

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Pegasys 180 mÍkrógrömm stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Pegasys 180 mÍkrógrömm stungulyf, lausn

Í hverju hettuglasi með 1 ml af lausn eru 180 mÍkrógrömm af peginterferóni alfa-2a\*.

Styrkleikinn gefur til kynna magn af interferóni alfa-2a hlutanum í peginterferón alfa-2a án tillits til pegýleringar (pegylation).

\*Virka efnið, peginterferón alfa-2a, er samgilt bundið efnasamband próteinsins peginterferón alfa-2a sem framleitt er með raðbrigða DNA tækni í *Escherichia coli* og bis-[mónómetoxý pólýetýlen glýkól].

Ekki á að bera styrkleika þessa lyfs saman við það sem tilheyrir öðru pegýleruðu eða ópegýleruðu próteini í sama meðferðarflokki. Sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1.

Hjálparefni með þekkta verkun: Benzýlalkóhól (10 mg/1 ml).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Langvinn lifrabólga B

##### *Fullorðnir*

Pegasys er ætlað til meðferðar á lifrabólgu B sem er jákvæð fyrir mótefnavaka í hjúpi veirunnar (hepatitis B envelope antigen positive (HBeAg)) eða HBeAg neikvæðri langvinnri lifrabólgu B (negative chronic hepatitis B (CHB)) hjá fullorðnum sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm og vísbendingar um veirueftirmyndun, hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) og vefjafræðilega staðfesta bólgu í lifur og/eða bandvefsmyndun (sjá kafla 4.4 og 5.1).

##### *Börn 3 ára og eldri*

Pegasys er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B sem er jákvæð fyrir HBeAg hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri sem eru ekki með skorpulifur og með vísbendingar um veirueftirmyndun og viðvarandi hækkað gildi ALAT í sermi. Sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1 varðandi ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum.

## Langvinn lifrabólga C

### *Fullorðnir*

Pegasys er ætlað til notkunar ásamt öðrum lyfjum í meðferð við langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Sjá kafla 4.2 og 5.1 fyrir sértæka virkni eftir arfgerð lifrabólguveiru C (HCV).

### *Börn 5 ára og eldri*

Pegasys er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með ríbavírini við langvarandi lifrabólgu C hjá börnum 5 ára og eldri og hjá unglingum, sem hafa ekki fengið meðferð áður og eru jákvæð fyrir HCV-RNA.

Þegar ákveðið er að hefja meðferð hjá börnum, er mikilvægt að íhuga að samsett meðferð getur dregið úr líkamsvexti. Óvíst er hvort vaxtarskerðingin er afturkræf. Taka þarf ákvörðun um meðferð í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.4).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð skal einungis hafin af lækni með reynslu í meðferð sjúklinga með lifrabólgu B eða C.

Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem eru notuð í samsettri meðferð með Pegasys.

Aðeins ætti að íhuga einlyfjameðferð við lifrabólgu C ef meðferð með öðrum lyfjum er ekki möguleg.

### Skammtar

#### *Langvinn lifrabólga B – fullorðnir sjúklingar*

Ráðlagður skammtur og lengd Pegasys meðferðar bæði við HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B er 180 míkrogrömm einu sinni í viku í 48 vikur. Upplýsingar um forspárgildi fyrir svörum meðan á meðferð stendur má finna í kafla 5.1.

#### *Langvinn lifrabólga C*

#### Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur af Pegasys er 180 míkrogrömm einu sinni í viku gefinn ásamt ríbavírini til inntöku eða eitt sér.

Skammtur ríbavírins sem nota skal í samsetningu með Pegasys er gefinn í töflu 1. Ríbavírinn skammturinn skal gefinn með mat.

#### Lengd meðferðar - samhliða meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini

Lengd samsettrar meðferðar með ríbavírini við langvinnri lifrabólgu C er háð arfgerð veirunnar. Sjúklingar sýktir af HCV arfgerð-1 sem hafa greinanlegt HCV RNA í 4. viku óháð veirumagni fyrir meðferð, skulu fá 48 vikna meðferð.

Íhuga má 24 vikna meðferð hjá sjúklingum sem eru sýktir af:

- arfgerð 1 með litlu veirumagni (LVL) ( $\leq 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu eða
- arfgerð 4

sem urðu HCV RNA neikvæðir í 4. viku og voru enn HCV RNA neikvæðir í 24. viku.

24 vikna heildar meðferðartíma má hins vegar tengja við meiri hættu á versnun en 48 vikna meðferðartíma (sjá kafla 5.1). Þegar meðferðarlengd fyrir þessa sjúklinga er ákveðin skal taka mið af þöli gagnvart samsettri meðferð og viðbótar þáttum sem gefa vísbendingu um bata, eins og stig

bandvefsmyndunar. Íhuga skal af enn meiri varkárni styttri meðferðartíma hjá sjúklingum með arfgerð 1 og mikið veirumagn (HVL) (> 800.000 a.e./ml) við grunnlínu sem verða HCV RNA neikvæðir í 4. viku og eru enn HCV RNA neikvæðir í 24. viku, þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem benda til þess að þetta geti haft marktæk neikvæð áhrif á viðvarandi veirufræðilega svörun.

Sjúklingar sýktir af HCV arfgerð 2 eða 3 sem hafa greinanlegt HCV RNA í 4 viku, án tillits til veirumagns fyrir meðferð eiga að fá 24 vikna meðferð. Íhuga má meðferð aðeins í 16 vikur hjá völdum sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 2 eða 3 með LVL ( $\leq 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu og sem verða HCV neikvæðir í 4. viku meðferðar og eru enn HCV neikvæðir í 16. viku. Tengja má 16 vikna heildar meðferð við minni möguleika á svörun og meiri hættu á versnun en 24 vikna meðferðartíma (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum skal taka mið af þoli gagnvart samsettri meðferð og hvort til staðar séu viðbótar klínískir þættir eða þættir sem gefa vísbendingu svo sem um stig bandvefsaukningar þegar verið er að skoða breytingar á hefðbundnum 24 vikna meðferðartíma. Styttri meðferðartíma hjá sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 2 eða 3 með HVL (> 800.000 a.e./ml) við grunnlínu sem verða HCV neikvæðir í 4. viku skal íhuga af enn meiri varúð þar sem þetta getur haft marktæk neikvæð áhrif á viðvarandi veirufræðilega svörun (sjá töflu 1).

Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga sem eru sýktir af arfgerð 5 eða 6 eru takmarkaðar; því er mælt með samsettri meðferð með 1.000/1.200 mg af ríbavírini í 48 vikur.

**Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir samsetta meðferð fyrir fullorðna sjúklinga með langvinna lifrabólgu C**

Arfgerð	Skammtur Pegasys	Skammtur ríbavírins	Meðferðarlengd
Arfgerð 1 LVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 HVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 vikur
Arfgerð 4 með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 eða 4 án RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 vikur
Arfgerð 2 eða 3 án RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 LVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg <sup>(a)</sup>	16 vikur <sup>(a)</sup> eða 24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 HVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur

\*RVR = hröð veirusvörun (rapid viral response) (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku og HCV RNA ógreinanlegt í 24. viku;

\*\*RVR = hröð veirusvörun (HCV RNA neikvætt) í 4. viku

LVL =  $\leq 800.000$  a.e./ml; HVL =  $> 800.000$  a.e./ml

<sup>(a)</sup> Sem stendur er ekki ljóst hvort stærri skammtar af ríbavírini (t.d. 1000/1200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufræðilegri svörun en skammtur sem nemur 800 mg/dag, þegar meðferð er stytta í 16 vikur.

Endanleg klínísk áhrif á styttri 16 vikna upphafsmeðferð í stað 24 vikna meðferðar eru óþekkt, að teknu tilliti til þarfar á endurtekinni meðferð hjá þeim sem ekki svara meðferð og þeim sem versna.

Ráðlögð lengd Pegasys einlyfja meðferðar er 48 vikur.

#### Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur af Pegasys ásamt ríbavírini er 180 míkrogrömm einu sinni í viku með gjöf undir húð. Gefa skal sjúklingum <75 kg 1000 mg af ríbavírini og sjúklingum ≥75 kg 1200 mg, óháð arfgerð. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem hafa greinanlega veiru í 12. viku. Ráðlagður heildar meðferðartími er 48 vikur. Ef meðferð kemur til greina hjá sjúklingi sem sýktur er af veiru með

arfgerð 1 og hefur ekki svarað fyrri meðferð með peginterferóni og ríbavírini er ráðlagður heildarmeðferðartími 72 vikur (sjá kafla 5.1).

Sýking bæði af HIV og HCV hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Pegasys, einu sér eða ásamt ríbavírini, er 180 míkróg einu sinni í viku undir húð í 48 vikur. Gefa skal sjúklingum sem sýktir eru af HCV arfgerð 1 og eru <75 kg 1000 mg á dag af ríbavírini og þeim eru >75 kg 1200 mg á dag. Sjúklingar sem eru sýktir af HCV arfgerð annarri en arfgerð 1 eiga að fá 800 mg á dag af ríbavírini. Meðferðarlengd sem er skemmri en 48 vikur hefur ekki verið rannsökuð nægjanlega.

Lengd meðferðar þegar Pegasys er notað ásamt öðrum lyfjum

Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem eru notuð í samsettri meðferð með Pegasys.

Líkindi á svörun og engri svörun í samsettri meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini – sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Snemmbær veirufræðileg svörun innan 12 vikna, skilgreind sem 2 log minnkun veirumagns eða ómælanleg gildi af HCV RNA, hefur reynst hafa forspárgildi fyrir viðvarandi svörun (sjá töflur 2 og 13).

**Tafla 2: Forspárgildi veirufræðilegrar svörunar við 12. viku við ráðlagða skammta á samsettri Pegasys meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

Arfgerð	Neikvæð			Jákvæð		
	Engin svörun innan 12 vikna	Engin viðvarandi svörun	Forspárgildi	Svörun innan 12 vikna	Viðvarandi svörun	Forspárgildi
Arfgerð 1 (N=569)	102	97	<b>95%</b> (97/102)	467	271	<b>58%</b> (271/467)
Arfgerð 2 og 3 (N=96)	3	3	<b>100%</b> (3/3)	93	81	<b>87%</b> (81/93)

Neikvætt forspárgildi viðvarandi svörunar hjá sjúklingum sem fengu Pegasys einlyfja meðferð var 98%.

Svipað neikvætt forspárgildi hefur komið fram hjá sjúklingum sem eru bæði sýktir af HIV og HCV sem fengu Pegasys einlyfjameðferð eða í samsetningu með ríbavírini (100% (130/130) eða 98% (83/85), hvort um sig). Jákvæð forspárgildi sem nema 45% (50/110) og 70% (59/84) koma fram fyrir arfgerð 1 og arfgerð 2/3 HIV-HCV sjúklinga sem fengu samsetta meðferð.

Líkindi á svörun og engri svörun í samsettri meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini – sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð sem eru endurmeðhöndlaðir í 48 eða 72 vikur, hefur verið sýnt að veirubæling í 12. viku (ógreinanlegt HCV RNA skilgreint sem <50 a.e./ml) hefur forspárgildi fyrir viðvarandi veirufræðilega svörun. Líkurnar á að ná ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun með 48 eða 72 vikna meðferð ef veirubæling náðist ekki í 12. viku voru 96% (363 af 380) og 96% (324 af 339), hvor um sig. Líkurnar á að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun með 48 eða 72 vikna meðferð ef veirubæling náðist í 12. viku voru 35% (20/57) og 57% (57/100), hvor um sig.

## Skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum

### Almennt

Þar sem breyta þarf skömmtum vegna miðlungs til alvarlegra aukaverkana (klínískra og/eða vegna blóðrannsóknarniðurstaðna) er yfirleitt nóg að minnka skammt í 135 míkrógrömm hjá fullorðnum sjúklingum. Stundum er nauðsynlegt að minnka skammt í 90 míkrógrömm eða 45 míkrógrömm. Íhuga má að auka skammt í upprunalegan skammt eða í átt að honum þegar dregur úr aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Blóðmynd (sjá einnig töflu 3)

Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtaminnkun ráðlögð ef heildarfjöldi hlutleysiskyrninga (ANC) er 500 til <750 frumur/mm<sup>3</sup>. Hjá sjúklingum með ANC <500 frumur/mm<sup>3</sup> á að fresta meðferð þar til ANC gildi komast aftur í >1000 frumur/mm<sup>3</sup>. Hefja á meðferð aftur með 90 míkrógrömmum af Pegasys til að byrja með og fylgjast skal með hlutleysiskyrningafjölda.

Ráðlagt er að minnka skammta í 90 míkrógrömm ef blóðflagnafjöldi er 25.000 til <50.000 frumur/mm<sup>3</sup>. Ráðlagt er að hætta meðferð ef blóðflagnafjöldi fer <25.000 frumur/mm<sup>3</sup>.

Sértækar ráðleggingar til meðhöndlunar á meðferðartengdu blóðleysi hjá fullorðnum eru eftirfarandi: Lækka skal ríbavírinn í 600 milligrömm/dag (200 milligrömm að morgni og 400 milligrömm að kvöldi) ef annað hvort af eftirfarandi á við: (1) Sjúklingur án marktæks hjarta- og æðasjúkdóms með lækun á hemóglóbíni í <10 g/dl og ≥8,5 g/dl, eða (2) sjúklingur með stöðugan hjarta- og æðasjúkdóm verður fyrir lækun á hemóglóbíni um ≥2 g/dl á 4 vikna tímabili. Ekki er ráðlagt að hækka skammt aftur í upphafsskammt. Hætta skal ríbavírinn meðferð ef annaðhvort af eftirfarandi á við: (1) Lækun á hemóglóbíni í <8,5 g/dl er staðfest hjá sjúklingi án marktæks hjarta- og æðasjúkdóms; (2) sjúklingur með stöðugan hjarta- og æðasjúkdóm helst með hemóglóbín gildi <12 g/dl þrátt fyrir 4 vikna meðferð á lækkuðum skammti. Ef þetta gengur til baka má hefja 600 milligramma ríbavírinn meðferð á dag og auka hana enn frekar í 800 milligrömm á dag ef lækningin sem sér um meðhöndlunina ákveður svo. Ekki er ráðlagt að byrja aftur með upphaflegan skammt.

**Tafla 3: Skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum (frekari leiðbeiningar er einnig að finna framir í textanum)**

	Lækka ríbavírinn í 600 mg	Bíða með ríbavírinn meðferð	Lækka Pegasys í 135/90/45 míkrógrömm	Bíða með Pegasys meðferð	Stöðva meðferð
Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga			500 til <750 frumur/mm <sup>3</sup>	<500 frumur/mm <sup>3</sup>	
Blóðflagnafjöldi			25.000 til <50.000 frumur/mm <sup>3</sup>		<25.000 frumur/mm <sup>3</sup>
Hemóglóbín - enginn hjartasjúkdómur	<10 g/dl og ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemóglóbín - stöðugur hjartasjúkdómur	Lækkun ≥2 g/dl á 4 vikna tíma	<12 g/dl þrátt fyrir 4 vikur á lækkuðum skammti			

Ef óþol gegn ríbavírini kemur upp skal halda áfram með Pegasys sem einlyfja meðferð.

