on alle 3-vuotias lapsi.
- jos potilas on lapsi, jolla on tai on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä, kuten vaikea masennus tai itsemurha-ajatuksia.

- sinulla on sekä hepatiitti C -infektio että HIV-infektio ja maksasi ei toimi kunnolla (esim. ihosi on muuttunut keltaiseksi).
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla, lääke jota käytetään hepatiitti B infektion hoitoon (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Pegasys”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Pegasysia.

- jos sinulla on joskus ollut vakavia hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä.
- jos sinulla on joskus ollut masennusta tai depression viittaavia oireita (esim. surullisuuden tunne, masennus jne.).
- jos olet aikuinen ja väärinkäytät tai olet aikaisemmin väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).
- jos sinulla on psoriaasi, sillä se saattaa pahentua Pegasys-hoidon aikana.
- jos sinulla on muita maksaongelmia kun hepatiitti B tai C.
- jos sinulla on diabetes tai korkea verenpaine. Tällöin lääkärisi saattaa pyytää sinua käymään silmätarkastuksessa.
- jos sinulle on kerrottu että sairastat Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymää.
- jos sinulla on kilpirauhassairaus, joka ei pysy lääkkeillä hyvässä hoitotasapainossa.
- jos sinulla on joskus ollut anemia.
- jos sinulle on tehty elinsiirto (maksaa tai munuaista) tai jos sinulle on lähitulevaisuudessa tarkoitus tehdä sellainen.
- jos sinulla on myös HIV-infektio, jota hoidetaan viruksen vastaisella lääkityksellä.
- jos olet keskeyttänyt aiemman hepatiitti C -hoidon anemian tai huonojen veriarvojen takia.

Kun olet aloittanut Pegasys-hoidon, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa:

- jos saat depression viittaavia oireita (esim. surullisuuden tunne, masennus jne.) (ks. kohta 4).
- jos huomaat muutoksia näkökyvyssäsi.
- voit tilapäisesti helpommin saada jonkin infektion Pegasys-hoidon aikana. Ota yhteys lääkäriisi, jos tunnet alkavan infektion oireita (kuten keuhkokuume).
- jos saat flunssaan tai muihin hengitystieinfektioihin viittaavia oireita (kuten yskää, kuumetta tai hengitysvaikeuksia).
- jos huomaat merkkejä verenvuodoista tai sinulle tulee selittämättömiä mustelmia. Ota tässä tapauksessa heti yhteys lääkäriisi.
- jos saat lääkityksen yhteydessä vakavia, allergiseen reaktioon viittaavia oireita (kuten hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma). Hakeudu tällöin välittömästi hoitoon.
- jos saat Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymään viittaavia oireita; sinulla on niskajäykkyyttä, päänsärkyä, ihon tai hiusten värimuutoksia, silmävaivoja (kuten samea näkö), ja/tai kuulohäiriöitä (kuten korvien soiminen).

Hoidon aikana lääkärisi määrää sinut säännöllisesti verikokeisiin, jotta voidaan havaita mahdolliset muutokset veren valkosoluissa (solut, jotka torjuvat tulehduksia), veren punasoluissa (solut, jotka kuljettavat happea), verihiutaleissa (solut, jotka osallistuvat veren hyytymiseen), maksan toiminnassa, verensokerissa tai muissa laboratorioarvoissa.

Hammas- ja ienhäiriöitä, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen, on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivumisella voi olla haitallinen vaikutus hampaisiin ja suun limakalvoihin pitkäaikaisen Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon aikana. Harjaa hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käy säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos saat tällaisen reaktion, huuhto sen jälkeen suusi perusteellisesti.

Lapset ja nuoret

Pegasysin käyttö kroonisen hepatiitti C:n hoitoon on rajoitettu yli 5-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin, ja kroonisen hepatiitti B:n hoitoon sen käyttö on rajoitettu yli 3-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Pegasysia ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille, koska se sisältää bentsyylialkoholia ja voi siksi aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita näille lapsille.

- **Jos lapsellasi on tai on joskus ollut jokin psyykinen häiriö, kerro asiasta lääkärille, joka seuraa lastasi masennusoireiden varalta (ks. kohta 4).**
- **Pegasys-hoito voi hidastaa lapsesi kasvua ja kehitystä (ks. kohta 4).**

Muut lääkevalmisteet ja Pegasys

Älä käytä Pegasysia, jos käytät telbivudiinia (katso ”Älä käytä Pegasysia”), sillä yhdistelmä lisää perifeerisen neuropatian kehittymisen riskiä (tunnottomuutta, pistelyä ja/tai polttavia kiputunteja käsivarsissa ja/tai jaloissa). Siksi Pegasysia ei pidä käyttää yhdessä telbivudiinin kanssa. Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos saat hoitoa telbivudiinilla.

Kerro lääkärillesi, jos käytät astmalääkkeitä, sillä niiden annostusta voidaan mahdollisesti joutua muuttamaan.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio. Kerro lääkärillesi, jos saat hoitoa HIV-infektioon.

Maitohapposidoosi ja maksan toiminnan heikkeneminen ovat haittavaikutuksia, jotka liittyvät HIV-infektion hoitoon käytettyyn HAART-terapiaan (Highly Active Anti-Retroviral Therapy). Jos saat tätä hoitoa, Pegasysin ja ribaviriinin lisääminen lääkitykseesi saattaa lisätä maitohapposidoosin tai maksan toiminnan pettämisen riskiä. Lääkärisi tarkkailee sinua mahdollisten oireiden varalta. Potilailla, jotka saavat tsidovudiinia yhdessä ribaviriinin ja interferonialfan kanssa, on suurentunut riski kehittää anemia. Potilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdessä ribaviriinin ja peginterferonin kanssa, on suurentunut riski saada vaikeita veritauteja. Lue myös ribaviriinivalmisteen pakkausseloste.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Käytettäessä Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa sekä mies- että naispuolisten potilaiden täytyy noudattaa erityistä varovaisuutta seksuaalisessa kanssakäymisessään, jos raskauden mahdollisuus on olemassa. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista syntymättömälle lapselle.

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **nainen** ja käytät Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa, sinun on esitettävä negatiivinen raskaustestitulokset ennen hoidon aloittamista, joka kuukausi hoidon aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan lääkityksen päätyttyä. Voit keskustella asiasta lääkärin kanssa.
- Jos olet **mies** ja käytät Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa, et saa olla yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa ilman kondomia. Kondomin käyttö vähentää riskiä, että ribaviriinia jäisi naisen elimistöön. Jos naispuolinen partnerisi ei tällä hetkellä ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, on hänelle tehtävä raskaustesti joka kuukausi hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun tai partnerisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja seitsemän kuukauden ajan lääkityksen päätyttyä. Voit keskustella asiasta lääkärin kanssa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Ei tiedetä, erittyykö tämä valmiste äidinmaitoon. Älä siksi imetä lastasi, jos saat Pegasys-hoitoa. Yhdistelmähoidossa ribaviriinin kanssa on syytä kiinnittää huomiota ribaviriinivalmisteiden tuoteinformaatiotietoihin.

Tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet itsesi uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi Pegasys-hoidon aikana.