### Lifrarstarfsemi

Sveiflur í frávikum á lifrarprófum eru algengar hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C. Aukning á ALAT gildum yfir grunnlínu (baseline, BL) sést hjá sjúklingum á meðferð með Pegasys, þar með töldum sjúklingum með veirufræðilega svörun. Í klínískum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum sáust einstaka tilvik ALAT hækkana (≥10x efri mörk eðlilegra gilda [upper limit of normal, ULN], eða ≥2x BL fyrir sjúklinga með grunnlínu ALAT ≥10x ULN) sem gengu til baka án skammtaaðlögunar hjá 8 af 451

sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með samsettri meðferð. Ef hækkun á ALAT eykst eða er viðvarandi, skal fyrst minnka skammtinn í 135 míkrogrömm. Séu ALAT gildi hækkandi þrátt fyrir skammtaminnkun eða ef þeim fylgir hækkað bílirúbín eða merki um alvarlega lifrabílin, á að hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B er ekki óalgengt að fram komi skammvinn, skyndileg hækkun ALAT gilda sem verða stundum meira en 10 x ULN og geta endurspeglad ónæmisúthreinsun. Yfirleitt á ekki að hefja meðferð ef ALAT er > 10 x ULN. Íhuga á að halda meðferð áfram að viðhöfðu tíðara eftirliti með lifrarstarfsemi meðan á ALAT hækkun stendur. Ef skammtur Pegasys er minnkaður eða honum frestað, má hefja meðferð aftur þegar hækkunin er gengin til baka (sjá kafla 4.4).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir einstaklingar*

Aðlögun á ráðlögðum skömmtum, 180 míkrogrömm einu sinni í viku, er ekki nauðsynleg þegar hafin er Pegasys meðferð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir fullorðna sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ráðlagt er að gefa minni skammt, 135 míkrogrömm einu sinni í viku, hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2). Án tillits til upphafsskammtar eða stigs nýrnabilunar skal fylgjast með sjúklingum og viðeigandi lækun á skömmtum Pegasys gerð meðan á meðferð stendur ef aukaverkanir koma fram.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Sýnt hefur verið fram á virkni og öryggi Pegasys hjá sjúklingum með væga skorpulifur (t.d. Child-Pugh A). Pegasys hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur (t.d. Child-Pugh B eða C eða blæðandi vélindisæðahnúta) (sjá kafla 4.3).

Child-Pugh flokkunin skiptir sjúklingum í hópa A, B og C eða “Vægur”, “Miðlungs” og “Alvarlegur” samsvarandi stigunum 5-6, 7-9 og 10-15, í þessari röð.

### **Endurskoðað mat**

Mat	Gráða afbrigðileika	Stigafjöldi
Heilakvilli	Enginn	1
	Stig 1-2	2
	Stig 3-4*	3
Vökvi í kvið	Ekki til staðar	1
	Smávægilegur	2
	Miðlungs	3
S-Bílirúbín (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(SI einingar = µmól/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmín (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

\*Stig samkvæmt Trey, Burns og Saunders (1966)

## Börn

Pegasys á ekki að nota hjá nýburum og ungum börnum að þriggja ára aldri vegna hjálparefnisins benzylalkóhólís (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar sem hefja meðferð áður en þeir verða 18 ára ættu að fá skammta samkvæmt skammtaáætlun fyrir börn og unglinga til loka meðferðarinnar.

Skömmun Pegasys hjá börnum miðast við líkamsyfirborð (Body Surface Area, BSA). Ráðlagt er að BSA sé reiknað út með jöfnu Mostellers:

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

Ráðlögð meðferðarlengd hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B er 48 vikur.

Viðvarandi hækað gildi ALAT í sermi ætti að hafa verið skráð áður en meðferð við langvinnri lifrabólgu B er hafin. Tíðni svörunar var lægri hjá sjúklingum þar sem gildi ALAT voru lítið eða ekkert hækkun í upphafi (sjá kafla 5.1).

Lengd meðferðar með Pegasys ásamt ríbavírini hjá börnum með langvinna lifrabólgu C fer eftir arfgerð veirunnar. Sjúklingar sem sýktir eru af veiru af arfgerð 2 eða 3 ættu að fá 24 vikna meðferð, en sjúklingar sem sýktir eru af veiru af annarri arfgerð ættu að fá meðferð í 48 vikur. Sjúklingar sem enn mælast með HCV-RNA þrátt fyrir að hafa lokið upphaflegri meðferð í 24 vikur, ættu að hætta meðferð, þar sem ólíklegt er að þeir muni ná upp viðvarandi veirusvörun með áframhaldandi meðferð.

Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B og líkamsyfirborð stærra en 0,54 m<sup>2</sup> og handa börnum og unglingum á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C og líkamsyfirborð stærra en 0,71 m<sup>2</sup> eru sýndir í töflu 4.

**Tafla 4: Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Líkamsyfirborð (BSA), bil (m <sup>2</sup> )		Vikuskammtur (míkrógrömm)
Langvinn lifrabólga C	Langvinn lifrabólga B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
	0,75-1,08	90
	1,09-1,51	135
	>1,51	180

Hægt er að breyta skömmum handa börnum í allt að þremur þrepum áður en íhugað er að gera hlé á skömmun eða hætta meðferð, eftir því hve mikil eitúrhreif koma fram (sjá töflu 5).

**Tafla 5: Ráðlögð skammtaáætlögun Pegasys hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Upphafsskammtur (míkrógrömm)	1. þrep lækkunar (míkrógrömm)	2. þrep lækkunar (míkrógrömm)	3. þrep lækkunar (míkrógrömm)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Ráðlagðar breytingar á skömmun Pegasys vegna eitúrhreifa hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða C eru sýndar í töflu 6.



**Tafla 6: Ráðlagðar breytingar á skömmtun Pegasys vegna eitúráhrifa hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Eitúráhrif	Breyting á skömmtun Pegasys
Daufkyrningafæð	500 til <750 frumur/mm <sup>3</sup> : Tafarlaus skammtabreyting samkvæmt þrepi 1.  250 til <500 frumur/mm <sup>3</sup> : gera á hlé á skömmtun þar til ≥1000 frumur/mm <sup>3</sup> , síðan halda meðferð áfram með skammtabreytingu samkvæmt þrepi 2 og fylgjast með gildum.  < 250 frumur/mm <sup>3</sup> (eða daufkyrningafæð með hita): hætta á meðferð.
Blóðflagnafæð	Blóðflögur 25.000 til <50.000 frumur/mm <sup>3</sup> : skammtabreyting samkvæmt þrepi 2. Blóðflögur <25.000 frumur/mm <sup>3</sup> : hætta á meðferð.
Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT)	Við viðvarandi eða vaxandi hækkun í ≥5 x en <10 x efri mörk eðlilegra gilda skal minnka skammta samkvæmt þrepi 1 og fylgjast með ALAT gildi vikulega til að ganga úr skugga um að það sé stöðugt eða lækkandi.  Við viðvarandi ALAT gildi ≥10 x efri mörk eðlilegra gilda skal hætta meðferð.

*Skammtabreytingar hjá börnum – samsett meðferð með Pegasys og ríbavírini*

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 5-17 ára með langvinna lifrabólgu C er ríbavírinn skammtur byggður á líkamsþyngd sjúklings þar sem skammturinn er 15 mg/kg/dag, skipt niður í 2 skammta á dag. Fyrir börn og unglunga 23 kg eða þyngrri eru notaðar 200 mg ríbavírinn töflur samkvæmt skammtaáætlun í töflu 7. Sjúklingar og ummönnumunaraðilar mega ekki gera tilraunir til að kljúfa 200 mg töflurnar.

**Tafla 7: Ríbavírinn skammtaráðleggingar fyrir börn og unglunga á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C**

Líkamsþyngd kg (pund)	Ríbavírinn, dagskammtur u.þ.b. 15 mg/kg/dag	Ríbavírinn fjöldi taflna
23 – 33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
34 – 46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
47 – 59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg töflur að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
60 – 74 (132-163)	1.000 mg/dag	2 x 200 mg töflur að morgni 3 x 200 mg töflur að kvöldi
≥75 (>165)	1.200 mg/dag	3 x 200 mg töflur að morgni 3 x 200 mg töflur að kvöldi

Mikilvægt er að athuga að aldrei á að gefa ríbavírinn eitt sér. Varðandi öll önnur eitúráhrif á að fylgja ráðleggingum fyrir fullorðna, nema annað sé tekið fram.

Bregðast skal við eitúráhrifum sem tengjast ríbavírini hjá börnum, svo sem meðferðartengdu blóðleysi, með því að draga úr fullum skammti. Skammtaminnkunarþrep eru sýnd í töflu 8.

**Tafla 8: Skammtalækkunaráætlun fyrir ríbavírinn hjá börnum með langvinna lifrabólgu C**

Fullur skammtur u.þ.b. 15 mg/kg/dag	Eins þreps skammtalækkun u.þ.b. 7,5 mg/kg/dag	Ríbavírinn, fjöldi taflna
400 mg/dag	200 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni
600 mg/ dag	400 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
800 mg/ dag	400 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
1.000 mg/ dag	600 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
1.200 mg/ dag	600 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi

Takmörkuð reynsla er af notkun Pegasys við meðhöndlun 3 til 5 ára barna með langvinna lifrabólgu C, eða þeirra sem áður hafa fengið ófullnægjandi meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem eru sýkt af HCV og HIV eða með skerta nýrnastarfsemi.

### Lyfjagjöf

Pegasys er gefið undir húð (s.c.) í kvið eða læri. Útsetning fyrir Pegasys var minnkuð í rannsóknum eftir að Pegasys hafði verið gefið í handlegg (sjá kafla 5.2).

Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa skammt af Pegasys.

Pegasys er hannað þannig að sjúklingur eða ummönnumaraðili geti gefið lyfið. Hvert hettuglas skal einungis nota fyrir einn einstakling í eitt skipti.

Mælt er með viðeigandi þjálfun fyrir einstaklinga sem eiga að sjá um lyfjagjöf en eru ekki heilbrigðisstarfsmenn. Sjúklingur skal fylgja nákvæmlega leiðbeiningum fyrir notkun sem fylgja í pakkanum.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, alfa interferónum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjálfsnæmis lifrabólga
- Alvarleg lifrabilun eða alvarleg skorpulifur
- Saga um að alvarlegur hjartasjúkdómur sé til staðar, þ.á m. óstöðugan eða óstýrðan hjartasjúkdóm síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4)
- HIV-HCV sjúklingar með skorpulifur og Child-Pugh stigafjölda  $\geq 6$ , nema eingöngu vegna óbeins gallrauðadreyra af völdum lyfja á borð við atazanavir og indinavir
- Samsetning með telbivudíni (sjá kafla 4.5).
- Nýburar og ungbörn að 3 ára aldri vegna hjálparefnisins benzýlalkóhóls (sjá benzýlalkóhól í kafla 4.4)
- Ef til staðar eru eða saga er um alvarlega geðræna sjúkdóma, sérstaklega alvarlegt þunglyndi, hugmyndir um sjálfsvíg eða tilraunir til sjálfsvígs, hjá börnum.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

**Geðrænt ástand og miðtaugakerfi:** Alvarleg áhrif á miðtaugakerfi, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugsanir og tilraunir til sjálfsvígs hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan á meðferð með Pegasys stendur og jafnvel eftir að meðferð er hætt, einkum á 6 mánaða eftirfylgnitímabili. Önnur áhrif á miðtaugakerfi þar á meðal árásgirni, (stundum beint gegn öðrum eins og manndrápshugsanir), geðhvarfasjúkdómur, geðhæð, rugl og breytingar á geðræna ástandi hafa komið fram við notkun alfa interferóna. Fylgjast á náið með öllum sjúklingum eftir einkennum um geðræna sjúkdóma. Ef einkenni um geðræna sjúkdóma koma fram verður læknirinn sem ávísar lyfinu að hafa hugsanlegan alvarleika þessara aukaverkana í huga og þörfin á viðeigandi meðhöndlun íhuguð. Ef geðræn einkenni eru viðvarandi eða versna eða sjálfsvígshugsanir eru staðfestar, er ráðlagt að hætta meðferð með Pegasys og fylgjast með sjúklingnum, með íhlutun geðlæknis ef við á.

*Sjúklingar sem eru með eða hafa sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma:* Ef meðferð með Pegasys er talin nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með eða hafa sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma á aðeins að hefja meðferð eftir að einstaklingsbundin sjúkdómsgreining og meðhöndlun geðræna sjúkdómsins hafa verið tryggð.

Ekki ætti að nota Pegasys hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa haft sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma (sjá kafla 4.3).

*Sjúklingar sem eru í neyslu eða misnota efni:* HCV sýktir sjúklingar sem eru í vímuefnaneyslu (áfengi, kannbis o.s.frv.) eru í aukinni hættu á að fá geðsjúkdóma eða versnun á geðsjúkdómum sem eru þegar til staðar þegar þeir eru meðhöndlaðir með alfa interferóni. Ef meðferð með alfa interferóni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum skal íhuga hvort geðsjúkdómar séu til staðar og meta ætti vandlega hvort önnur vímuefnaneysla sé til staðar svo hægt sé að ná stjórn á henni áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal beita þverfaglegri nálgun meðal annars með heilbrigðisstarfsmanni á geðsviði eða sérfræðingi í fíkn til að meta, meðhöndla og fylgja sjúklingum eftir. Fylgjast ætti náið með sjúklingum á meðan meðferð stendur og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með snemmtækri íhlutun ef einkenni koma fram á ný eða ef geðræn vandamál og vímuefnaneysla þróast.

#### **Vöxtur og þroski (barna og unglunga):**

Meðan á allt að 48 vikna meðferð með Pegasys með eða án ríbavírins stóð hjá sjúklingum á aldrinum 3 til 17 ára, var þyngdartap og vaxtarhindrun algengur fylgikvilli (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Í hverju tilviki fyrir sig skal veða vandlega áætlaðan ávinning af meðferð á móti niðurstöðum er varða öryggi meðal barna og unglunga sem fram hafa komið í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Mikilvægt er að hafa í huga að meðferð með Pegasys með eða án ríbavírins veldur vaxtarhindrun meðan á meðferð stendur, óvíst er hvort hún gengur til baka.

Meta skal hættu á vaxtarhindrun á móti sjúkdómseinkennum barnsins, svo sem staðfestri versnun sjúkdóms (einkum bandvefsmýndun), aðra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á versnun sjúkdóms (svo sem samtímis HIV sýking), sem og batahorfur við svörun af lyfinu (fyrir sýkingu af lifrabólgu B einkum arfgerð veirunnar og gildi ALAT; fyrir sýkingu af lifrabólgu C einkum arfgerð veirunnar og gildi HCV-RNA) (sjá kafla 5.1).

Ávallt þegar það er mögulegt skal meðhöndla barnið eftir vaxtarskeið við kynþroska, til að lágmarka áhættu af vaxtarhindrun. Ekki liggja fyrir langtíma áhrif á kynþroska.

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð með Pegasys hefst eru staðlaðar blóð- og lífefnafræðilegar rannsóknir á öllum sjúklingum ráðlagðar.