Bentsyylialkoholi

Jokainen Pegasys-injektiopullo sisältää 10 mg bentsyylialkoholia, joka vastaa 10 mg/ml.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gaspingoireyhtymä”). Älä anna Pegasysiä keskosille, vastasyntyneille tai alle 3-vuotiaille lapsille.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät, tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus. Tämä siksi, että suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Natrium

Pegasys sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Pegasysiä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pegasysin annostelu

Lääkärisi määrää sinulle sopivan tarkan Pegasys-annoksen ja neuvoo, kuinka usein pistos tulee ottaa. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hoidon aikana. Älä ylitä sinulle määrättyä annosta.

Pegasysiä käytetään yksinään vain, jos ribaviriini ei jostain syystä sovi sinulle.

Pegasysin annostus yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa on yleensä 180 mikrog kerran viikossa.

Yhdistelmähoidon kesto vaihtelee neljästä kuukaudesta 18 kuukauteen riippuen siitä, minkä tyyppin viruksella olet infektoitunut, kuinka vastaat hoitoon ja oletko saanut hoitoa aiemmin. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa ja noudata saamaasi suositusta hoidon keston suhteen. Pegasys-injektio pistetään tavallisesti juuri ennen nukkumaanmenoa.

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Lääkäri on määrännyt lapsellesi sopivan annoksen ja hän myös kertoo kuinka usein lääke otetaan. Pegasysin tavanomainen annos perustuu lapsen pituuteen ja painoon. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hoidon aikana. Lapsille ja nuorille suositellaan Pegasysin esitäytettyjä ruiskuja, koska niiden käyttö mahdollistaa annoksen sovittamista. Älä ylitä määrättyä annosta.

Yhdistelmähoidon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla lapsilla vaihtelee kuudesta kuukaudesta 12 kuukauteen riippuen siitä, minkä tyyppin viruksella lapsesi on infektoitunut ja kuinka hän vastaa hoitoon. Kroonisen hepatiitti B:n Pegasys-hoidon kesto on 48 viikkoa. Keskustele asiasta lääkäri kanssa ja noudata annettua suositusta hoidon keston suhteen. Pegasys-injektio pistetään tavallisesti juuri ennen nukkumaanmenoa.

Pegasys on tarkoitettu subkutaaniseen (ihonalaiseen) käyttöön. Tämä tarkoittaa, että Pegasys pistetään ihonalaiseen rasvakudokseen vatsassa tai reisissä lyhyen neulan avulla. Jos annat lääkepistokset itse, sinua tullaan neuvomaan pistosten antamisessa lähemmin. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa (ks. ”Pegasysin pistäminen”).

Käytä Pegasysiä juuri siten ja niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos sinusta tuntuu, että Pegasysin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon

Jos Pegasysiä ja ribaviriinia käytetään yhdistelmähoitona, noudata lääkärin määräämiä annosteluohjeita.

Yhdistelmähoito muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon

Jos Pegasysiä käytetään yhdistelmähoitona, noudata lääkärin määräämiä annosteluohjeita ja tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

Jos käytät enemmän Pegasysiä kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Pegasysiä

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 1 tai 2 vuorokautta suunnitelman mukaisen pistosajankohdan jälkeen, ota sinulle määrätty annos mahdollisimman pian. Ota seuraava pistoksesi alkuperäisen suunnitelman mukaisena päivänä.

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 3–5 vuorokautta suunnitelman mukaisen pistosajankohdan jälkeen, ota sinulle määrätty annos mahdollisimman pian. Ota seuraavat pistokset 5 vuorokauden välein, kunnes palaat alkuperäisen pistossuunnitelman mukaiseen viikonpäivään.

Esimerkki: Pistät tavallisesti viikoittaisen Pegasys-annoksen maanantaina. Muistat saman viikon perjantaina (4 vuorokautta myöhässä), että unohdit pistää injektion maanantaina. Sinun tulee pistää normaali, suunnitelman mukainen annos välittömästi perjantaina ja seuraava injektio keskiviikkona (5 vuorokautta perjantain annoksen jälkeen). Seuraava injektio tulee pistää maanantaina eli 5 vuorokautta keskiviikon injektion jälkeen. Olet jälleen normaalissa aikataulun mukaisessa viikonpäivässä ja sinun tulee jatkaa pistämistä joka maanantai.

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 6 vuorokautta suunnitelman mukaisen ajankohdan jälkeen, sinun tulee odottaa ja antaa pistos seuraavana päivänä eli suunnitelman mukaisena normaalina viikonpäivänä.

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos tarvitset apua, miten selvittää unohtuneen Pegasys-annoksen ottamisesta.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut potilaat sairastuvat masennukseen käyttäessään Pegasysiä joko yksinään tai yhdistelmähoitona ribaviriinin kanssa. Muutamissa tapauksissa potilaille on ollut itsemurha-ajatuksia tai heidän käyttäytymisensä on ollut aggressiivista (joskus suunnattu muita kohtaan kuten ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta). Jotkut potilaat ovat tehneet itsemurhan. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos huomaat masentuvaksi tai saat itsemurha-ajatuksia tai jos käytöksesi muuttuu. Voit pyytää perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan sinua tarkkailemaan masennuksen oireita itsessäsi tai mahdollisia muutoksia käytöksessäsi.

Kasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Jotkut Pegasysia kroonisen hepatiitti B:n hoitoon 48 viikon ajan saaneet lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin iän mukaisesti odotettiin. Vielä ei tiedetä, palautuvatko heidän pituuskasvunsa ja painonkehityksensä ennusteeseen hoidon päättymisen jälkeen.

Kroonisen hepatiitti C:n hoitoon annetun Pegasysin ja ribaviriinin vuoden pituisen yhdistelmähoiton aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Useimpien lasten pituuskasvu palautui kasvuennusteeseen hoidon lopettamista seuraavien kahden vuoden kuluessa, ja muistakin lapsista suurimmalla osalla kuuden vuoden kuluessa hoidon päättymisestä. On kuitenkin mahdollista, että Pegasys voi vaikuttaa lapsen lopulliseen pituuteen aikuisena.

Kerro lääkärillesi, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista: vaikea rintakipu, pitkään jatkuva yskä, epäsäännöllinen pulssi, hengitysvaikeudet, sekavuus, masennus, vaikea vatsakipu, verta ulosteissa (tai mustat, tervamaiset ulosteet), vaikea nenäverenvuoto, kuume tai vilunväristykset, näköhäiriöt. Nämä haittavaikutukset voivat olla vakavia, ja tulet ehkä tarvitsemaan nopeaa hoitoa.