Eftirfarandi mætti telja sem grunnlínugildi til að hefja meðferð:

- Blóðflagnafjöldi  $\geq 90.000$  frumur/mm<sup>3</sup>
- Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga  $\geq 1500$  frumur/mm<sup>3</sup>
- Nægilega stýrð skjaldkirtilsstarfsemi (TSH og T4)

Blóðhag skal meta eftir 2 og 4 vikur og framkvæma lífefnafræðilegar blóðrannsóknir eftir 4 vikur. Framkvæma skal reglulega frekari rannsóknir meðan á meðferð stendur (þar með taldar blóðsykursmælingar).

Í klínískum rannsóknum tengdist meðferð með Pegasys minnkun á bæði heildarfjölda hvítra blóðkorna (WBC) og heildarfjölda hlutleysiskyrninga í blóði (ANC), sem kom oftast fram á fyrstu 2 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Stigvaxandi lækun eftir 8 vikna meðferð var sjaldgæf. Fækkun á ANC gekk til baka þegar skammtar voru minnkaðir eða meðferð hætt (sjá kafla 4.2), náði eðlilegu gildi í 8. viku hjá meirihluta sjúklinga og náði grunnlínu hjá öllum sjúklingum eftir um 16 vikur.

Pegasys meðferð hefur verið tengd fækkun á blóðflögum, sem náði aftur sama gildi og fyrir meðferð á eftirlitstímanum eftir meðferð (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum geta skammtaaðlaganir verið nauðsynlegar (sjá kafla 4.2).

Blóðleysi (hemóglóbín  $<10$  g/dl) hefur komið fram hjá allt að 15% sjúklinga með langvinna lifrabólgu C í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavírini. Tíðnin er háð meðferðarlengd og skammti ríbavírins (sjá kafla 4.8). Meiri hætta er á því að blóðleysi komi fram hjá kvenkyns sjúklingum.

Gæta skal varúðar þegar Pegasys er gefið í samsetningu með öðrum lyfjum sem hugsanlega eru mergbælandi.

Tilkynnt hefur verið um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu sem kemur fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferóns og ríbavírins ásamt azatíopríni. Þessi eiturvekun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV veirumeðferð og samtímis azatíoprín meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein sér að nýju (sjá kafla 4.5).

Notkun Pegasys og ríbavírins samsettrar meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki hafa svarað fyrri meðferðum hefur ekki verið rannsökuð nægilega hjá sjúklingum sem hættu fyrri meðferð vegna aukaverkana í blóði. Læknar sem telja að meðferð komi til greina hjá þessum sjúklingum eiga að meta vandlega áhættu gegn ávinningi af endurmeðferð.

## Innkirtlar

Tilkynnt hefur verið um frávik í starfsemi skjaldkirtils eða að skjaldkirtilstruflanir sem fyrir voru hafi versnað með notkun alfa interferóna, og er Pegasys þar með talið. Áður en Pegasys meðferð hefst skal meta TSH og T4 gildi. Pegasys meðferð má hefja eða halda áfram ef hægt er að halda TSH gildum innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Ákvarða skal TSH gildi meðan á meðferð stendur ef sjúklingur fær klínísk einkenni sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Blóðsykurslækkun, blóðsykurshækkun og sykursýki hafa komið fram við notkun Pegasys (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingar hafa þessa sjúkdóma og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim á áhrifaríkan hátt með lyfjum eiga þeir ekki að hefja einlyfja meðferð með Pegasys eða samsetta meðferð með Pegasys/ríbavírini. Ef sjúklingar þróa þessa sjúkdóma meðan á meðferð stendur og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim með lyfjum eiga þeir að hætta meðferð með Pegasys eða Pegasys/ríbavírini.

## Hjarta- og æðakerfi

Háþrýstingur, ofanslegilshraðtaktur, hjartabilun, verkir fyrir brjósti og hjartadrep hafa verið tengd meðferð með alfa interferónum, þ.m.t. Pegasys. Ráðlagt er að sjúklingar sem fyrir eru með afbrigðileika í hjarta gangist undir hjartalínurit áður en meðferð með Pegasys er hafin. Ef ástand hjarta- og æðakerfis versnar skal stöðva meðferð um tíma eða hætta henni. Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma getur blóðleysi krafist skammtalækkunar eða að hætta þurfi ríbavírinn meðferð (sjá kafla 4.2).

## Lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum sem fá merki um lifrabilun meðan á meðferð stendur, skal hætta Pegasys meðferðinni. Vart hefur orðið við hækkun á ALAT gildum yfir grunnlínu hjá sjúklingum á meðferð með Pegasys, þar með töldum sjúklingum með veirusvörun. Fari ALAT gildi stighækkandi og séu þau klínískt marktæk, þrátt fyrir skammtalækkun, eða ef þeim fylgir aukið óbundið bílirúbín, á að hætta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ólíkt sjúklingum með langvinna lifrabólgu C er ekki óalgengt að sjúkdómurinn versni meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og einkennist þetta af skammvinnum og mögulega marktækum hækkunum á ALAT í sermi. Í klínískum rannsóknum á Pegasys við lifrabólgu B veiru (HBV) hafa vægar breytingar á öðrum mæligildum fyrir lifrarstarfsemi komið í kjölfar greinilegrar transamínasahækkunar og það án vísbendinga um lifravantemprun. Í um helmingi þeirra tilvika hækkana þar sem gildi urðu meira en 10 x ULN var dregið úr Pegasys skammti eða honum frestað þar til transamínasahækkunir voru gengnar til baka, hjá hinum var meðferð haldið áfram án breytinga. Tíðara eftirlit með lifrarstarfsemi var ráðlagt í öllum tilvikum.

## Ofnæmi

Alvarlegar bráðaofnæmissvaranir (t.d. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjuþrengingar, ofnæmislost) hafa sjaldan sést meðan á alfa interferón meðferð stendur. Ef það gerist, skal hætta meðferð og hefja þegar í stað viðeigandi meðferð. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð ef skammvinn útbrot myndast.

## Sjálfsnæmissjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um myndun sjálfsmótefna og sjálfsnæmissjúkdóma við meðferð með alfa interferónum. Sjúklingar sem eru móttækilegir fyrir myndun sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni hættu. Skoða skal nákvæmlega sjúklinga sem hafa merki eða einkenni sem samræmast sjálfsnæmissjúkdómum og endurmeta ávinning-áhættu af áframhaldandi meðferð með interferóni (sjá einnig *Innkirtlar* í köflum 4.4 og 4.8).

Tilkynnt hefur verið um Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem eru meðhöndlaðir með interferóni. Þetta heilkenni er bólguhnúðasjúkdómur sem hefur áhrif á augu, heyrnarkerfið, heila- og heilahimnur og húð. Ef grunur er um VKH-heilkenni, skal hætta veirulyfjameðferð og íhuga barksterameðferð (sjá kafla 4.8).

## Sóttthiti/sýkingar

Þótt sóttthiti geti tengst því influensulíka heilkenni sem oft hefur verið tilkynnt um meðan á interferón meðferð stendur, þarf að útiloka aðrar ástæður fyrir þrálátum sóttthita, einkum verður að útiloka alvarlegar sýkingar (bakteríu, veiru, sveppa), sérstaklega hjá sjúklingum með hlutleysiskyrningafæð. Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar (bakteríu, veiru, sveppa) og blóðeitrun við meðferð með alfa interferónum að meðtöldu Pegasys. Tafarlaust skal hefja viðeigandi meðferð með sýkingalyfjum og íhuga að stöðva meðferðina.

## Augnbreytingar

Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá sjónukvilla, þar á meðal nethimnublæðingum, mjúkri vilsun (cotton wool spots), doppubjúg, sjóntaugakvilla og slagæða- eða bláæðalokun í nethimnu sem getur leitt til blindu, með Pegasys. Allir sjúklingar ættu að gangast undir grunnaugnskoðun. Hver sá sjúklingur sem kvartar um minnkun eða tap á sjón þarf að fara í tafarlausa og nákvæma augnskoðun. Fullorðnir sjúklingar og börn með undirliggjandi augnsjúkdóma (t.d. sjónukvilla af völdum sykursýki eða háþrýstings) eiga að fara reglulega í augnskoðun á meðan á Pegasys meðferð stendur. Hætta skal meðferð með Pegasys hjá sjúklingum sem fá nýja eða versnandi augnkvilla.

## Lungnabreytingar

Greint hefur verið frá lungnaeinkennum, þar með töldum andnauð, lungnaíferð, lungnabólgu og millivefsbjúgbólgu í lungum meðan á meðferð með Pegasys stendur. Í tilfellum um þrálátar eða óskýrðar lungnaíferðir eða skerta lungnastarfsemi, á að hætta meðferð.

## Húðsjúkdómar

Notkun alfa interferóna hefur tengst því að psoriasis og sarklíki hafi myndast eða versnað. Gæta verður varúðar við notkun Pegasys hjá sjúklingum með psoriasis og ef psoriasis útbrot koma fram eða versna skal íhuga að hætta meðferð.

## Ígræðsla

Öryggi og virkni meðferðar með Pegasys og ríbavírini hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum eftir ígræðslu lifrar eða annarra líffæra. Tilkynnt hefur verið um höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu við meðferð með Pegasys einu sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini.

## Samtímis sýking með alnæmisveiru (HIV) og lifrabólgu C veiru (HCV)

Vinsamlega lesið viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróvirulyf sem á að taka samtímis HCV meðferðinni til þess að þekkja og hafa stjórn á eituráhrifum sem eru sértæk fyrir hvert lyf og hugsanlega skörun eituráhrifa við Pegasys með eða án ríbavírins. Í rannsókn NR 15961 var tíðni brisbólgu og/eða mjólkursýrublóðsýringar 3% (12/398) hjá sjúklingum sem fengu samtímis meðferð með stavúdíni og interferóni með eða án ríbavírins.

Sjúklingar sem eru einnig sýktir með alnæmisveirunni og fá mjög virka andretróvirulyfjameðferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) geta verið í aukinni hættu að fá mjólkursýrublóðsýringu. Því skal gæta varúðar þegar Pegasys og ríbavírini er bætt við HAART meðferð (sjá SmPC fyrir ríbavírinn).

Samtímis sýktir sjúklingar með langt gengna skorpulífur meðhöndlaðir með HAART geta verið í aukinni hættu á myndun lifrabilunar og mögulegum dauða ef meðhöndlaðir með ríbavírini samtímis interferónum, þ.m.t. Pegasys. Breytingar á grunnlínugildum hjá samtímis sýktum sjúklingum með skorpulífur sem geta tengst vantemprun lifrar eru: aukið bilirúbín í sermi, minnkað hemóglóbín, aukinn alkalískur fosfatasi eða fækkun blóðflagna og meðferð með dídánósíni (ddI).

Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírins og zídóvúdíns vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.5).

Meðan á meðferð stendur skal fylgjast vandlega með sjúklingum með sýkingu með tilliti til einkenna lifrabilunar (þ.m.t. vökvásöfnunar í kviðarholi, heilakvilla, blæðinga frá æðagúlum eða skertrar nýmyndunar efna í lifur, t.d. Child-Pugh stigafjöldi 7 eða hærrí). Child-Pugh stigafjöldi getur ráðist af þáttum sem tengjast meðferð (t.d. óbeinum gallrauðadreyra eða lækun á albúmíni) en eru ekki nauðsynlega af völdum lifrabilunar. Meðferð með Pegasys skal hætt tafarlaust hjá sjúklingum með lifrabilun.

Fyrir sjúklinga sýkta af HIV og HCV samtímis eru takmarkaðar upplýsingar fyrirliggjandi um virkni og öryggi fyrir sjúklinga með CD4 gildi innan við 200 frumur/míkról. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með lág CD4 gildi.

### Tann- og tannslíðurssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannslíðurssjúkdóma, sem geta valdið tannmissi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langtíma meðferð með Pegasys og ríbavírinn samsetningu. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Uppköst geta einnig komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma fram skal leiðbeina sjúklingum um að hreinsa munninn vel á eftir.

### Notkun peginterferóns sem langvarandi einlyfja viðhaldsmeðferð (ósamþykkt notkun)

Í slembiraðaðri, bandarískri samanburðarrannsókn (HALT-C) hjá HCV sjúklingum með bandvefsmyndun á mismunandi stigi sem ekki svöruðu meðferð var Pegasys einlyfjameðferð 90 míkróg/viku í 3,5 ár rannsókuð. Engin marktæk minnkun fannst á framrás bandvefsmyndunar eða tengdum klínískum kvillum.

### Hjálparefni

Pegasys inniheldur benzýlalkóhól. Ekki má gefa fyrirburum eða nýburum lyfið. Efnið getur valdið eiturverkunum og bráðaofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

Pegasys inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þegar 180 míkrógrömm af Pegasys voru gefin heilbrigðum körlum einu sinni í viku í fjórar vikur, hafði það engin áhrif á lyfjahlvörf mefenýtóíns, dapsóns, debrísókíns og tolbutamíðs sem bendir til þess að Pegasys hafi engin áhrif á umbrotsvirkni cýtókróms P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 ísósíma *in vivo*.

Í sömu rannsókn kom í ljós 25% aukning á flatarmáli undir blóðþéttiferli fyrir teófýllín (merki um cýtókróms P450 1A2 virkni) sem sýnir að Pegasys er hemill á virkni cýtókróms P450 1A2. Fylgjast á með þéttni teófýllíns í sermi og gera viðeigandi breytingar á skammti teófýllíns hjá sjúklingum sem taka teófýllín og Pegasys samhliða. Milliverkun milli teófýllíns og Pegasys nær líklega hámarki eftir meira en 4 vikna meðferð með Pegasys.

### Sjúklingar einungis sýktir af HCV og sjúklingar einungis sýktir af HBV

Í lyfjahvarfarannsókn á 24 HCV sjúklingum sem fengu einnig viðhaldsmeðferð með metadóni (miðgildi skammts: 95 mg; á bilinu 30 mg til 150 mg) hækkuðu meðalmetadónigildi um 10% til 15% frá upphafsgildum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pegasys, 180 míkrógrömm undir húð einu sinni í viku í 4 vikur. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óþekkt. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum varðandi einkenni metadóneitrunar. Huga skal sérstaklega að hættu á QTc lengingu hjá sjúklingum á stórum skömmtum af metadóni.

Ríbavírinn getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydógenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósíns mónófosfat (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eiturverkun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun peginterferóns alfa-2a og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ávinningur af gjöf ríbavírins samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að

fylgjast náíð með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eitúráhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður úr undirransóknum á lyfjahvörfum í lykil III. stigs rannsóknum sýndu engar lyfjahvarfa milliverkanir lamívúdíns við Pegasys hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru eða milli Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með lifrabólgu C veiru.

Klínísk rannsókn þar sem könnuð var samsetning telbivudíns 600 mg á dag ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 míkrogrömm gefið undir húð einu sinni í viku til meðferðar hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru bentu til þess að samsetningin tengist aukinni hættu á myndun úttaugakvilla. Verkonarháttur á bak við þetta er ekki þekktur, þannig að samsett meðferð með telbivudíni og öðrum interferónum (pegýleruðu eða hefðbundnu) getur einnig haft í för með sér aukna áhættu. Þar að auki hefur enn ekki verið sýnt fram á ávinning af samsetningu telbivudíns og interferón alfa (pegýleraðs eða hefðbundins). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending (sjá kafla 4.3).

### Sjúklingar sýktir samtímis af HIV og HCV

Engin augljós merki lyfjamilliverkana komu fram hjá 47 sjúklingum sýktum samtímis af HIV og HCV sem luku 12 vikna undirransókn á lyfjahvörfum sem kannaði áhrif ríbavírins á fosfórýleringu innan frumu fyrir nokkra núkleósíð bakritahemla (lamívudín og zídóvudín eða stavudín). Hins vegar voru öryggisbilin mjög breið vegna mikils breytileika. Útsetning ríbavírins í plasma virtist ekki verða fyrir áhrifum af samtímis gjöf núkleósíð bakritahemla (NRTI).

Samtímis gjöf ríbavírins og dídanósíns er ekki ráðlögð. Útsetning fyrir dídanósíni eða virku umbrotsefni þess (dídeoxýadenósín 5'-þrífosfat) er aukin *in vitro* þegar dídanósín er gefið samtímis ríbavírini. Greint hefur verið frá banvænum tilvikum lifrabilunar sem og úttaugakvilla, brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu með einkennum við notkun ríbavírins.

Tilkynnt hefur verið um versnun blóðleysis vegna ríbavírins þegar zídóvudín er hluti af meðferð sem notuð er til að meðhöndla HIV þó nákvæmur verkunarmáti eigi eftir að koma í ljós. Samtímis notkun ríbavírins og zídóvudíns er ekki ráðlögð vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Hafa skal í huga skipti á zídóvudíni við samsetta andretróveirulyfjameðferð ef sú meðferð er þegar ákveðin. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvudíns.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun peginterferóns alfa-2a hjá þunguðum konum. Rannsóknir á interferóni alfa-2a í dýrum hafa sýnt eitrunaráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3) og hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt. Pegasys á einungis að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort peginterferón alfa-2a/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá börnum á brjósti á að hætta brjóstgjöf áður en meðferð er hafin.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif peginterferóns alfa-2a á frjósemi hjá konum. Hjá kvenkyns öpum á peginterferóni alfa-2a hefur komið fram lenging á tíðahring (sjá kafla 5.3).

### *Notkun með ríbavírini*

Sýnt hefur verið fram á marktæk vanskapandi og/eða fósturvísisdeyðandi áhrif í öllum dýrategundum sem fengið hafa ríbavírinn. Ríbavírinn meðferð er ekki ætluð konum sem eru þungaðar. Gæta skal sérstakrar varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkynssjúklingum eða hjá rekkjunautum



karlkynssjúklinga sem taka Pegasys ásamt ríbavírini. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Karlkynssjúklingar eða kvenkyns rekkjunautar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ríbavírinn.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pegasys hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem fá sundl, rugl, svefndrunga eða þreytu á að vara við akstri eða stjórnun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

##### *Langvinn lifrabólga B hjá fullorðnum*

Í klínískum rannsóknum á 48 vikna meðferð og 24 vikna eftirfylgni var öryggi Pegasys hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B svipað því sem sást hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Fyrir utan hita var tíðni meirihluta þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um áberandi lægri hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem fengu Pegasys einlyfja meðferð en hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem fengu Pegasys einlyfja meðferð (sjá töflu 9). Áttatíu og átta (88%) prósent sjúklinga sem fengu Pegasys fundu fyrir aukaverkunum, borið saman við 53% sjúklinga í lamívúdín samanburðarhópnum, og fundu 6% sjúklinga sem fengu Pegasys og 4% þeirra sem fengu lamívúdín fyrir alvarlegum aukaverkunum meðan á rannsóknunum stóð. 5% sjúklinga hættu Pegasys meðferðinni vegna aukaverkana eða óeðlilegra rannsóknaniðurstaðna, en minna en 1% hættu lamívúdín meðferðinni af sömu ástæðum. Hlutfall sjúklinga með skorpulifur sem hættu meðferð í hvorum meðferðarhóp var svipað því sem sást hjá heildarþýðinu.

##### *Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum*

Tíðni og alvarleiki þeirra aukaverkana sem oftast er greint frá við notkun Pegasys er svipuð og fyrir þær sem greint er frá fyrir interferón alfa-2a (sjá töflu 9). Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá fyrir Pegasys 180 míkrogrömm voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar og var hægt að meðhöndla án þess að þurfa að breyta skömmtum eða hætta meðferð.

##### Langvinn lifrabólga C hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð áður

Í heildina var öryggi Pegasys ásamt ríbavírini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður svarað meðferð álíka mikið og hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður svarað meðferð með pegýleruðu interferóni alfa-2b/ríbavírini, þar sem sjúklingar fengu annaðhvort 48 eða 72 vikna meðferð, var tíðni þeirra sem hættu Pegasys meðferð og ríbavírinn meðferð vegna aukaverkana eða óeðlilegra gilda í blóðrannsóknum 6% og 7% í 48 vikna hópnum og 12% og 13% í 72 vikna hópnum. Á svipaðan hátt var tíðni sjúklinga með skorpulifur eða þróun yfir í skorpulifur sem hættu meðferð með Pegasys og meðferð með ríbavírini hærri í 72 vikna hópnum (13% og 15%) heldur en í 48 vikna hópnum (6% og 6%). Sjúklingar sem hættu fyrri meðferð með pegýleruðu interferóni alfa-2b/ríbavírini vegna eiturvekunar í blóði voru útilokaðir til þátttöku í þessari rannsókn.

Í annarri klínískri rannsókn voru sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur (Ishak stíg 3 til 6) og blóðflagnafjölda við grunnlínu niður í 50.000 frumur/mm<sup>3</sup> sem ekki höfðu svarað meðferð, meðhöndlaðir í 48 vikur. Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem komu fram fyrstu 20 vikur rannsóknarinnar voru m.a. blóðleysi (26% sjúklinga höfðu blóðgildi <10 g/dl), daufkyrningafæð (hjá 30% var ANC <750 frumur/mm<sup>3</sup>) og blóðflagnafæð (hjá 13% var blóðflagnafjöldi <50.000 frumur/mm<sup>3</sup>) (sjá kafla 4.4).

## Langvinn lifrabólga C ásamt HIV sýkingu

Hjá sjúklingum sýktum samtímis af HIV og HCV, eru klínískar upplýsingar um aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir Pegasys, eitt sér eða í samsetningu með ríðavírini, svipaðar þeim sem komu fram fyrir sjúklinga sem eingöngu eru sýktir af HCV. Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir hjá  $\geq 1\%$  til  $\leq 2\%$  HIV-HCV sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys og ríðavírini: Mjólkursýrudreyri/mjólkursýrublóðsýring, influensa, lungnabólga, skapsveiflur, sinnuleysi, suð fyrir eyrum, verkur í koki og barkakýli, varabólga, áunninn fitukyrkingur og litmiga. Pegasys meðferð tengdist fækkun í heildarfrumufjölda CD4+ innan fyrstu 4 viknanna án þess að draga úr hundradshluta CD4+ frumna. Fækkun í CD4+ frumufjölda var afturkræf þegar skammtar voru minnkaðir eða ef meðferð var stöðvuð. Notkun Pegasys hafði engin sýnileg neikvæð áhrif á stjórnun HIV veirudreyra á meðan á meðferð stóð eða við eftirfylgni. Takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirliggjandi fyrir sjúklinga með samtímis sýkingu sem hafa CD4+ frumugildi  $<200$ /míkról.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 9 er yfirlit yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um við Pegasys einlyfja meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C og við samsetta meðferð með Pegasys og ríðavírini hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru teknar saman samkvæmt eftirfarandi tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Tíðni tilkynninga eftir markaðssetningu er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 9: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með Pegasys einu sér hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C eða ásamt ríðavírini hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, sveppasýking í munn, áblástur sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar	Lungnabólga, húðsýking	Hjartabelsbólga, hlustarbólga		Blóðeitrun
Æxli, góðkynja og illkynja			Lifraræxli			
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, blóðleysi, eitlastækkar		Blóðfrumna-fæð	Vanmynd-unarblóðleysi	Hreinn rauðkornabrestur
Ónæmiskerfi			Sarklíki, skjaldkirtilsbólga	Bráðafnæmi, rauðir úlfar, iktsýki	Sjálfvakinn eða segamyndunar blóðflagnafæðarpurpuri	Höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur
Innkirtlar		Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils	Sykursýki	Ketónblóðsýring af völdum sykursýki		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Vessaþurrð			

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Þunglyndi*, kvíði, svefnleysi*	Árásarhneigð, skapbreytingar, tilfinninga-truflanir, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt	Sjálfsvígs-hugsanir, ofskynjanir	Sjálfsvíg, geðrofs-sjúkdómar		Geðhæð, geðhvarfa-sjúkdómur, manndráps-hugsanir
Taugakerfi	Höfuð-verkur, sundl*, minnkuð einbeiting	Yfirlið, mígreni, minnisskerðing, magnleysi, snertiskyns-minnkun, snertiskyns-aukning, náladofi, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefndrungi	Úttaugakvillar	Dá, krampar, andlitslömumun		Blóðþurrð í heila
Augu		Þokusýn, augnverkir, augnbólga, augnþurrkur	Sjónublæðing	Sjóntauga-kvilli, doppubjúgur, sjónuæðar-kvilli, sjónukvilli, sár á hornhimnu	Sjónatap	Alvarlegt los í sjónu, sjóntaugar-bólga
Eyru og völundarhús		Svimi, eyrnaverkur	Heyrnartap			
Hjarta		Hraður hjartsláttur, útlægur bjúgur, hjartsláttarónot		Hjartadrep, hjartabilun, hjartavöðva-kvilli, hjartaöng, hjartsláttar-truflanir, gáttaflökt, gollurshúss-bólga, ofanslegils-hraðsláttur		
Æðar		Roði	Háprýstingur	Heilablæðing, æðabólga		Útlæg blóðþurrð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði, hósti	Áreynslumæði, blóðnasir, nefkoksbólga, skúta-stífla, nefstífla, nefslímubólga, hálsbólga	Önghljóð	Millivefsbjúg-bólga lungna að meðtalinni banvænni, lungnablóðrek		Lungna-háprýstingu r <sup>s</sup>
Meltingarfæri	Niður-gangur*, ógleði*, kviðverkir*	Uppköst, meltingar-truflanir, kyngingartregða, tannholds-blæðingar, sár í munn, tungubólga, munnbólga, uppbemba munnþurrkur	Blæðingar í maga og þörmum	Magasár, brisbólga		Blóðþurrðar ristilbólga, litabreyting á tungu

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall			Vanstarfssemi lifrar	Lifrabíllun, gallrásarbólga, fitulifur		
Húð og undirhúð	Hárlos, húðbólga, kláði, þurr húð	Psóríasis, ofsakláði, exem, útbrot, aukin svitamyndun, húðkvillar, ljósnæmisviðbrögð, nætursviti			Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos í húðþekju, ofsabjúgur, regnbogaroðabot	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaþrautir, liðverkir	Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, sinadráttur		Vöðvabólga		Rákvöðvalýsa
Nýru og þvafæri				Skert nýrnastarfsemi		
Æxlunarfæri og brjóst		Getuleysi				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, kuldahrollur, verkir, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað, skapstyggð	Verkur fyrir brjósti, inflúensulík veikindi, slappleiki, svefnhöfgi, hitakóf, þorsti				
Rannsóknarniðurstöður		Þyngdartap				
Áverkar og eitranir og fylgikvillar vegna lyfjagjafar				Ofskömmtun lyfs		

\*Þessar aukaverkanir voru algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem fengu Pegasys einlyfjameðferð.

§ Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Lungnaháþrýstingur*

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulifur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

#### *Rannsóknarstofugildi*

Pegasys meðferð var tengd óeðlilegum rannsóknarstofugildum: ALAT hækkun, hækkun á bílirúbíni, truflunum á saltajafnvægi (lækkun kalíums í blóði, lækkun kalsíums í blóði, lækkun fosfats í blóði), blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun og hækkun þríglyseríða (sjá kafla 4.4). Við Pegasys einlyfja meðferð og einnig við samsetta meðferð með ríbavírini fengu allt að 2% sjúklinga hækkun ALAT gildi sem leiddu til þess að breyta þurfti skammti eða hætta meðferð.

Pegasys meðferð tengdist lækkun á blóðrannsóknargildum (hvítkornafæð, hlutleysiskyrmingafæð, eitilfrumnafeð, blóðflagnafæð og hemóglóbín), sem löguðust venjulega ef skammti var breytt og náðu aftur sömu gildum og fyrir meðferð á 4-8 vikum eftir að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Miðlungs alvarleg (ANC:  $0,749-0,5 \times 10^9/l$ ) og alvarleg (ANC:  $<0,5 \times 10^9/l$ ) hlutleysiskyrningafæð sást hjá 24% (216/887) af sjúklingunum sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm og 5% (41/887) af sjúklingunum sem fengu ríbavírinn 1000/1200 milligrömm í 48 vikur.

#### *Mótefni gegn interferóni*

1-5% sjúklinga sem fengu meðferð með Pegasys mynduðu hlutleysandi mótefni gegn interferóni. Eins og við á um önnur interferón varð vart við hærri tíðni hlutleysandi mótefna hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Hjá hvorugum sjúkdómnum tengdist þetta þó minni meðferðarsvörum.

#### *Starfsemi skjaldkirtils*

Meðferð með Pegasys var tengd klínískt marktækum frávikum á rannsóknarstofugildum skjaldkirtils sem þörfnuðust klínískrar íhlutunar (sjá kafla 4.4). Tíðnin (4,9%) sem sást hjá sjúklingum sem fengu Pegasys/ríbavírinn (NV15801) er svipuð því sem sést með öðrum interferónum.

#### *Rannsóknarstofugildi fyrir sjúklinga sýkta samtímis af HIV og HCV*

Jafnvel þó eituráhrif í blóði af hlutleysiskyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi komið oftast fram hjá HIV-HCV sjúklingum var hægt að ná stjórn á meirihluta þeirra með því að breyta skammti og nota vaxtarþætti og í sjaldgæfum tilvikum þurfti ótímabæra stöðvun meðferðar. Lækkun ANC gilda undir  $500 \text{ frumur/mm}^3$  kom fram hjá 13% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 11% sem fengu samsetta meðferð. Fækkun blóðflagna undir  $50.000 \text{ frumur/mm}^3$  kom fram hjá 10% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 8% sem fengu samsetta meðferð. Greint var frá blóðleysi (hemoglóbín  $<10 \text{ g/dl}$ ) hjá 7% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 14% sem fengu samsetta meðferð.

## Börn

### *Langvinn lifrabólga B*

Í klínískri rannsókn (YV25718) á 111 börnum (3 til 17 ára) sem fengu Pegasys í 48 vikur var öryggissnið svipað og hjá fullorðnum með langvinna lifrabólgu B og börnum með langvinna lifrabólgu C.