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät hyvin yleiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

Aineenvaihdintahäiriöt: Ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Masentuneisuus (tunnet olosi alakuloiseksi ja huonoksi tai tunnet toivottomuutta), ahdistuneisuus, unettomuus, päänsärky, keskittymiskyvyn puute ja huimaus
Hengityshäiriöt: Yskä, hengenahdistus

Ruoansulatushäiriöt: Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu

Ihohäiriöt: Hiusten lähtö ja ihoreaktiot (mukaan lukien kutina, ihotulehdus ja kuiva iho)

Luusto- ja lihashäiriöt: Nivel- ja lihaskipu

Yleisireet: Kuume, voimattomuus, väsymys, vapina, väristykset, kipu, pistospaikan reaktiot
ärtyneisyys (taipumus kiihtyä helposti)

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät yleiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä yhdellä potilaalla kymmenestä):

Infektiot: Sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot. Ylähengitystie-infektio, bronkiitti, suun hiivasieni-infektio ja herpes (yleinen uusiutuva virusinfektio huulissa ja suussa)

Häiriöt veriarvoissa: Vähentynyt määrä verihiutaleita (vaikuttavat veren hyytymiseen), anemia (vähäinen määrä punasoluja) ja suurentuneet imusolmukkeet

Umpieritys: Kilpirauhasen vajaa- ja liikatoiminta

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Mielialan ja emotionaaliset vaihtelut, aggressio, hermostuneisuus, vähentynyt seksuaalinen halu, muistin huononeminen, pyörtyminen, heikkouden tunne, migreeni, puutumisen, kihelmöinti, polttelun tunne, vapina, muutokset makuaistissa, painajaisunet, uneliaisuus

Silmäoireet: Näön hämärtyminen, silmäkipu, silmätulehdus ja kuivat silmät

Korvahäiriöt: Korvasärky

Sydänhäiriöt: Nopea syke, tykytykset, raajojen turvotus

Verisuonisto: Punastuminen

Hengityshäiriöt: Hengenahdistus rasituksen yhteydessä, nenäverenvuoto, nenä- ja nielutulehdus, nenä- ja sivuonteloinfektio (sivuontelot ovat kallon ja kasvojen luissa sijaitsevia ilmalla täyttyneitä rakoja), vuotava nenä, kurkkukipu

Ruoansulatushäiriöt: Oksentelu, ruoansulatushäiriö, nielemisvaikeudet, suuhaavaumat, ienverenvuoto, kieli- ja suutulehdus, ilmavaivat (suolistossa liikaa ilmaa tai kaasua), suun kuivuus ja painonlasku

Ihohäiriöt: Ihottuma, lisääntynyt hikoilu, psoriasis, nokkosrokko, ekseema, valoherkkyys, yöhikoilu

Luusto- ja lihashäiriöt: Selkäsärky, niveltulehdus, lihasheikkous, luusärky, niskäsärky, lihaskipu, lihaskrampit

Sukupuolielimiin liittyvät häiriöt: Impotenssi (kyvyttömyys säilyttää erektio)

Yleisoireet: Rintakipu, influenssan tapainen tauti, huonovointisuus, horrostila, rintakipu, kuumat aallot, jano

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät melko harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä alle yhdellä potilaalla sadasta):

Infektiot: Keuhkokuume, ihoinfektio

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet: Kasvain maksassa

Immuunijärjestelmä: sarkoidoosi (eri puolilla kehoa esiintyvä sidekudostulehdus), kilpirauhastulehdus

Umpieritys: Diabetes (korkea verensokeri)

Aineenvaihduntahäiriöt: Dehydraatio

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Itsemurha-ajatukset, aistiharhat (vakava persoonallisuushäiriö ja kyvyttömyys toimia sosiaalisesti normaalilla tavalla), perifeerinen neuropatia (häiriö raajojen hermoissa)

Silmäoireet: Verkkokalvon verenvuoto (verkkokalvo sijaitsee silmän takaosassa)

Korvahäiriöt: Heikentynyt kuulo

Verisuonisto: Kohonnut verenpaine

Hengityshäiriöt: Vinkuva hengitys

Ruoansulatushäiriöt: Verenvuoto ruoansulatuskanavassa

Maksan häiriöt: Maksan toimintahäiriö

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä yhdellä potilaalla 1000:sta):

Infektiot: Sydäntulehdus, ulkokorvan tulehdus

Häiriöt veriarvoissa: Punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden voimakas lasku

Immuunijärjestelmä: Vakava allerginen reaktio, punahukka eli SLE (tauti, jossa elimistö hyökkää omia soluja vastaan), nivelreuma (autoimmuunitauti)

Umpieritys: Diabetekseen liittyvä ketoasidoosi (epätasapainossa olevan diabeteksen seuraus)

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Itsemurha, psykoottinen häiriö (vakava persoonallisuushäiriö ja kyvyttömyys toimia sosiaalisesti normaalilla tavalla), kooma (syvä, pitkittynyt tajuttomuustila), kouristukset, kasvohalvaus (kasvolihasten heikkous)

Silmäoireet: Näköhermon tulehdus, näköhermon nystyn turvotus, verkkokalvotulehdus, sarveiskalvon haavauma

Sydänhäiriöt: Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, kipua sydämessä, nopea sydämen rytmi, rytmihäiriöt tai sydänlihaks- ja sydänpussitulehdus

Verisuonisto: Aivoverenvuoto ja verisuonitulehdus

Hengityshäiriöt: Interstitiaalipneumoniitti (keuhkotulehdus, joka voi olla kuolemaan johtava), keuhkoveritulppa

Ruoansulatushäiriöt: Maha- tai pohjukaissuolihaava, haimatulehdus

Maksan häiriöt: Maksan vajaatoiminta, sappitietulehdus, rasvamaksa

Luusto- ja lihashäiriöt: Lihastulehdus

Munuaishäiriöt: Munuaisten vajaatoiminta

Vammat ja myrkytykset: Aineen yliannostus

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät hyvin harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä alle yhdellä potilaalla 10000:sta):

Häiriöt veriarvoissa: Aplastinen anemia (luuydin ei pysty tuottamaan punasoluja eikä valkosoluja eikä verihiutaleita)

Immuunijärjestelmä: Idiopaattinen (tai tromboottinen) trombosytopeninen purppura (tauditila, johon liittyy lisääntynyt taipumus saada mustelmia, verenvuotoa, vähentynyt määrä verihiutaleita, anemia ja voimakas heikkouden tunne)

Silmäoireet: Näönmenetys

Ihohäiriöt: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi/Stevens–Johnsonin oireyhtymä/erythema multiforme (erilaisia ihottumia, jotka ovat vakavuudeltaan vaihtelevia, jopa kuolemaan johtavia, ja joihin saattaa

liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihoalueiden arpeutumista), angioedeema (ihon ja limakalojen turvotus)

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon:

Häiriöt veriarvoissa: Punasoluaplasia (vaikea anemian muoto, jossa kehon punasolujen tuotanto on hidastunut tai loppunut). Oireina voivat olla poikkeuksellinen väsymys ja voimanpuute

Immuunijärjestelmä: Vogt-Koyanagi-Harada -oireyhtymä – harvinainen sairaus, johon kuuluu näön ja kuulon menetystä sekä ihon pigmenttimuutoksia; maksa- tai munuaissiirännäisen hylkimisreaktiot

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Mania (tila, jossa mieliala on liioitellun kohonnut) ja kaksisuuntainen mielialahäiriö (tila, jossa mieliala vaihtelee kiihtymyksestä masennukseen tai epätoivoon), ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta, aivohalvaus

Silmäoireet: Verkkokalvon irtauman harvinainen muoto, jonka aiheuttaa verkkokalvon alle kertynyt neste

Verisuonisto: Perifeerinen iskemia (raajojen heikentynyt verenkierto)

Ruoansulatuselimistö: Iskeeminen koliitti (riittämätön suolen verensaanti), kielen värjäytyminen

Luusto- ja lihashäiriöt: Vakava lihasvaurio ja kipu

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi).

Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia Pegasys-hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos Pegasysia käytetään yksinään hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla, jotkin näistä edellä luetelluista haittavaikutuksista ovat epätodennäköisempiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pegasysin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt.viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos injektiopullo tai pakkaus on vahingoittunut, jos liuos on samea, jos siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritön tai vaalean keltainen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pegasys sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2a. Jokainen injektiopullo (1 ml) sisältää 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

- Muut aineet ovat natriumkloridi, polysorbaatti 80, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Pegasysiä on saatavana injektiooliuksena kertakäyttöön tarkoitetuissa injektiopulloissa (1 ml) joko yhden tai neljän pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pegasysin pistäminen

Tässä ohjeessa selitetään, miten Pegasys-injektiopulloja käytetään antaessasi pistokset itsellesi tai lapsellesi. Lue ohje huolellisesti ja seuraa sitä kohta kohdalta. Lääkärisi tai hoitaja tulee neuvomaan sinua pistosten antamisessa.

Esivalmistelut

Pese kädet huolellisesti, ennen kuin kosket pistoksen antamisessa tarvittaviin välineisiin.

Ota ensin esille seuraavat tarvittavat välineet:

Pakkaukseen sisältyy:

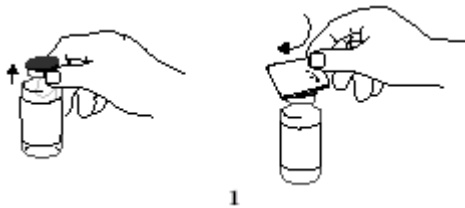
- Pegasys-injektionestepullo

Pakkaukseen ei sisälly:

- 1 ml:n ruisku
- pitkä neula, jolla Pegasys-liuos otetaan pullosta
- lyhyt neula, jolla annos pistetään ihon alle
- puhdistuslappu
- pieni side tai steriili harsotaitos
- laastari
- jätteille tarkoitettu astia

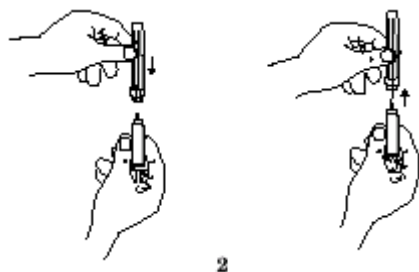
Pegasys-annoksen mittaaminen

- Poista (kumitulpan päällä oleva) suojuus Pegasys-injektiopullon päältä **(1)**.

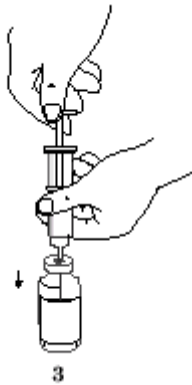


- Puhdista kumitulppa puhdistuslapulla.
Voit käyttää samaa lappua pistettävän ihoalueen puhdistamiseen.

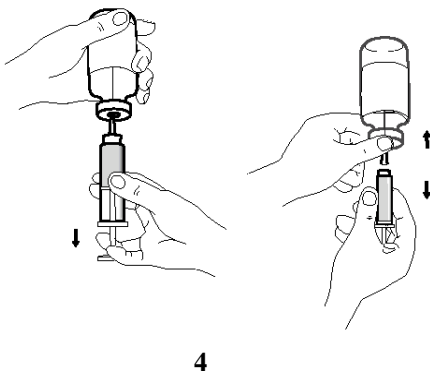
- Ota ruisku pois kääreestään, mutta älä koske sen kärkiosaan.
- Aseta pitkä neula (paperikääreen poistamisen jälkeen) tukevasti paikoilleen kiinni ruiskun kärkeen **(2)**.



- Poista neulan suojuks koskettamatta itse neulaosaan. Pidä ruisku (neuloineen) kädessäsi.
- Pistä neula Pegasys-injektiopullon kumitulpan läpi (3).

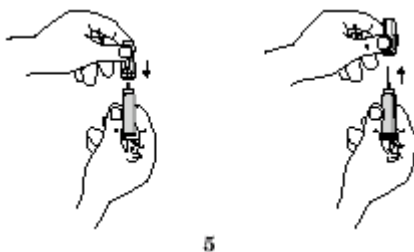


- Pidä injektiopulloa ruiskuineen kädessäsi ja käännä pullo ylösalaisin (4).



Ruiskun osoittaessa pystysuoraan ylöspäin varmista, että neulan kärki on injektioneesteessä. Toinen kätesi on tällöin vapaana ruiskun männän liikuttamista varten.

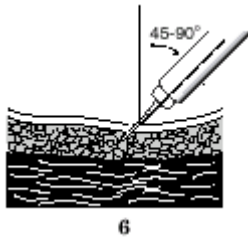
- Vedä ruiskuun hitaasti nestettä vähän suurempi annos kuin mitä lääkärisi on sinulle määrännyt.
- Kun ruisku neuloineen on pullossa siten, että pullo pohja osoittaa ylöspäin, ota ruisku irti pitkästä neulasta (jää injektiopulloon), mutta varo koskettamasta ruiskun kärkiosaa.
- Laita sitten lyhyt neula (poista ensin paperikääre) huolellisesti paikoilleen ruiskuun (5).



- Poista sen jälkeen neulan suojuks.
- Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos näet ilmakuplia, vedä mäntää hieman ulospäin. Saat ilmakuplat pois pitämällä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin, ja naputtamalla ruiskua varovasti. Tällöin kuplat nousevat ylös. Paina sitten mäntää, kunnes ruiskussa on haluamasi annos. Laita neulan suojuks takaisin neulan päälle ja pidä ruisku neuloineen vaaka-asennossa käyttöön asti.
- Anna injektioneesteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen pistoksen antamista tai lämmitä ruiskua kämmentesi välissä.
- Tarkasta injektioneeste silmämääräisesti ennen pistoksen antoa. Älä käytä sitä, jos se on värjäytynyt tai jos siinä on hiukkasia. Tämän jälkeen kaikki on valmista itse pistosta varten.

Pistoksen antaminen

- Valitse pistoskohta reisistä tai vatsasta (navan aluetta ja vyötäröä lukuun ottamatta). Vaihda pistoskohtaa joka kerta.
- Puhdista ja desinfioi puhdistuslapulla ihoalue, johon aiot antaa pistoksen.
- Odota, kunnes alue on kuivunut.
- Poista neulan suojus.
- Nosta toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä ruisku toisessa kädessäsi samalla tavalla kuin pitäisit kynää.
- Vie neula kokonaan ihopoimuun 45–90 asteen kulmassa (6).



- Pistä injektioneste ihon alle painamalla ruiskun mäntää kevyesti pohjaan asti.
- Vedä neula suoraan ulos ihosta.
- Paina pistoskohtaa pienellä siteellä tai steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa usean sekunnin ajan.

Älä hiero pistoskohtaa. Jos pistoskohdasta vuotaa verta, peitä se laastarilla.

Pistostarvikkeiden hävittäminen

Ruisku, neula ja kaikki pistokseen tarvittavat välineet on tarkoitettu kertakäyttöön ja ne on hävitettävä pistoksen annon jälkeen. Laita ruisku ja neula kunnolla suljettuun astiaan hävitystä varten. Pyydä lääkäriltäsi, sairaalasta tai apteekista sopiva säiliö.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pegasys 90 mikrogrammaa injektioneeste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneeste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneeste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
peginterferoni alfa-2a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pegasys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pegasysia
3. Miten Pegasysia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pegasysin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pegasys on ja mihin sitä käytetään

Pegasys sisältää vaikuttavana aineena peginterferoni alfa-2a:ta, joka on pitkävaikutteinen interferoni. Interferoni on proteiini, joka muuntaa elimistön omaa immuunivastetta auttaen elimistöä taistelussa infektioita ja vakavia tauteja vastaan. Pegasysia käytetään kroonisen hepatiitti B:n tai C:n hoitoon aikuisilla. Sitä käytetään myös kroonisen hepatiitti B:n hoitoon yli 3-vuotiailla lapsilla ja nuorilla sekä kroonisen hepatiitti C:n hoitoon yli 5-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa. Krooninen hepatiitti B ja C ovat maksan virusinfektioita.

Krooninen hepatiitti B: Pegasysia käytetään tavallisesti yksinään.

Krooninen hepatiitti C: Pegasysia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon.

Tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Pegasysia

Älä käytä Pegasysia, jos:

- olet allerginen peginterferoni alfa-2a:lle tai interferoneille yleensä tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai jos olet saanut sairaalahoitoa vakavien rintakipujen takia viimeisten kuuden kuukauden aikana.
- sinulla on ns. autoimmuunihepatiitti.
- sinulla on vaikea maksasairaus ja maksasi ei toimi kunnolla (esim. ihosi on muuttunut keltaiseksi).
- potilaana on alle 3-vuotias lapsi.
- jos potilas on lapsi, jolla on tai on ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä, kuten vaikea masennus tai itsemurha-ajatuksia.

- sinulla on sekä hepatiitti C -infektio että HIV-infektio ja maksasi ei toimi kunnolla (esim. ihosi on muuttunut keltaiseksi).
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla, lääke jota käytetään hepatiitti B infektion hoitoon (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Pegasys”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Pegasysia.

- jos sinulla on joskus ollut vakavia hermostollisia tai psyykkisiä häiriöitä.
- jos sinulla on joskus ollut masennusta tai depression viittaavia oireita (esim. surullisuuden tunne, masennus jne.).
- jos olet aikuinen ja väärinkäytät tai olet aikaisemmin väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).
- jos sinulla on psoriaasi, sillä se saattaa pahentua Pegasys-hoidon aikana.
- jos sinulla on muita maksaongelmia kun hepatiitti B tai C.
- jos sinulla on diabetes tai korkea verenpaine. Tällöin lääkärisi saattaa pyytää sinua käymään silmätarkastuksessa.
- jos sinulle on kerrottu että sairastat Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymää.
- jos sinulla on kilpirauhassairaus, joka ei pysy lääkkeillä hyvässä hoitotasapainossa.
- jos sinulla on joskus ollut anemia.
- jos sinulle on tehty elinsiirto (maksa tai munuainen) tai jos sinulle on lähitulevaisuudessa tarkoitus tehdä sellainen.
- jos sinulla on myös HIV-infektio, jota hoidetaan viruksen vastaisella lääkityksellä.
- jos olet keskeyttänyt aiemman hepatiitti C -hoidon anemian tai huonojen veriarvojen takia.

Kun olet aloittanut Pegasys-hoidon, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa:

- jos saat depression viittaavia oireita (esim. surullisuuden tunne, masennus jne.) (ks. kohta 4).
- jos huomaat muutoksia näkökyvyssäsi.
- voit tilapäisesti helpommin saada jonkin infektion Pegasys-hoidon aikana. Ota yhteys lääkäriisi, jos tunnet alkavan infektion oireita (kuten keuhkokuume).
- jos saat flunssaan tai muihin hengitystieinfektioihin viittaavia oireita (kuten yskää, kuumetta tai hengitysvaikeuksia).
- jos huomaat merkkejä verenvuodoista tai sinulle tulee selittämättömiä mustelmia. Ota tässä tapauksessa heti yhteys lääkäriisi.
- jos saat lääkityksen yhteydessä vakavia, allergiseen reaktioon viittaavia oireita (kuten hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma). Hakeudu tällöin välittömästi hoitoon.
- jos saat Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) -oireyhtymään viittaavia oireita; sinulla on niskajäykkyyttä, päänsärkyä, ihon tai hiusten värimuutoksia, silmävaivoja (kuten samea näkö), ja/tai kuulohäiriöitä (kuten korvien soiminen).

Hoidon aikana lääkärisi määrää sinut säännöllisesti verikokeisiin, jotta voidaan havaita mahdolliset muutokset veren valkosoluissa (solut, jotka torjuvat tulehduksia), veren punasoluissa (solut, jotka kuljettavat happea), verihiutaleissa (solut, jotka osallistuvat veren hyytymiseen), maksan toiminnassa, verensokerissa tai muissa laboratorioarvoissa.

Hammas- ja ienhäiriöitä, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen, on raportoitu Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivumisella voi olla haitallinen vaikutus hampaisiin ja suun limakalvoihin pitkäaikaisen Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon aikana. Harjaa hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käy säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos saat tällaisen reaktion, huuhto sen jälkeen suusi perusteellisesti.

Lapset ja nuoret

Pegasysin käyttö kroonisen hepatiitti C:n hoitoon on rajoitettu yli 5-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin, ja kroonisen hepatiitti B:n hoitoon sen käyttö on rajoitettu yli 3-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Pegasysia ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille, koska se sisältää bentsyylialkoholia ja voi siksi aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita näille lapsille.

- **Jos lapsellasi on tai on joskus ollut jokin psyykinen häiriö, kerro asiasta lääkärille, joka seuraa lastasi masennusoireiden varalta (ks. kohta 4).**
- **Pegasys-hoito voi hidastaa lapsesi kasvua ja kehitystä (ks. kohta 4).**

Muut lääkevalmisteet ja Pegasys

Älä käytä Pegasysia, jos käytät telbivudiinia (katso ”Älä käytä Pegasysia”), sillä yhdistelmä lisää perifeerisen neuropatian kehittymisen riskiä (tunnottomuutta, pistelyä ja/tai polttavia kiputunteja käsivarsissa ja/tai jaloissa). Siksi Pegasysia ei pidä käyttää yhdessä telbivudiinin kanssa. Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos saat hoitoa telbivudiinilla.

Kerro lääkärillesi, jos käytät astmalääkkeitä, sillä niiden annostusta voidaan mahdollisesti joutua muuttamaan.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio. Kerro lääkärillesi, jos saat hoitoa HIV-infektioon.

Maitohapposidoosi ja maksan toiminnan heikkeneminen ovat haittavaikutuksia, jotka liittyvät HIV-infektion hoitoon käytettyyn HAART-terapiaan (Highly Active Anti-Retroviral Therapy). Jos saat tätä hoitoa, Pegasysin ja ribaviriinin lisääminen lääkitykseesi saattaa lisätä maitohapposidoosin tai maksan toiminnan pettämisen riskiä. Lääkärisi tarkkailee sinua mahdollisten oireiden varalta.

Potilailla, jotka saavat tsidovudiinia yhdessä ribaviriinin ja interferonialfan kanssa, on suurentunut riski kehittää anemia. Potilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdessä ribaviriinin ja peginterferonin kanssa, on suurentunut riski saada vaikeita veritauteja. Lue myös ribaviriinivalmisteen pakkausseloste. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Käytettäessä Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa sekä mies- että naispuolisten potilaiden täytyy noudattaa erityistä varovaisuutta seksuaalisessa kanssakäymisessään, jos raskauden mahdollisuus on olemassa. Ribaviriini voi olla erittäin vahingollista syntymättömälle lapselle.