Meðalgildi breytinga frá upphafi meðferðar á staðalgildum fyrir hæð og þyngd miðað við aldur (height and weight for age Z-scores) eftir 48 vikna meðferð í YV25718-rannsókninni voru  $-0,07$  og  $-0,21$  ( $n=108$  og  $n=106$ , í þeirri röð) hjá sjúklingum sem fengu Pegasys, borið saman við  $-0,01$  og  $-0,08$  ( $n=47$  fyrir bæði gildi) hjá sjúklingum sem ekki fengu meðferð. Eftir 48 vikna meðferð með Pegasys sást lækkun hundradshlutamarks (percentile) fyrir hæð um meira en 15 prósentustig hjá 6% sjúklinga og lækkun hundradshlutamarks (percentile) fyrir þyngd um meira en 15 prósentustig hjá 13% sjúklinga, miðað við staðlaðar vaxtarkúrfur, en hjá þeim hóp sem ekki fékk meðferð sást slík minnkun hæðar hjá 2% sjúklinga og þyngdar hjá 9% sjúklinga. Endurheimt á vexti eftir meðferð sást hjá meirihluta sjúklinga í skammtíma (81% í allt að 2 ár) og langtíma eftirfylgnirannsóknnum (82% í allt að 5 ár).

### *Langvinn lifrabólga C*

Í klínískri rannsókn á 114 börnum (5 til 17 ára) sem fengu Pegasys eitt sér eða ásamt ríbavírinni (sjá kafla 5.1) var nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá u.þ.b. þriðjungu sjúklinga, oftast vegna daufkýrningafæðar og blóðleysis. Öryggissnið hjá börnum var yfirleitt svipað og hjá fullorðnum. Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírinni í 48 vikur í rannsókninni á börnum voru influensulík veikindi (91%), höfuðverkur (64%), meltingarfærakvillar (56%) og viðbrögð á stungustað (45%). Í töflu 10 er heildarlisti yfir aukaverkanir hjá þessum meðferðarhópi ( $n=55$ ). Sjö sjúklingar sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírinni í 48 vikur hættu þátttöku í rannsókninni af öryggisástæðum (þunglyndi, afbrigðilegt geðrænt ástand, tímabundin blinda, vessaleki úr sjónhimnu (retinal exudates), of hár blóðsykur, sykursýki af tegund 1 og blóðleysi). Flestar aukaverkanir sem tilkynnt var um í rannsókninni voru vægar eða

miðlungi alvarlegar. Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 2 sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini (of hár blóðsykur og gallblöðrunám).

Vaxtarhindrun sást hjá börnum sem tóku þátt í rannsókninni (sjá kafla 4.4). Hjá börnum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini kom fram töf á þyngdar- og hæðaraukningu eftir 48 vikna meðferð í samanburði við upphafsgildi. Hundraðshlutamörk (percentiles) sjúklinga fyrir þyngd eftir aldri og hæð eftir aldri, miðað við staðlað þýði, lækkuðu meðan á meðferð stóð. Við lok 2ja ára eftirfylgnitímabils eftir meðferð höfðu flestir sjúklingar aftur náð fyrri vaxtarkúrfu hvað varðar þyngd og hæð (hundraðshlutamark fyrir þyngd var að meðaltali 64% við upphaf meðferðar en 60% tveimur árum eftir meðferð; hundraðshlutamark fyrir hæð var að meðaltali 54% við upphaf meðferðar en 56% tveimur árum eftir meðferð). Við lok meðferðar hafði hundraðshlutamark fyrir þyngd lækkað um 15 prósentustig eða meira hjá 43% sjúklinga og hjá 25% (13 af 53) hafði hundraðshlutamark fyrir hæð lækkað um 15 prósentustig eða meira, miðað við staðlaðar vaxtarkúrfur. Tveimur árum eftir lok meðferðar, voru 16% (6 af 38) sjúklinganna enn 15 prósentustigum eða meira undir upphaflegri þyngdarkúrfu og 11% (4 af 38) voru enn 15 prósentustigum eða meira undir upphaflegri hæðarkúrfu.

55% (21 af 38) þeirra sjúklinga sem luku upphafsrannsókninni tóku þátt í langtíma eftirfylgnirannsókn sem stóð yfir í allt að 6 ár eftir að meðferð lauk. Rannsóknin sýndi að endurheimt á vexti þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum hélt áfram þar til 6 árum eftir meðferðarlok. Örfáir sjúklingar, sem voru meira en 15 hundraðshlutum undir upphaflegri hæðarkúrfu sinni þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum, náðu annað hvort sambærilegu hundraðshlutamarki og við upphaf meðferðar þegar 6 ár voru liðin frá meðferðarlokum eða aðrar orsakir höfðu verið greindar, sem ekki voru meðferðartengdar. Umfang tiltækra gagna er ekki nægilegt til að unnt sé að álykta að vaxtarhindrun af völdum útsetningar fyrir Pegasys sé alltaf afturkræf.

**Tafla 10: Tilkynntar aukaverkanir hjá börnum með lifrabólgu C veiru sem fengu Pegasys ásamt ribavírini í rannsókn NV17424**

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Einkirningasótt, kokbólga vegna streptókokka, inflúensa, veiru garnabólga, candidasýking, maga- og garnabólga, íferð í tönnum, bólga í augnloki, þvagfærasýking, nefkoksbólga
Blóð og eitlar		Blóðleysi
Efnaskipti og næring	lystarleysi	Blóðsykurshækkun, sykursýki tegund 1
Geðræn vandamál	svefnleysi	Þunglyndi, kvíði, ofskynjanir, óeðlileg hegðun, árásgirni, reiði, athyglisbrestur/ofvirkni (ADHD)
Taugakerfi	höfuðverkur	Sundl, athyglisbrestur, mígreni
Augu		Tímabundin blinda, sjónhimnuútferð, sjónskerðing, erting í auga, verkur í auga, kláði í auga
Eyru og völundarhús		Eyrnaverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði, blóðnasir
Meltingarfæri	Meltingarfæratruflanir	Verkir í efri kvið, munnbólga, ógleði, munnangursbólga, kvillar í munn
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði, hárlas	Andlitsproti, lyfjatengdar aukaverkanir í húð
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir	Bakverkur, verkir í útlimum
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða, þvagleki, þvagfærakvillar
Æxlunarfæri og brjóst		Útferð frá leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi, viðbrögð á stungustað, pírringur, þreyta	Hiti, mar vegna sprunginna æða, verkur
Rannsóknaniðurstöður		Geðrænt mat óeðlilegt
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir		Tannúrdráttur, gallblöðrunám
Félagslegar aðstæður		Námserfiðleikar

#### Rannsóknaniðurstöður

Lækkuð gildi blóðrauða, daufkyrninga og blóðflagna eða hækkað gildi ALAT geta leitt til þess að minnka þurfi skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2). Flestar afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð færðust aftur í fyrra horf skömmu eftir að meðferð var hætt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### 4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun sem tók til tveggja innspýtinga 2 daga í röð (í staðinn fyrir með viku millibili) og daglegum innspýtingum í 1 viku (þ.e. 1260 míkrogrömm/viku). Enginn þessara sjúklinga fundu fyrir óvenjulegum, alvarlegum eða takmarkandi meðferðartengdum áhrifum. Vikulegir skammtar sem námu allt að 540 og 630 míkrogrömmum voru gefnir í klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og langvinnu kyrningahvítblæði, hvoru um sig. Skammta

takmarkandi eituráhrif voru þreyta, hækkuð lifrarensím, hlutleysiskyrningafæð og blóðflagnafæð sem er í samræmi við meðferð með interferónum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisörvunar, interferón, ATC-flokkur: L03AB11

#### Verkunarháttur

Samtenging PEG (bis-mónómetoxý pólýetýlen glýkól) við interferón alfa-2a myndar pegýlerað interferón alfa-2a (Pegasys). Pegasys hefur veiru- og frumuskiptingarhamlandi virkni *in vitro*, sem er einkennandi fyrir interferón alfa-2a.

Interferón alfa-2a tengist við bis-[mónómetoxý pólýetýlen glýkól] af þeirri stærðargráðu skiptihvarfa sem nemur einu móli af fjölliðu/móli af próteini. Meðal sameindarþungi er um 60.000 þar sem próteinhluti er um 20.000.

#### Lyfhrif

Eftir meðferð með 180 míkrogrömmum af Pegasys falla HCV RNA gildi í tveimur þrepum hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem svara meðferð. Fyrri þrepið verður 24 til 36 klst. eftir fyrsta skammt af Pegasys og er fylgt af síðara fallþrepi sem varir næstu 4 til 16 vikur hjá sjúklingum sem ná viðvarandi svörun. Ríbavírinn hafði ekki marktæk áhrif á upphaf veiruhrifa á fyrstu 4 til 6 vikunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með samsetningu af ríbavírini og pegýleruðu interferóni alfa-2a eða interferóni alfa.

#### Klínísk verkun og öryggi

##### *Langvinn lifrabólga B*

##### *Forspá um svörun*

Sjúklingamiðuð (patient level) safngreining á 9 klínískum rannsóknum á Pegasys (n=1.423) hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem er jákvæð eða neikvæð fyrir HBeAg sýndi fram á að gildi HBsAg (yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru) og HBV DNA í 12. viku meðferðar hafa forspárgildi fyrir endanlegan árangur meðferðar, metinn 24 vikum eftir lok meðferðar, hjá tilteknum arfgerðum. Starfræn einkenni (operating characteristics) þessara lífmerkja eru sýnd í töflu 11. Ekkert einstakt lífmerki með þröskuldsildi (cut-off) er best hvað varðar öll starfræn einkenni (neikvætt forspárgildi [NPV], næmi, sértækni) og hagkvæmniseinkenni (practical characteristics) (einfaldleika, þægindi). Ef íhugað er að hætta meðferð fyrr en áætlað var á að meta það út frá klínískum aðstæðum hverju sinni.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >8 log<sub>10</sub> a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBeAg mótefnavendingu (seroconversion) og HBV-DNA <2.000 a.e./ml 24 vikum eftir lok meðferðar (NPV >90%). Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerðum A og D var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þá hópa.

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð D tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >6,5 log<sub>10</sub> a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBV-DNA <2.000 a.e./ml og eðlilegum gildum ALAT 24 vikum eftir lok meðferðar. Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð A var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þann hóp. Ekki fannst neitt lífmerki með viðunandi notagildi fyrir HBeAg-neikvæða sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C.



Meðan á meðferð stendur má íhuga að nota önnur lífmerki sem greint hefur verið frá í vísindaritum að hafi forspárgildi fyrir endanlegan árangur meðferðar með Pegasys.

**Tafla 11: Notagildi einstakra lífmerkja í 12. viku meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem er jákvæð eða neikvæð fyrir HBeAg, eftir arfgerð**

Arfgerð	Þröskuldsgildi (cut-off) (a.e./ml)	NPV	Næmi	Sértækni
<b>HBeAg-jákvæðir<sup>(a)</sup></b>				
B	HBsAg >20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA >8 log <sub>10</sub>	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg >20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA >8 log <sub>10</sub>	0,98	0,98	0,19
<b>HBeAg-neikvæðir<sup>(a)</sup></b>				
D	HBsAg >20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA >6.5 log <sub>10</sub>	1,00	1,00	0,11

NPV= neikvætt forspárgildi (negative predictive value); Næmi = % allra sem svöruðu meðferð og uppfylltu ekki reglur um að stöðva meðferð fyrir en áætlað var; Sértækni = % allra sem svöruðu ekki meðferð og uppfylltu reglur um að stöðva meðferð fyrir en áætlað var

(a) Svörun við meðferð hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum var skilgreind sem HBeAg mótefnavending (skilgreint þannig að HBeAg fannst ekki lengur og mótefni gegn-HBe voru til staðar) + HBV DNA <2.000 a.e./ml 6 mánuðum eftir meðferð og svörun við meðferð hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum var skilgreind sem HBV DNA < 2.000 a.e./ml + eðlileg gildi ALAT 6 mánuðum eftir meðferð.

Í öllum klínískum rannsóknum var tekið við sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með virka veirueftirmyndun mældri með DNA lifrabólgu B veiru, hækkuðum ALAT gildum og vefjasýni úr lifur sem samræmdist langvinnri lifrabólgu. Rannsóknin WV16240 náði til sjúklinga sem voru jákvæðir fyrir HBeAg, en rannsóknin WV16241 náði til sjúklinga sem voru neikvæðir fyrir HBeAg og jákvæðir fyrir and-HBe. Í báðum rannsóknum var meðferðarlengdin 48 vikur, með eftirfylgni í 24 vikur án meðferðar. Í báðum rannsóknum var Pegasys ásamt lyfleysu borið saman við Pegasys ásamt lamívúdíni og lamívúdín eitt sér. Ekki var tekið við sjúklingum sem voru bæði smitaðir af lifrabólgu B veiru og HIV í þessum klínísku rannsóknum.

Tíðni svörunar úr rannsóknunum tveimur við lok eftirfylgninnar má sjá í töflu 12. Í rannsókn WV16240 voru aðal endapunktur verkunar HBeAg mótefnavending og HBV-DNA undir 10<sup>5</sup> eintök/ml. Í rannsókn WV16241 voru aðal endapunktur verkunar eðlileg gildi ALAT og HBV-DNA undir 2 x 10<sup>4</sup> eintök/ml. DNA lifrabólgu B veiru var mælt með COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR greiningu (greiningarmörk 200 eintök/ml).

Alls höfðu 283/1351 (21%) sjúklinga langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulifur, 85/1351 (6%) höfðu skorpulifur. Enginn munur var á svörunartíðni þessara sjúklinga og þeirra sem ekki höfðu langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulifur.

**Tafla 12: Mótefnasvörun, veirufræðileg svörun og lífefnafræðileg svörun við langvinna lifrabólgu B**

Svörunar- breyta	HBeAg jákvæðir Rannsókn WV16240			HBeAg neikvæðir / and-HBe jákvæðir Rannsókn WV16241		
	Pegasys 180 míkrog & lyfleysa (N=271)	Pegasys 180 míkrog & lamívúdín 100 mg (N=271)	Lamívúdín 100 mg (N=272)	Pegasys 180 míkrog & lyfleysa (N=177)	Pegasys 180 míkrog & lamívúdín 100 mg (N=179)	Lamívúdín 100 mg (N=181)
HBeAg mótefna- vending	32% #	27%	19%	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
Svörun DNA lifrabólgu B veiru*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT komið í eðlilegt horf	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg mótefna- vending	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

\* Fyrir HBeAg-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 10<sup>5</sup> eintök/ml

Fyrir HBeAg-neikvæða /and-HBe-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 2 x 10<sup>4</sup> eintök/ml

# p-gildi (á móti lamívúdíni) ≤ 0,01 (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf)

Vefjafræðileg svörun var svipuð hjá öllum meðferðarhópunum þremur í hvorri rannsókn um sig; þó voru marktækt meiri líkur á að sjúklingar, sem sýndu viðvarandi svörun 24 vikum eftir að meðferð lauk, sýndu jafnframt vefjafræðilegar framfarir.