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **nainen** ja käytät Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa, sinun on esitettävä negatiivinen raskaustestitulokset ennen hoidon aloittamista, joka kuukausi hoidon aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan lääkityksen päätyttyä. Voit keskustella asiasta lääkärisi kanssa.
- Jos olet **mies** ja käytät Pegasysia yhdessä ribaviriinin kanssa, et saa olla yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa ilman kondomia. Kondomin käyttö vähentää riskiä, että ribaviriinia jäisi naisen elimistöön. Jos naispuolinen partnerisi ei tällä hetkellä ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, on hänelle tehtävä raskaustesti joka kuukausi hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sinun tai partnerisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja seitsemän kuukauden ajan lääkityksen päätyttyä. Voit keskustella asiasta lääkärisi kanssa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Ei tiedetä, erittyykö tämä valmiste äidinmaitoon. Älä siksi imetä lastasi, jos saat Pegasys-hoitoa. Yhdistelmähoidossa ribaviriinin kanssa on syytä kiinnittää huomiota ribaviriinivalmisteiden tuoteinformaatioihin.

Tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet itsesi uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi Pegasys-hoidon aikana.

Bentsyylialkoholi

Jokainen esitetytty Pegasys-ruisku sisältää 5 mg bentsyylialkoholia, joka vastaa 10 mg/ml.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gaspingoireyhtymä”). Älä anna Pegasysiä keskosille, vastasyntyneille tai alle 3-vuotiaille lapsille.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät, tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus. Tämä siksi, että suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Natrium

Pegasys sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Pegasysiä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pegasysin annostelu

Lääkärisi määrää sinulle sopivan tarkan Pegasys-annoksen ja neuvoo, kuinka usein pistos tulee ottaa. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hoidon aikana. Älä ylitä sinulle määrättyä annosta.

Pegasysiä käytetään yksinään vain, jos ribaviriini ei jostain syystä sovi sinulle.

Pegasysin annostus yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa on yleensä 180 mikrog kerran viikossa.

Yhdistelmähoidon kesto vaihtelee neljästä kuukaudesta 18 kuukauteen riippuen siitä, minkä tyyppin viruksella olet infektoitunut, kuinka vastaat hoitoon ja oletko saanut hoitoa aiemmin. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa ja noudata saamaasi suositusta hoidon keston suhteen. Pegasys-injektio pistetään tavallisesti juuri ennen nukkumaanmenoa.

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Lääkäri on määrännyt lapsellesi sopivan annoksen ja hän myös kertoo kuinka usein lääke otetaan. Pegasysin tavanomainen annos lapsen pituuteen ja painoon. Annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hoidon aikana. Lapsille ja nuorille suositellaan Pegasysin esitäytettyjä ruiskuja, koska niiden käyttö mahdollistaa annoksen sovittamista. Älä ylitä määrättyä annosta.

Yhdistelmähoidon kesto kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla lapsilla vaihtelee kuudesta kuukaudesta 12 kuukauteen riippuen siitä, minkä tyyppin viruksella lapsesi on infektoitunut ja kuinka hän vastaa hoitoon. Kroonisen hepatiitti B:n Pegasys-hoidon kesto on 48 viikkoa. Keskustele asiasta lääkäri kanssa ja noudata annettua suositusta hoidon keston suhteen. Pegasys-injektio pistetään tavallisesti juuri ennen nukkumaanmenoa.

Pegasys on tarkoitettu subkutaaniseen (ihonalaiseen) käyttöön. Tämä tarkoittaa, että Pegasys pistetään ihonalaiseen rasvakudokseen vatsassa tai reisissä lyhyen neulan avulla. Jos annat lääkepistokset itse, sinua tullaan neuvomaan pistosten antamisessa lähemmin. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa (ks. ”Pegasysin pistäminen”).

Käytä Pegasysiä juuri siten ja niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos sinusta tuntuu, että Pegasysin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon

Jos Pegasysiä ja ribaviriinia käytetään yhdistelmähoitona, noudata lääkärin määräämiä annosteluohjeita.

Yhdistelmähoito muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen hepatiitti C:n hoitoon

Jos Pegasysiä käytetään yhdistelmähoitona, noudata lääkärin määräämiä annosteluohjeita ja tutustu myös Pegasysin kanssa käytettävien muiden lääkevalmisteiden pakkausselosteisiin.

Jos käytät enemmän Pegasysiä kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat ottaa Pegasysiä

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 1 tai 2 vuorokautta suunnitelman mukaisen pistosajankohdan jälkeen, ota sinulle määrätty annos mahdollisimman pian. Ota seuraava pistoksesi alkuperäisen suunnitelman mukaisena päivänä.

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 3–5 vuorokautta suunnitelman mukaisen pistosajankohdan jälkeen, ota sinulle määrätty annos mahdollisimman pian. Ota seuraavat pistokset 5 vuorokauden välein, kunnes palaat alkuperäisen pistossuunnitelman mukaiseen viikonpäivään.

Esimerkki: Pistät tavallisesti viikoittaisen Pegasys-annoksen maanantaina. Muistat saman viikon perjantaina (4 vuorokautta myöhässä), että unohtit pistää injektioita maanantaina. Sinun tulee pistää normaali, suunnitelman mukainen annos välittömästi perjantaina ja seuraava injektio keskiviikkona (5 vuorokautta perjantain annoksen jälkeen). Seuraava injektio tulee pistää maanantaina eli 5 vuorokautta keskiviikon injektioita jälkeen. Olet jälleen normaalissa aikataulun mukaisessa viikonpäivässä ja sinun tulee jatkaa pistämistä joka maanantai.

Jos huomaat unohtaneesi yhden pistoksen 6 vuorokautta suunnitelman mukaisen ajankohdan jälkeen, sinun tulee odottaa ja antaa pistos seuraavana päivänä eli suunnitelman mukaisena normaalina viikonpäivänä.

Ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin, jos tarvitset apua, miten selvittää unohtuneen Pegasys-annoksen ottamisesta.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut potilaat sairastuvat masennukseen käyttäessään Pegasysiä joko yksinään tai yhdistelmähoitona ribaviriinin kanssa. Muutamissa tapauksissa potilailla on ollut itsemurha-ajatuksia tai heidän käyttäytymisensä on ollut aggressiivista (joskus suunnattu muita kohtaan kuten ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta). Jotkut potilaat ovat tehneet itsemurhan. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos huomaat masentuviasi tai saat itsemurha-ajatuksia tai jos käytöksesi muuttuu. Voit pyytää perheenjäseniäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan sinua tarkkailemaan masennuksen oireita itsessäsi tai mahdollisia muutoksia käytöksessäsi.

Kasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Jotkut Pegasysia kroonisen hepatiitti B:n hoitoon 48 viikon ajan saaneet lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin iän mukaisesti odotettiin. Vielä ei tiedetä, palautuvatko heidän pituuskasvunsa ja painonkehityksensä ennusteeseen hoidon päättymisen jälkeen.

Kroonisen hepatiitti C:n hoitoon annetun Pegasysin ja ribaviriinin vuoden pituisen yhdistelmähoiton aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Useimpien lasten kasvu palautui kasvuennusteeseen hoidon lopettamista seuraavien kahden vuoden kuluessa, ja muistakin lapsista suurimmalla osalla kuuden vuoden kuluessa hoidon päättymisestä. On kuitenkin mahdollista, että Pegasys-hoito voi vaikuttaa lapsen lopulliseen pituuteen aikuisena.

Kerro lääkärillesi, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista: vaikea rintakipu, pitkään jatkuva yskä, epäsäännöllinen pulssi, hengitysvaikeudet, sekavuus, masennus, vaikea vatsakipu, verta ulosteissa (tai mustat, tervamaiset ulosteet), vaikea nenäverenvuoto, kuume tai vilunväristykset, näköhäiriöt. Nämä haittavaikutukset voivat olla vakavia ja tulet ehkä tarvitsemaan nopeaa hoitoa.

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät hyvin yleiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

Aineenvaihdintahäiriöt: Ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Masentuneisuus (tunnet olosi alakuloiseksi ja huonoksi tai tunnet toivottomuutta), ahdistuneisuus, unettomuus, päänsärky, keskittymiskyvyn puute ja huimaus
Hengityshäiriöt: Yskä, hengenahdistus

Ruoansulatushäiriöt: Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu

Ihohäiriöt: Hiusten lähtö ja ihoreaktiot (mukaan lukien kutina, ihotulehdus ja kuiva iho)

Luusto- ja lihashäiriöt: Nivel- ja lihaskipu

Yleisireet: Kuume, voimattomuus, väsymys, vapina, väristykset, kipu, pistospaikan reaktiot
ärtyneisyys (taipumus kiihtyä helposti)

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät yleiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä yhdellä potilaalla kymmenestä):

Infektiot: Sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot. Ylähengitystie-infektio, bronkiitti, suun hiiwasieni-infektio ja herpes (yleinen uusiutuva virusinfektio huulissa ja suussa)

Häiriöt veriarvoissa: Vähentynyt määrä verihiutaleita (vaikuttavat veren hyytymiseen), anemia (vähäinen määrä punasoluja) ja suurentuneet imusolmukkeet

Umpieritys: Kilpirauhasen vajaa- ja liikatoiminta

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Mielialan ja emotionaaliset vaihtelut, aggressio, hermostuneisuus, vähentynyt seksuaalinen halu, muistin huononeminen, pyörtymisen, heikkouden tunne, migreeni, puutumisen, kihelmöinti, polttelun tunne, vapina, muutokset makuaistissa, painajaisunet, uneliaisuus

Silmäoireet: Näön hämärtyminen, silmäkipu, silmätulehdus ja kuivat silmät

Korvahäiriöt: Korvasärky

Sydänhäiriöt: Nopea syke, tykytykset, raajojen turvotus

Verisuonisto: Punastuminen

Hengityshäiriöt: Hengenahdistus rasituksen yhteydessä, nenäverenvuoto, nenä- ja nielutulehdus, nenä- ja sivuonteloinfektio (sivuontelot ovat kallon ja kasvojen luissa sijaitsevia ilmalla täyttyneitä rakoja), vuotava nenä, kurkkukipu

Ruoansulatushäiriöt: Oksentelu, ruoansulatushäiriö, nielemisvaikeudet, suuhaavaumat, ienverenvuoto, kieli- ja suutulehdus, ilmavaivat (suolistossa liikaa ilmaa tai kaasua), suun kuivuus ja painonlasku

Ihohäiriöt: Ihottuma, lisääntynyt hikoilu, psoriasis, nokkosrokko, ekseema, valoherkkyys, yöhikoilu

Luusto- ja lihashäiriöt: Selkäsärky, niveltulehdus, lihasheikkous, luusärky, niskäsärky, lihaskipu, lihaskrampit

Sukupuolielimiin liittyvät häiriöt: Impotenssi (kyvyttömyys säilyttää erektio)

Yleisoireet: Rintakipu, influenssan tapainen tauti, huonovointisuus, horrostila, rintakipu, kuumat aallot, jano

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät melko harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä 1–100 potilaalla):

Infektiot: Keuhkokuume, ihoinfektio

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet: Kasvain maksassa

Immuunijärjestelmä: sarkoidoosi (eri puolilla kehoa esiintyvä sidekudostulehdus), kilpirauhastulehdus

Umpieritys: Diabetes (korkea verensokeri)

Aineenvaihduntahäiriöt: Dehydraatio

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Itsemurha-ajatukset, aistiharhat (vakava persoonallisuushäiriö ja kyvyttömyys toimia sosiaalisesti normaalilla tavalla), perifeerinen neuropatia (häiriö raajojen hermoissa)

Silmäoireet: Verkkokalvon verenvuoto (verkkokalvo sijaitsee silmän takaosassa)

Korvahäiriöt: Heikentynyt kuulo

Verisuonisto: Kohonnut verenpaine

Hengityshäiriöt: Vinkuva hengitys

Ruoansulatushäiriöt: Verenvuoto ruoansulatuskanavassa

Maksan häiriöt: Maksan toimintahäiriö

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä yhdellä potilaalla 1000:sta):

Infektiot: Sydäntulehdus, ulkokorvan tulehdus

Häiriöt veriarvoissa: Punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden voimakas lasku

Immuunijärjestelmä: Vakava allerginen reaktio, punahukka eli SLE (tauti, jossa elimistö hyökkää omia soluja vastaan), nivelreuma (autoimmuunitauti)

Umpieritys: Diabetekseen liittyvä ketoasidoosi (epätasapainossa olevan diabeteksen seuraus)

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Itsemurha, psykoottinen häiriö (vakava persoonallisuushäiriö ja kyvyttömyys toimia sosiaalisesti normaalilla tavalla), kooma (syvä, pitkittynyt tajuttomuustila), kouristukset, kasvohalvaus (kasvolihasten heikkous)

Silmäoireet: Näköhermon tulehdus, näköhermon nystyn turvotus, verkkokalvotulehdus, sarveiskalvon haavauma

Sydänhäiriöt: Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, kipua sydämessä, nopea sydämen rytmi, rytmihäiriöt tai sydänlihaskasvutulehdus

Verisuonisto: Aivoverenvuoto ja verisuonitulehdus

Hengityshäiriöt: Interstitiaalipneumoniitti (keuhkotulehdus, joka voi olla kuolemaan johtava), keuhkoveritulppa

Ruoansulatushäiriöt: Maha- tai pohjukaissuolihaava, haimatulehdus

Maksan häiriöt: Maksan vajaatoiminta, sappitietulehdus, rasvamaksa

Luusto- ja lihashäiriöt: Lihastulehdus

Munuaishäiriöt: Munuaisten vajaatoiminta

Vammat ja myrkytykset: Aineen yliannostus

Pegasysin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon liittyvät hyvin harvinaiset haittavaikutukset ovat (voivat ilmetä alle yhdellä potilaalla 10000:sta):

Häiriöt veriarvoissa: Aplastinen anemia (luuydin ei pysty tuottamaan punasoluja eikä valkosoluja eikä verihiutaleita)

Immuunijärjestelmä: Idiopaattinen (tai tromboottinen) trombosytopeninen purppura (tauditila, johon liittyy lisääntynyt taipumus saada mustelmia, verenvuotoa, vähentynyt määrä verihiutaleita, anemia ja voimakas heikkouden tunne)

Silmäoireet: Näönmenetys

Ihohäiriöt: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi/Steinberg–Johnsonin oireyhtymä/erythema multiforme (erilaisia ihottumia, jotka ovat vakavuudeltaan vaihtelevia, jopa kuolemaan johtavia, ja joihin saattaa

liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla sekä ihoalueiden arpeutumista), angioedeema (ihon ja limakalojen turvotus)

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon:

Häiriöt veriarvoissa: Punasoluaplasia (vaikea anemian muoto, jossa kehon punasolujen tuotanto on hidastunut tai loppunut). Oireina voivat olla poikkeuksellinen väsymys ja voimanpuute

Immuunijärjestelmä: Vogt-Koyanagi-Harada -oireyhtymä – harvinainen sairaus, johon kuuluu näön ja kuulon menetystä sekä ihon pigmenttimuutoksia; maksa- tai munuaissiirännäisen hylkimisreaktiot.