Allir sjúklingar sem luku III. stigs rannsóknum gátu tekið þátt í langvinnri eftirfylgnirannsókn (WV16866). Á meðal sjúklinga úr rannsókn WV16240, sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og tóku þátt í langvinnu eftirfylgnirannsókninni, var tíðni viðvarandi HBeAg mótefnavendingar 12 mánuðum eftir meðferðarlok 48% (73/153). Hjá sjúklingum sem fengu Pegasys einlyfjameðferð í rannsókn WV16241 var tíðni HBV DNA svörunar 42% (41/97) og eðlilegra ALAT gilda 59% (58/99) 12 mánuðum eftir meðferðarlok.

### *Langvinn lifrabólga C*

#### *Forspá um svörun*

Sjá kafla 4.2, töflu 2.

#### *Samband skammta og svörunar við einlyfja meðferð*

Í beinum samanburði við 90 míkrogrömm var 180 míkrogramma skammturinn tengdur betri viðvarandi veirufræðilegri svörun hjá sjúklingum með skorpulífur, en í rannsókn hjá sjúklingum sem ekki voru með skorpulífur voru niðurstöðurnar svipaðar með skömmtunum 135 míkrogrömm og 180 míkrogrömm.

#### *Staðfestandi klínískar rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Allar klínískar rannsóknir náðu til sjúklinga með langvarandi lifrabólgu C sem var staðfest með mælanlegum gildum HCV RNA í sermi, hækkuðum ALAT gildum (að undanskilinni rannsókn NR16071) og vefjasýnum úr lifur sem samræmdust langvarandi lifrabólgu og sem ekki höfðu áður fengið interferón. Rannsókn NV15495 náði sértækt til sjúklinga með vefjafræðilega greiningu á skorpulífur (um 80%) eða byrjandi skorpulífur (um 20%). Einungis sjúklingar sem voru sýktir af HIV

og HCV samtímis tóku þátt í rannsókn NR15961 (sjá töflu 21). Þessir sjúklingar höfðu stöðugan HIV sjúkdóm og CD4 T-frumugildi að meðaltali um 500 frumur/míkról.

Fyrir sjúklinga einungis sýkta af HCV og HIV-HCV sýkta sjúklinga, fyrir meðferðaráætlanir, meðferðarlengd og niðurstöður rannsókna sjá töflur 13, 14, 15 og töflu 21. Veirufræðileg svörun var skilgreind sem ómælanlegt HCV RNA mælt með COBAS AMPLICOR™ HCV prófi, útgáfu 2.0 (mörk greiningar 100 eintök/ml sem samsvarar 50 alþjóðlegum einingum/ml) og viðvarandi svörun sem eitt neikvætt sýni um 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

**Tafla 13: Veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Pegasys einlyfjameðferð				Pegasys samsett meðferð		
	með og án skorpulifrar		skorpulifur		með og án skorpulifrar		
	Rannsókn NV15496 + NV15497 + NV15801		Rannsókn NV15495		Rannsókn NV15942	Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkróg	Interferón alfa-2a 6 millj.a.e./ 3 millj.a.e. og 3 millj.a.e.	Pegasys 180 míkróg	Interferón alfa-2a 3 millj.a.e.	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 1000/1200 mg	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 1000/1200 mg	Interferón alfa-2b 3 millj.a.e. og ríbavírín 1000/1200 mg
	(N=701) 48 vikur	(N=478) 48 vikur	(N=87) 48 vikur	(N=88) 48 vikur	(N=436) 48 vikur	(N=453) 48 vikur	(N=444) 48 vikur
Svörun við lok meðferðar	55%-69%	22%-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Heildar viðvarandi svörun	28%-39%	11%-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

\* 95% CI fyrir mismun: 11% til 33%

\*\* 95% CI fyrir mismun: 3% til 16%

p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,001

p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,003

Veirufræðileg svörun sjúklinga með HCV sýkingu eingöngu sem fengu samsetta meðferð með Pegasys og ríbavíríni byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð er tekin saman í töflu 14 og í töflu 15 er veirufræðileg svörun sem byggð er á arfgerð, veirumagni fyrir meðferð og hraðri veirusvörun í 4. viku tekin saman. Niðurstöðurnar úr rannsókn NV15942 liggja til grundvallar ráðlögðum skammtaáætlunum byggðum á arfgerðum, veirumagni við grunnlínu og veirusvörun í 4. viku (sjá töflur 1, 14 og 15).

Almennt hafði veirumagn eða það að skorpulifur var eða var ekki til staðar ekki áhrif á mun á milli meðferðaráætlana; því eru skammtaráðleggingar fyrir arfgerð 1, 2 eða 3 ekki háðar þessu grunnlíneinkenni.

**Tafla 14: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

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

Lítið veirumagn = ≤ 800.000 a.e./ml; Mikið veirumagn = > 800.000 a.e./ml

\* Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 800 mg, 48 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 1,52 (1,07 til 2,17) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,020

\* Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 24 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 2,12 (1,30 til 3,46) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,002

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 24 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1 eða 4 var rannsökuð út frá viðvarandi hraðri veirusvörun sem sást hjá sjúklingum með hraða veirusvörun í 4. viku í rannsóknunum NV15942 og ML17131 (sjá töflu 15).

**Tafla 15: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á hraðri veirusvörun í 4. viku fyrir arfgerð 1 og 4 eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Rannsókn NV15942		Rannsókn ML17131
	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 1000/1200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 1000/1200 mg 24 vikur
<b>Arfgerð 1 RVR</b>	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lítið veirumagn	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Mikið veirumagn	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
<b>Arfgerð 1 ekki RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lítið veirumagn	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Mikið veirumagn	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Arfgerð 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>Arfgerð 4 ekki RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Lítið veirumagn = ≤ 800.000 a.e./ml; Mikið veirumagn = > 800.000 a.e./ml

RVR = hröð veirusvörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku og HCV RNA ógreinanlegt í 24. viku

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 24 vikur geti tengst meiri áhættu á versnun (sjá töflu 16).

**Tafla 16: Versnun á veirufraðilegri svörun við meðferðarlök hjá einstaklingum með hraða veirufraðilega svörun**

	Rannsókn NV15942		Rannsókn NV15801
	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 24 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 48 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 48 vikur
<b>Arfgerð 1 RVR</b>	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
Lítið veirumagn	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Mikið veirumagn	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Arfgerð 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 16 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 2 eða 3 var rannsakað á grundvelli viðvarandi veirufraðilegrar svörunar sem kom fram hjá sjúklingum með hraða veirufraðilega svörun í 4. viku í rannsókninni NV17317 (sjá töflu 17).

Í rannsókninni NV17317 hjá sjúklingum sýktum af veiruarfgerð 2 eða 3, fengu allir sjúklingar Pegasys 180 míkróg undir húð einu sinni í viku og 800 mg ribavírín skammt. Sjúklingum var slembiraðað á 16 eða 24 vikna meðferð. Heildarmeðferð í 16 vikur leiddi til lægri viðvarandi veirufraðilegrar svörunar (65%) heldur en 24 vikna meðferð (76%) ( $p < 0,0001$ ).

Viðvarandi veirufraðileg svörun sem náðist með 16 vikna meðferð og með 24 vikna meðferð var einnig rannsökuð í afturvirkri greiningu á undirhópi sjúklinga sem voru HCV RNA neikvæðir í 4. viku og höfðu LVL við grunnlínu (sjá töflu 17).

**Tafla 17: Viðvarandi veirufraðileg heildarsvörun byggð á hraðri veirufraðilegri svörun í 4. viku fyrir arfgerð 2 eða 3 eftir samsetta meðferð Pegasys og ribavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Rannsókn NV17317			
	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín 800 mg</b> 16 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín 800 mg</b> 24 vikur	Meðferðarmunur [95% CI]	p gildi
<b>Arfgerð 2 eða 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
<b>Arfgerð 2 eða 3 RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Lítið veirumagn	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Mikið veirumagn	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

RVR = hröð veirufraðileg svörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku

Ekki er ljóst hvort stærri skammtur af ribavírini (t.d. 1000/1200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun heldur en 800 mg/dag, þegar meðferð er stytta í 16 vikur.

Upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 16 vikur tengst meiri hættu á versnun (sjá töflu 18).

**Tafla 18: Versnun á veirufræðilegri svörun við meðferðarlok við arfgerð 2 eða 3 hjá einstaklingum með hraða veirufræðilega svörun**

	Rannsókn NV17317			p gildi
	Pegasys 180 míkróg og rífavírin 800 mg 16 vikur	Pegasys 180 míkróg og rífavírin 800 mg 24 vikur	Meðferðarmunur [95%CI]	
<b>Arfgerð 2 eða 3</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P<0,0001
Lítið veirumagn	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P=0,04
Mikið veirumagn	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P=0,0002

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

RVR = hröð veirufræðileg svörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku

Einnig var sýnt fram á yfirburði verkunar Pegasys borið saman við interferón alfa-2a hvað varðar vefjafræðilega svörun, þar á meðal hjá sjúklingum með skorpulífur og/eða HIV-HCV sýkingu.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa svarað fyrri meðferð

Í rannsókn MV17150, var sjúklingum sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegýleruðu interferón alfa-2b ásamt rífavírini slembiraðað á fjórar mismunandi meðferðaráætlanir:

- Pegasys 360 míkróg/viku í 12 vikur, fylgt eftir með 180 míkróg/viku í aðrar 60 vikur
- Pegasys 360 míkróg/viku í 12 vikur, fylgt eftir með 180 míkróg/viku í aðrar 36 vikur
- Pegasys 180 míkróg/viku í 72 vikur
- Pegasys 180 míkróg/viku í 48 vikur

Allir sjúklingar fengu rífavírin (1000 eða 1200 mg/dag) ásamt Pegasys. Fylgst var með öllum hópunum í 24 vikur eftir meðferð.

Fjölbreytuaðhvarfs og úrtaksgreiningar sem mátu áhrif meðferðarlengdar og notkun innleiðingarskammts staðfestu greinilega meðferðarlengd í 72 vikur sem aðaldrífkraft til að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun. Mismunur á viðvarandi veirufræðilegri svörun (SVR) sem byggist á meðferðarlengd, lýðfræðiupplýsingum og bestri svörun við fyrri meðferð er sýndur í töflu 19.

**Tafla 19: Veirufraeðileg svörun (VR) í 12. viku og viðvarandi veirufraeðileg svörun (SVR) hjá sjúklingum með veirufraeðilega svörun í 12. viku eftir samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini hjá þeim sem ekki hafa sýnt svörun við peginterferón alfa-2b ásamt ríbavírini.**

<b>Rannsókn MV17150</b>			
	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 72 eða 48 vikur (N = 942)</b> <b>Sjúklingar með VR í 12.viku<sup>a</sup> (N = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 72 vikur (N = 473)</b> <b>SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku<sup>b</sup> (N = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur (N = 469)</b> <b>SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku<sup>b</sup> (N = 57)</b>
<b>Í heildina</b>			
Lítið veirumagn	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Mikið veirumagn	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
<b>Arfgerð 1/4</b>			
Lítið veirumagn	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Mikið veirumagn	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
<b>Arfgerð 2/3</b>			
Lítið veirumagn	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Mikið veirumagn	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Staða lifrarskorpunnar</b>			
Skorpulifur	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Engin skorpulifur	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Besta svörun við fyrri meðferð</b>			
≥2log <sub>10</sub> minnkun á HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log <sub>10</sub> minnkun á HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Besta fyrri svörun ekki til staðar	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Mikið veirumagn= > 800.000 a.e./ml, lítið veirumagn= ≤ 800.000 a.e./ml.

<sup>a</sup> Sjúklingar sem náðu veirubælingu (ógreinanlegt HCV RNA, <50 a.e./ml) í 12. viku voru taldir hafa náð veirufraeðilegri svörun í 12. viku. Sjúklinga sem vantaði HCV RNA niðurstöður í 12. viku hafa verið útilokarði frá greiningunni.

<sup>b</sup> Sjúklingar sem náðu veirubælingu 12. viku en vantaði HCV RNA niðurstöður þegar eftirfylgni lauk voru metnir sem sjúklingar sem ekki svöruðu meðferð.

Í HALT-C rannsókninni voru sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur sem ekki höfðu svarað fyrri meðferðum með interferóni alfa eða pegýleruðu interferóni alfa einlyfjameðferð eða samsettri meðferð með ríbavírini, meðhöndlaðir með Pegasys 180 míkrogromm/viku og ríbavírini 1000/1200 mg daglega. Sjúklingar sem náðu ógreinanlegum gildum af HCV RNA eftir 20 vikna meðferð héldu áfram á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavírini í 48 vikur alls og var síðan fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Líkur á viðvarandi veirufraeðilegri svörun voru breytilegar og háðar fyrri meðferð, sjá töflu 20.

**Tafla 20: Viðvarandi veirufraeðileg svörun í HALT-C við fyrri meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað meðferð**

<b>Fyrri meðferð</b>	<b>Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur</b>
<b>Interferón</b>	27% (70/255)
<b>Pegýlerað interferón</b>	34% (13/38)
<b>Interferón ásamt ríbavírini</b>	13% (90/692)
<b>Pegýlerað interferón ásamt ríbavírini</b>	11% (7/61)

### Sjúklingar sýktir samtímis af HIV-HCV

Veirufraeðileg svörun sjúklinga sem fá Pegasys einlyfja meðferð og samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV-HCV sýkingu er tekin saman í töflu 21 hér fyrir neðan.

**Tafla 21: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og Ríbavírins hjá sjúklingum sýktum samtímis með HIV og HCV**

Rannsókn NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkróg og lyfleysa 48 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 800 mg 48 vikur
<b>Allir sjúklingar</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Arfgerð 1</b>	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Lítið veirumagn	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Mikið veirumagn	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
<b>Arfgerð 2-3</b>	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Lítið veirumagn	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Mikið veirumagn	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

\* Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 800 mg á móti Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg: Hlutfall líka (95% CI) = 5,40 (3,42 til 8,54). P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0001$

\* Pegasys 180 míkróg og ogríbavírinn 800 mg á móti Pegasys 180 míkróg: Hlutfall líka (95% CI) = 2,89 (1,93 til 4,32), P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0001$

\* Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg á móti Pegasys 180 míkróg: Hlutfall líka (95% CI) = 0,53 (0,33 til 0,85), P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0084$

Í síðari rannsókn (NV18209) hjá sjúklingum sem voru samtímis sýktir af HCV arfgerð 1 og HIV var borin saman meðferð með Pegasys 180 míkróg/viku annaðhvort með ríbavírini 800 mg eða 1000 mg ( $<75$  kg)/1200 mg ( $\geq 75$  kg) á dag í 48 vikur. Rannsóknin var ekki með styrk til að ákvarða virkni. Öryggi í báðum ríbavírinn hópnum var í samræmi við þekkt öryggi við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini og benti ekki til neins munar sem skipti máli með þeirri undantekningu að smávægileg hækkun á blóðleysi kom fram í hópnum sem fékk háan skammt af ríbavírini.

### HCV sjúklingar með eðlilegt ALAT

Í rannsókn NR16071 var HCV sjúklingum með eðlilegt ALAT slembiraðað á annað hvort meðferð með Pegasys 180 míkróg/viku og ríbavírini 800 mg/dag í annað hvort 24 eða 48 vikur fylgt af 24 vikna tímabili án meðferðar með eftirliti eða enga meðferð í 72 vikur. Viðvarandi veirufraeðileg svörun sem greint var frá hjá meðferðarhópi þessarar rannsóknar var svipuð og fyrir samsvarandi meðferðarhóp úr rannsókn NV15942.

### Börn

#### Langvinn lifrabólga B

YV25718-rannsóknin var gerð hjá börnum á aldrinum 3 til 17 ára sem ekki höfðu fengið meðferð áður (51%  $<12$  ára) með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B og ALAT  $>ULN$  en  $<10 \times ULN$  í tveimur blóðsýnum teknum með  $\geq 14$  daga millibili á síðustu 6 mánuðum fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu. Sjúklingar með skorpulífur voru ekki teknir inn í rannsóknina. Alls var 151 sjúklingi, sem ekki var með langt gengna bandvefsmyndun, slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annað hvort Pegasys (hópur A, n=101) eða enga meðferð til samanburðar (hópur B, n=50). Sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun fengu meðferð með Pegasys (hópur C, n=10). Sjúklingar í hópum A og C (n=111) fengu meðferð með Pegasys einu sinni í viku í 48 vikur, sem miðuð var við líkamsyfirborð samkvæmt skilgreindum hópnum, en fylgst var með sjúklingum í hópi B í 48 vikur (aðalrannsóknartímenn). Sjúklingum í hópi B bauðst að skipta yfir í meðferð með Pegasys eftir 48 vikna aðalrannsóknartímenn. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk (hópar A and C) eða eftir lok aðalrannsóknartímans (hópur B). Eftir komu í eftirfylgni í viku 24 hófu



sjúklingar úr hópum A, B og C þáttöku í langtímaeftirfylgni (í 5 ár eftir að meðferð lauk). Svörunarhlutfall í hópum A og B við lok 24 vikna eftirfylgnitímans er sýnt í töflu 22. Svörun við meðferð með Pegasys í hópi C var svipuð og í hópi A. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun gegn öðrum arfgerðum HBV en A-D hjá börnum.

**Tafla 22: Mótefnasvörun, veirufraeðileg svörun og lífefnafræðileg svörun hjá börnum með langvinna lifrabólgu B**

	<b>Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)</b>	<b>Hópur B** Engin meðferð (N=50)</b>	<b>Líkinda- hlutfall (95% öryggismörk)</b>	<b>p-gildi</b>
HBeAg mótefnavending	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 <sup>1</sup>
Lifrabólgu B veiru DNA <20.000 a.e./ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 <sup>2</sup>
Lifrabólgu B veiru DNA <2.000 a.e./ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 <sup>2</sup>
ALAT komið í eðlilegt horf	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBsAg mótefnavending	7,9%	0,0%	-	0,0528 <sup>2</sup>
HBsAg ekki lengur greinanlegt	8,9%	0,0%	-	0,0300 <sup>2</sup>

\* Svipað markmiðinu lifrabólgu B veiru (HBV) DNA < 10<sup>5</sup> eintök/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (a.e./ml) = HBV-DNA (eintök/ml) / 5,26

\*\* Sjúklingar sem skipt var yfir á meðferð með Pegasys eftir aðalrannsóknartímann og fyrir eftirfylgni í viku 24 voru ekki taldir hafa svarað meðferð.

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel próf, lagskipt eftir arfgerð (A eða önnur en A) og upphafsgildi ALAT (< 5 × ULN eða ≥ 5 × ULN)

<sup>2</sup> Fisher's Exact próf

Svörunartíðni fyrir HBeAg mótefnavendingu var lægri hjá sjúklingum sem sýktir voru með HBV veiru af arfgerð D og hjá sjúklingum þar sem gildi ALAT voru lítið eða ekkert hækkun í upphafi (sjá töflu 23).

**Tafla 23: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir arfgerð HBV og upphafsgildum ALAT**

	<b>Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)</b>	<b>Hópur B** Engin meðferð (N=50)</b>	<b>Líkindahlutfall (95% öryggismörk)</b>
HBV arfgerð 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)
önnur	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
>=5 x ULN - <10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
>=10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

\* Í undirhópi sjúklinga sem sýktir voru með veiru af arfgerð D var herra hlutfall með upphafsgildi ALAT < 1,5 x ULN (13/31) en hjá sjúklingum sem sýktir voru með veiru af öðrum arfgerðum (16/70).

\*\* Sjúklingar sem skipt var yfir á meðferð með Pegasys eftir aðalrannsóknartímann lauk en fyrir eftirfylgni í viku 24 töldust ekki hafa svarað meðferð.

Könnunargreiningar á takmörkuðum gögnum sýndu að börn með meiri lækkun á gildi HBV-DNA í meðferðarviku 12 voru líklegri til að ná HBeAg mótefnavendingu eftir 24 vikna eftirfylgni (tafla 24).

**Tafla 24: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir lækkun á gildi HBV-DNA frá upphafi rannsóknarinnar fram í 12. viku meðferðar með Pegasys hjá börnum**

	Tíðni HBeAg mótefnavendingar	Eftir lækkun á gildi HBV-DNA (a.e./ml) frá upphafi rannsóknarinnar fram í 12. viku		
		<1 log <sub>10</sub> lækkun	1 - <2 log <sub>10</sub> lækkun	≥2 log <sub>10</sub> lækkun
<b>Allar arfgerðir (N=101)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
<b>Arfgerð A (N=9)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
<b>Arfgerð B (N=21)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
<b>Arfgerð C (N=34)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
<b>Arfgerð D (N=31)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

#### Langvinn lifrabólga C

Í CHIPS rannsókninni (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) sem rannsakendur voru ábyrgir fyrir, voru 65 börn og unglingar (6-18 ára) með langvinna HCV sýkingu meðhöndluð með Pegasys 100 míkróg/m<sup>2</sup> undir húð einu sinni í viku og ríbavírini 15 mg/kg/dag í 24 vikur með arfgerð 2 og 3, eða í 48 vikur með allar aðrar arfgerðir. Bráðabirgða og takmarkaðar öryggisupplýsingar sýndu engin augljós frávik frá þekktu öryggi samsetningarinnar hjá fullorðnum með langvinna HCV sýkingu, og hvað mikilvægast þá hefur ekki verið tilkynnt um möguleg áhrif á vöxt. Niðurstöður varðandi virkni voru svipaðar og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Í NV17424 (PEDS-C) rannsókninni voru áður ómeðhöndluð börn á aldrinum 5 til 17 ára (55% <12 ára), með væga (compensated), langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV RNA, meðhöndluð með Pegasys 180 míkróg x líkamsyfirborð/1,73 m<sup>2</sup> einu sinni í viku í 48 vikur með eða án 15 mg/kg/dag af ríbavírini. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Alls fengu 55 sjúklingar upphaflega samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini og af þeim voru 51% kvenkyns, 82% af hvítum kynþætti og 82% sýkt af HCV af arfgerð 1. Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi virkni, fyrir þessa sjúklinga eru sýndar í töflu 25.

**Tafla 25: Viðvarandi veirufraeðileg svörun í NV17424 rannsókninni**

	Pegasys 180 míkróg x líkamsyfirborð/1,73 m <sup>2</sup> + ríbavírinn 15 mg/kg (N=55)*
Allar HCV arfgerðir**	29 (53%)
HCV arfgerð 1	21/45 (47%)
HCV arfgerð 2 og 3	8/10 (80%)

\*Í niðurstöðunum er ógreinanlegt HCV-RNA skilgreint sem HCV RNA minna en 50 a.e./ml 24 vikum eftir meðferð, mælt með AMPLICOR HCV prófi, v2.

\*\*Áætluð meðferðarlengd var 48 vikur, óháð arfgerð

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Eftir eina 180 míkrogramma innspýtingu af Pegasys undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum er þéttni peginterferóns alfa-2a mælanlegt í sermi eftir 3 til 6 klst. Innan 24 klst. hefur 80% af hámarksfermispéttni náðst. Frásog Pegasys er viðvarandi með hámarksþéttni í sermi 72 til 96 klst. eftir gjöf. Heildar aðgengi Pegasys er 84% og er svipað því sem sést með interferóni alfa-2a.

### Dreifing

Peginterferón alfa-2a finnst aðallega í blóði og utanfrumuvökva eins og sést á dreifingarrúmmáli í jafnvægi ( $V_d$ ) sem nemur 6 til 14 lítrum í mönnum eftir gjöf í æð. Í rannsóknum framkvæmdum á rottum á massajafnvægi, vefjadreifingu og sjálfsgæslun (autoradioluminography) á allan líkamann, sést að peginterferón alfa-2a dreifist í lifur, nýru og beinmerg auk þess að vera í hárrí þéttni í blóði.

### Umbrot

Umbrot Pegasys eru ekki að fullu skilgreind, en rannsóknir á rottum gefa þó til kynna að nýrun séu aðalútskilnaðarlíffæri fyrir geislamerkt efni.

### Útskilnaður

Hjá mönnum er almenn úthreinsun líkamans á peginterferóni alfa-2a um 100 sinnum minni en á upprunalegu interferóni alfa-2a. Eftir gjöf í æð hjá heilbrigðum einstaklingum er lokahelmingunartími peginterferóns alfa-2a um 60 til 80 klst. samanborið við 3-4 klst. fyrir venjulegt interferón. Lokahelmingunartími eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum er lengri með meðaltalsgildi sem nemur 160 klst. (84 klst. til 353 klst.). Lokahelmingunartíminn endurspeglar ekki einungis útskilnaðarfasa efnasambandsins, heldur getur hann líka endurspeglað viðvarandi frásog Pegasys.

### Línulegt/ólínulegt hlutfall

Aukning útsetningar fyrir Pegasys í réttu hlutfalli við skammt sést hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C eftir einn skammt á viku.

Hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B eða C er um tvö- til þrefalda uppsöfnun á þéttni peginterferóns alfa-2a í sermi að ræða eftir 6 til 8 vikur þegar gefinn er einn skammtur á viku miðað við gildi eftir gjöf stakra skammta. Ekki er um frekari uppsöfnun að ræða eftir 8 vikur með einn skammt á viku. Hlutfallið á milli hámarks og lágmarks eftir 48 vikna meðferð er um 1,5 til 2. Sermispéttni peginterferóns alfa-2a er viðvarandi í heila viku (168 klst.).

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn var lagt mat á 50 sjúklinga með langvinna lifrabólgu C og annað hvort miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín) eða alvarlega (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín) skerðingu á nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krafðist langvinnrar blóðskilunar. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm einu sinni í viku var útsetning fyrir peginterferon alfa-2a í plasma svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm einu sinni í viku var útsetning fyrir peginterferon alfa-2a 60% meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og því er ráðlagt að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi minni skammt, Pegasys 135 míkrogrömm einu sinni í viku. Hjá 13 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krafðist langvinnrar blóðskilunar olli gjöf 135 míkrogramma af Pegasys einu sinni í viku 34% minni útsetningu fyrir peginterferon alfa-2a en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Nokkrar óháðar rannsóknir hafa þó sýnt að 135 míkrogramma skammtur er öruggur, virkur og þolist vel hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

## Kyn

Lyfjahlvörf Pegasys eftir stakar innspýtingar undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum voru sambærileg hjá konum og körlum.

## Börn

Lyfjahlvörf Pegasys hafa verið skilgreind hjá börnum með langvinna lifrabólgu B (YV25718-rannsóknin) og börnum með langvinna lifrabólgu C (NR16141-rannsóknin) með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Í báðum rannsóknunum voru sýnileg úthreinsun og sýnilegt dreifingarrúmmál Pegasys í línulegu hlutfalli við líkamsstærð, þ.e. annað hvort líkamsyfirborð (NR16141) eða líkamsþyngd (YV25718).

Af þeim börnum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B sem tóku þátt í YV25718-rannsókninni, tóku 31 þátt í undirrannsókn á lyfjahlvörfum og fengu Pegasys í skömmtum sem reiknaðir voru út frá líkamsyfirborði. Á grundvelli þýðislíkans fyrir lyfjahlvörf var meðalgildi útsetningar (AUC) á skömmtunartímabilinu í hverjum flokki sem skipt var í eftir líkamsyfirborði sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu 180 míkrógramma skammt.

Í NR16141-rannsókninni fengu 14 börn á aldrinum 2 til 8 ára með langvinna lifrabólgu C Pegasys einlyfjameðferð í skammtinum: 180 míkrógrömm x líkamsyfirborð barnsins/1,73m<sup>2</sup>. ÞK líkanið sem þróaðist út frá þessari rannsókn sýnir línuleg áhrif líkamsyfirborðs á augljósan útskilnað lyfsins fyrir aldursbilið sem var skoðað. Þannig að með minna líkamsyfirborði minnkaði útskilnaður lyfsins sem leiddi til aukinnar útsetningar. Áætluð meðalútsetning (AUC) á tímabilinu milli skammta er 25% til 70% meiri en hjá fullorðnum sem fá fasta 180 míkrógramma skammta.

## Aldraðir

Hjá einstaklingum eldri en 62 ára tafðist frásog Pegasys eftir eina 180 míkrógramma innspýtingu undir húð, en var samt viðvarandi í samanburði við unga, heilbrigða einstaklinga ( $t_{max}$  var 115 klst. hjá eldri en 62 ára á móti 82 klst. hjá ungum einstaklingum). Lítils háttar aukning var á AUC (1663 á móti 1295 ng•h/ml), en hámarksþéttni (9,1 á móti 10,3 ng/ml) var svipuð hjá þeim sem voru eldri en 62 ára. Byggt á útsetningu lyfsins, lyfhrifa svörunum og þoli er ekki þörf á að lækka skammta af Pegasys hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

## Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf Pegasys voru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með lifrabólgu B eða C. Sambærileg útsetning og lyfjahlvörf sást hjá sjúklingum með skorpulifur (Child-Pugh stig A) og án skorpulifrar.

## Stungustaður

Gjöf Pegasys undir húð skal takmörkuð við kvið og læri þar sem frásog byggt á AUC var um 20% til 30% hærra við innspýtingu í kvið og læri. Útsetning fyrir Pegasys lækkaði í rannsóknum eftir gjöf Pegasys í upphandlegg samanborið við gjöf í kvið og læri.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar rannsóknir en klínískar á eituráhrifum með Pegasys voru takmarkaðar vegna mismunandi svörunar tegunda við interferónum. Bráðar og langtíma rannsóknir á eituráhrifum hafa verið gerðar á cynomolgus öpum og niðurstöðurnar sem fengust í dýrum sem fengu peginterferón skammta voru svipaðar að eðli og þeirra sem interferón alfa-2a framkallaði.

Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa ekki verið framkvæmdar með Pegasys. Eins og hjá öðrum alfa interferónum sást lenging á tíðahring hjá kvenöpum, sem hafði verið gefið peginterferón alfa-2a. Meðferð með interferóni alfa-2a leiddi til tölfraðilega marktækrar aukningar á fósturlátum hjá rhesusöpum. Þrátt fyrir að engin vansköpunaráhrif hafi sést í afkvæmum sem fæddust eftir eðlilegan meðgöngutíma, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á menn.