Psyykkiset häiriöt ja hermostohäiriöt: Mania (tila, jossa mieliala on liioitellun kohonnut) ja

kaksisuuntainen mielialahäiriö (tila, jossa mieliala vaihtelee kiihtymyksestä masennukseen tai epätoivoon), ajatukset toisten ihmisten hengen uhkaamisesta, aivohalvaus

Silmäoireet: Verkkokalvon irtauman harvinainen muoto, jonka aiheuttaa verkkokalvon alle kertynyt neste

Verisuonisto: Perifeerinen iskemia (raajojen heikentynyt verenkierto)

Ruoansulatuselimistö: Iskeeminen koliitti (riittämätön suolen verensaanti), kielen värjäytyminen

Luusto- ja lihashäiriöt: Vakava lihasvaurio ja kipu

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi).

Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia Pegasys-hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos Pegasysia käytetään yksinään hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla, jotkin näistä edellä luetelluista haittavaikutuksista ovat epätodennäköisempiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pegasysin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt.viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos ruisku tai neulan pakkaus on vahingoittunut, jos liuos on samea, siinä on hiukkasia tai jos se ei ole väritön tai vaalean keltainen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pegasys sisältää

- Vaikuttava aine on peginterferoni alfa-2a. Jokainen esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 90, 135 tai 180 mikrogrammaa peginterferoni alfa-2a:ta.

- Muut aineet ovat natriumkloridi, polysorbaatti 80, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Pegasysia on saatavana injektio-olioksena esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml). Pakkauksessa on erillinen injektioneula.

Pegasys 90 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 90 mikrogrammaa (μg), 65 mikrogrammaa, 45 mikrogrammaa, 30 mikrogrammaa, 20 mikrogrammaa ja 10 mikrogrammaa. Valmistetta on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.

Pegasys 135 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 135 mikrogrammaa (μg), 90 mikrogrammaa ja 45 mikrogrammaa. Valmistetta on saatavana 1 ja 4 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa tai monipakkauksessa, jossa on 12 esitäytettyä ruiskua (2 x 6). Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pegasys 180 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Ruiskussa on mitta-asteikko, joka vastaa annoksia 180 mikrogrammaa (μg), 135 mikrogrammaa ja 90 mikrogrammaa. Valmistetta on saatavana 1 ja 4 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa tai monipakkauksessa, jossa on 12 esitäytettyä ruiskua (2 x 6). Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pegasysin pistäminen

Tässä ohjeessa selitetään, miten käytät Pegasys-ruiskuja antaessasi pistokset itsellesi tai lapsellesi. Lue ohje huolellisesti ja seuraa sitä kohta kohdalta. Lääkärisi tai hoitaja tulee neuvomaan sinua pistosten antamisessa.

Esivalmistelut

Pese kädet huolellisesti, ennen kuin kosket pistoksen antamisessa tarvittaviin välineisiin.

Ota ensin esille seuraavat tarvittavat välineet:

Pakkaukseen sisältyy:

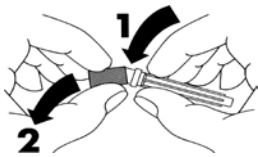
- esitäytetty Pegasys-ruisku
- injektioneula

Pakkaukseen ei sisälly:

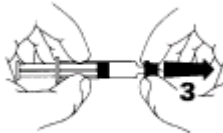
- puhdistuslappu
- pieni side tai steriili harsotaitos
- laastari
- jätteille tarkoitettu astia

Ruiskun ja neulan käyttöönvalmistaminen pistosta varten

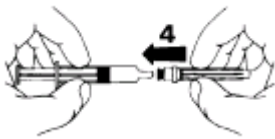
- Poista neulan takaosaa suojaava tulppa (1-2).



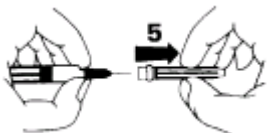
- Poista kumisuojus ruiskusta (3). Älä koske ruiskun kärkeen.



- Kiinnitä neula tiiviisti ruiskun kärkeen (4).



- Poista neulansuojus ruiskussa kiinni olevasta neulasta (5).



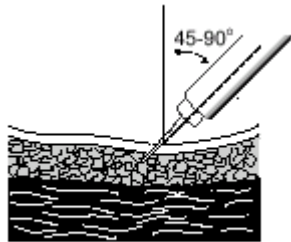
- Poistaaksesi mahdolliset ilmakuplat ruiskusta pidä sitä niin, että neulan kärki osoittaa ylöspäin. Naputtele ruiskua kevyesti, jotta ilmakuplat nousisivat pintaan. Paina ruiskun mäntää hitaasti ja säädä näin pistettävä annos. Aseta neulansuojus takaisin neulan päähän ja laita ruisku neuloineen vaakasuoraan asentoon odottamaan pistoksen antoa.

- Anna injektio-esteen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen pistoksen antamista tai lämmitä ruiskua kämmentesi välissä.
- Tarkasta injektio-este silmämääräisesti ennen pistoksen antoa. Älä käytä sitä, jos se on värjäytynyt tai jos siinä on hiukkasia.

Nyt kaikki on valmista itse pistosta varten.

Pistoksen antaminen

- Valitse pistoskohta reisistä tai vatsasta (navan aluetta ja vyötäröä lukuun ottamatta). Vaihda pistoskohtaa joka kerta.
- Puhdista ja desinfioi puhdistuslapulla ihoalue, johon aiot antaa pistoksen.
- Odota, kunnes alue on kuivunut.
- Poista neulan suojuus.
- Nosta toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä ruisku toisessa kädessäsi samalla tavalla kuin pitäisit kynää.
- Vie neula kokonaan ihopoimuun 45–90 asteen kulmassa (6).



6

- Pistä injektio-este ihon alle painamalla ruiskun mäntää kevyesti sopivaan mitta-asteikkomerkintään asti.
- Vedä neula suoraan ulos ihosta.
- Paina pistoskohtaa pienellä siteellä tai steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa usean sekunnin ajan.

Älä hiero pistoskohtaa. Jos pistoskohdasta vuotaa verta, peitä se laastarilla.

Pistostarvikkeiden hävittäminen

Ruisku, neula ja kaikki pistokseen tarvittavat välineet on tarkoitettu kertakäyttöön ja ne on hävitettävä pistoksen annon jälkeen. Laita ruisku ja neula kunnolla suljettuun astiaan hävitystä varten. Pyydä lääkäriltäsi, sairaalasta tai apteekista sopiva säiliö.