#### *Pegasys ásamt ríbavírini*

Þegar notað í samsetningu með ríbavírini olli Pegasys engum áhrifum hjá öpum sem höfðu ekki sést áður með öðru hvoru efninu. Aðal meðferðartengda breytingin var afturkræft vægt til miðlungs alvarlegt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem kom fram hjá öðru hvoru lyfinu fyrir sig.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Pólýsorbit 80  
Benzýlalkóhól  
Natríumasetat  
Ediksýra  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á ósamrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn  
4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

1 ml af stungulyfi í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (bútýl gúmmí). Pakkningar með 1 eða 4 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Stungulyfið er eingöngu til að nota í eitt skipti. Lausnina á að skoða með tilliti til agna og aflitunar áður en hún er gefin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júní 2007

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Í hverri áfylltri sprautu með 0,5 ml af lausn eru 90 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a\*.

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Í hverri áfylltri sprautu með 0,5 ml af lausn eru 135 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a\*.

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Í hverri áfylltri sprautu með 0,5 ml af lausn eru 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a\*.

Styrkleikinn gefur til kynna magn af interferóni alfa-2a hlutanum í peginterferón alfa-2a án tillits til pegýleringar (pegylation).

\*Virka efnið, peginterferón alfa-2a, er samgilt bundið efnasamband próteinsins peginterferón alfa-2a sem framleitt er með raðbrigða DNA tækni í *Escherichia coli* og bis-[mónómetoxý pólýetýlen glýkól].

Ekki á að bera styrkleika þessa lyfs saman við það sem tilheyrir öðru pegýleruðu eða ópegýleruðu próteini í sama meðferðarflokki. Sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1.

Hjálparefni með þekkta verkun: Benzýlalkóhól (10 mg/1 ml).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Langvinn lifrabólga B

##### *Fullorðnir*

Pegasys er ætlað til meðferðar á lifrabólgu B sem er jákvæð fyrir mótefnavaka í hjúpi veirunnar (hepatitis B envelope antigen positive (HBeAg)) eða HBeAg neikvæðri langvinnri lifrabólgu B (negative chronic hepatitis B (CHB)) hjá fullorðnum sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm og vísbendingar um veirueftirmyndun, hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) og vefjafræðilega staðfesta bólgu í lifur og/eða bandvefsmýndun (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### *Börn 3 ára og eldri*

Pegasys er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B sem er jákvæð fyrir HBeAg hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri sem eru ekki með skorpulifur og með vísbendingar um veirueftirmyndun og viðvarandi hækkad gildi ALAT í sermi. Sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1 varðandi ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum.

### Langvinn lifrabólga C

#### *Fullorðnir*

Pegasys er ætlað til notkunar ásamt öðrum lyfjum í meðferð við langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá sjúklingum með tempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Sjá kafla 4.2 og 5.1 fyrir sértæka virkni eftir arfgerð lifrabólguveiru C (HCV).

#### *Börn 5 ára og eldri*

Pegasys er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með ríbavírini við langvarandi lifrabólgu C hjá börnum 5 ára og eldri og hjá unglingum, sem hafa ekki fengið meðferð áður og eru jákvæð fyrir HCV-RNA.

Þegar ákveðið er að hefja meðferð hjá börnum, er mikilvægt að íhuga að samsett meðferð getur dregið úr líkamsvexti. Óvíst er hvort vaxtarskerðingin er afturkræf. Taka þarf ákvörðun um meðferð í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.4).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð skal einungis hafin af lækni með reynslu í meðferð sjúklinga með lifrabólgu B eða C.

Vísad er til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem eru notuð í samsettri meðferð með Pegasys.

Aðeins ætti að íhuga einlyfjameðferð við lifrabólgu C ef meðferð með öðrum lyfjum er ekki möguleg.

### Skammtar

#### *Langvinn lifrabólga B – fullorðnir sjúklingar*

Ráðlagður skammtur og lengd Pegasys meðferðar bæði við HBeAg-jákvæða og HBeAg-neikvæða langvinna lifrabólgu B er 180 míkrogrömm einu sinni í viku í 48 vikur. Upplýsingar um forspárgildi fyrir svörun meðan á meðferð stendur má finna í kafla 5.1.

#### *Langvinn lifrabólga C*

#### *Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Ráðlagður skammtur af Pegasys er 180 míkrogrömm einu sinni í viku gefinn ásamt ríbavírini til inntöku eða eitt sér.

Skammtur ríbavírins sem nota skal í samsetningu með Pegasys er gefinn í töflu 1. Ríbavírinn skammturinn skal gefinn með mat.



### Lengd meðferðar - samhliða meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini

Lengd samsettrar meðferðar með ríbavírini við langvinnri lifrabólgu C er háð arfgerð veirunnar. Sjúklingar sýktir af HCV arfgerð-1 sem hafa greinanlegt HCV RNA í 4. viku óháð veirumagni fyrir meðferð, skulu fá 48 vikna meðferð.

Íhuga má 24 vikna meðferð hjá sjúklingum sem eru sýktir af:

- arfgerð 1 með litlu veirumagni (LVL) ( $\leq 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu eða
- arfgerð 4

sem urðu HCV RNA neikvæðir í 4. viku og voru enn HCV RNA neikvæðir í 24. viku.

24 vikna heildar meðferðartíma má hins vegar tengja við meiri hættu á versnun en 48 vikna meðferðartíma (sjá kafla 5.1). Þegar meðferðarlengd fyrir þessa sjúklinga er ákveðin skal taka mið af þoli gagnvart samsettri meðferð og viðbótar þáttum sem gefa vísbendingu um bata, eins og stig bandvefsmyndunar. Íhuga skal af enn meiri varkárni styttri meðferðartíma hjá sjúklingum með arfgerð 1 og mikið veirumagn (HVL) ( $> 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu sem verða HCV RNA neikvæðir í 4. viku og eru enn HCV RNA neikvæðir í 24. viku, þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem benda til þess að þetta geti haft marktæk neikvæð áhrif á viðvarandi veirufraðilega svörun.

Sjúklingar sýktir af HCV arfgerð 2 eða 3 sem hafa greinanlegt HCV RNA í 4 viku, án tillits til veirumagns fyrir meðferð eiga að fá 24 vikna meðferð. Íhuga má meðferð aðeins í 16 vikur hjá völdum sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 2 eða 3 með LVL ( $\leq 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu og sem verða HCV neikvæðir í 4. viku meðferðar og eru enn HCV neikvæðir í 16. viku. Tengja má 16 vikna heildar meðferð við minni möguleika á svörun og meiri hættu á versnun en 24 vikna meðferðartíma (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum skal taka mið af þoli gagnvart samsettri meðferð og hvort til staðar séu viðbótar klínískir þættir eða þættir sem gefa vísbendingu svo sem um stig bandvefsaukningar þegar verið er að skoða breytingar á hefðbundnum 24 vikna meðferðartíma. Styttri meðferðartíma hjá sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 2 eða 3 með HVL ( $> 800.000$  a.e./ml) við grunnlínu sem verða HCV neikvæðir í 4. viku skal íhuga af enn meiri varúð þar sem þetta getur haft marktæk neikvæð áhrif á viðvarandi veirufraðilega svörun (sjá töflu 1).

Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga sem eru sýktir af arfgerð 5 eða 6 eru takmarkaðar; því er mælt með samsettri meðferð með 1.000/1.200 mg af ríbavírini í 48 vikur.

**Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir samsetta meðferð fyrir fullorðna sjúklinga með langvinna lifrabólgu C**

Arfgerð	Skammtur Pegasys	Skammtur ríbavírins	Meðferðarlengd
Arfgerð 1 LVL með RVR*	180 míkrogrömm	$<75$ kg = 1000 mg $\geq 75$ kg = 1200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 HVL með RVR*	180 míkrogrömm	$<75$ kg = 1000 mg $\geq 75$ kg = 1200 mg	48 vikur
Arfgerð 4 með RVR*	180 míkrogrömm	$<75$ kg = 1000 mg $\geq 75$ kg = 1200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 eða 4 án RVR*	180 míkrogrömm	$<75$ kg = 1000 mg $\geq 75$ kg = 1200 mg	48 vikur
Arfgerð 2 eða 3 án RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 LVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg <sup>(a)</sup>	16 vikur <sup>(a)</sup> eða 24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 HVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur

\*RVR = hröð veirusvörun (rapid viral response) (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku og HCV RNA ógreinanlegt í 24. viku;

\*\*RVR = hröð veirusvörun (HCV RNA neikvætt) í 4. viku

LVL =  $\leq 800.000$  a.e./ml; HVL =  $> 800.000$  a.e./ml

<sup>(a)</sup> Sem stendur er ekki ljóst hvort stærri skammtar af ríbavírini (t.d. 1000/1200 mg/dag miðað við líkamspýngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun en skammtur sem nemur 800 mg/dag, þegar meðferð er stytt í 16 vikur.

Endanleg klínísk áhrif á styttri 16 vikna upphafsmeðferð í stað 24 vikna meðferðar eru óþekkt, að teknu tilliti til þarfar á endurtekinni meðferð hjá þeim sem ekki svara meðferð og þeim sem versna.

Ráðlögð lengd Pegasys einlyfja meðferðar er 48 vikur.

#### Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur af Pegasys ásamt ríbavírini er 180 míkróg einu sinni í viku með gjöf undir húð. Gefa skal sjúklingum <75 kg 1000 mg af ríbavírini og sjúklingum ≥75 kg 1200 mg, óháð arfgerð. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem hafa greinanlega veiru í 12. viku. Ráðlagður heildarmeðferðartími er 48 vikur. Ef meðferð kemur til greina hjá sjúklingi sem sýktur er af veiru með arfgerð 1 og hefur ekki svarað fyrri meðferð með peginterferóni og ríbavírini er ráðlagður heildarmeðferðartími 72 vikur (sjá kafla 5.1).

#### Sýking bæði af HIV og HCV hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Pegasys, einu sér eða ásamt ríbavírini, er 180 míkróg einu sinni í viku undir húð í 48 vikur. Gefa skal sjúklingum sem sýktir eru af HCV arfgerð 1 og eru <75 kg 1000 mg á dag af ríbavírini og þeim eru ≥75 kg 1200 mg á dag. Sjúklingar sem eru sýktir af HCV arfgerð annarri en arfgerð 1 eiga að fá 800 mg á dag af ríbavírini. Meðferðarlengd sem er skemmri en 48 vikur hefur ekki verið rannsökuð nægjanlega.

#### Lengd meðferðar þegar Pegasys er notað ásamt öðrum lyfjum

Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem eru notuð í samsettri meðferð með Pegasys.

#### Líkindi á svörun og engri svörun í samsettri meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini – sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Snemmbær veirufræðileg svörun innan 12 vikna, skilgreind sem 2 log minnkun veirumagns eða ómælanleg gildi af HCV RNA, hefur reynst hafa forspárgildi fyrir viðvarandi svörun (sjá töflur 2 og 13).

**Tafla 2: Forspárgildi veirufræðilegrar svörunar við 12. viku við ráðlagða skammta á samsettri Pegasys meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

Arfgerð	Neikvæð			Jákvæð		
	Engin svörun innan 12 vikna	Engin viðvarandi svörun	Forspárgildi	Svörun innan 12 vikna	Viðvarandi svörun	Forspárgildi
Arfgerð 1 (N=569)	102	97	<b>95%</b> (97/102)	467	271	<b>58%</b> (271/467)
Arfgerð 2 og 3 (N=96)	3	3	<b>100%</b> (3/3)	93	81	<b>87%</b> (81/93)

Neikvætt forspárgildi viðvarandi svörunar hjá sjúklingum sem fengu Pegasys einlyfja meðferð var 98%.

Svipað neikvætt forspárgildi hefur komið fram hjá sjúklingum sem eru bæði sýktir af HIV og HCV sem fengu Pegasys einlyfjameðferð eða í samsetningu með ríbavírini (100% (130/130) eða 98% (83/85), hvort um sig). Jákvæð forspárgildi sem nema 45% (50/110) og 70% (59/84) koma fram fyrir arfgerð 1 og arfgerð 2/3 HIV-HCV sjúklinga sem fengu samsetta meðferð.

Líkindi á svörun og engri svörun í samsettri meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini – sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð sem eru endurmeðhöndlaðir í 48 eða 72 vikur, hefur verið sýnt að veirubæling í 12. viku (ógreinanlegt HCV RNA skilgreint sem <50 a.e./ml) hefur forspárgildi fyrir viðvarandi veirufræðilega svörun. Líkurnar á að ná ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun með 48 eða 72 vikna meðferð ef veirubæling náðist ekki í 12. viku voru 96% (363 af 380) og 96% (324 af 339), hvor um sig. Líkurnar á að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun með 48 eða 72 vikna meðferð ef veirubæling náðist í 12. viku voru 35% (20/57) og 57% (57/100), hvor um sig.

*Skammtaáðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum*

Almennt

Þar sem breyta þarf skömmtum vegna miðlungs til alvarlegra aukaverkana (klínískra og/eða vegna blóðrannsóknarniðurstaðna) er yfirleitt nóg að minnka skammt í 135 míkrógrömm hjá fullorðnum sjúklingum. Stundum er nauðsynlegt að minnka skammt í 90 míkrógrömm eða 45 míkrógrömm. Íhuga má að auka skammt í upprunalegan skammt eða í átt að honum þegar dregur úr aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Blóðmynd (sjá einnig töflu 3)

Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtaminnkun ráðlögð ef heildarfjöldi hlutleysiskyrninga (ANC) er 500 til <750 frumur/mm<sup>3</sup>. Hjá sjúklingum með ANC <500 frumur/mm<sup>3</sup> á að fresta meðferð þar til ANC gildi komast aftur í >1000 frumur/mm<sup>3</sup>. Hefja á meðferð aftur með 90 míkrógrömmum af Pegasys til að byrja með og fylgjast skal með hlutleysiskyrningafjölda.

Ráðlagt er að minnka skammta í 90 míkrógrömm ef blóðflagnafjöldi er 25.000 til <50.000 frumur/mm<sup>3</sup>. Ráðlagt er að hætta meðferð ef blóðflagnafjöldi fer <25.000 frumur/mm<sup>3</sup>.

Sértækar ráðleggingar til meðhöndlunar á meðferðartengdu blóðleysi hjá fullorðnum eru eftirfarandi: Lækka skal ríbavírinn í 600 milligrömm/dag (200 milligrömm að morgni og 400 milligrömm að kvöldi) ef annað hvort af eftirfarandi á við: (1) Sjúklingur án marktæks hjarta- og æðasjúkdóms með lækkun á hemóglóbíni í <10 g/dl og ≥8,5 g/dl, eða (2) sjúklingur með stöðugan hjarta- og æðasjúkdóm verður fyrir lækkun á hemóglóbíni um ≥2 g/dl á 4 vikna tímabili. Ekki er ráðlagt að hækka skammt aftur í upphafsskammt. Hætta skal ríbavírinn meðferð ef annaðhvort af eftirfarandi á við: (1) Lækkun á hemóglóbíni í <8,5 g/dl er staðfest hjá sjúklingi án marktæks hjarta- og æðasjúkdóms; (2) sjúklingur með stöðugan hjarta- og æðasjúkdóm helst með hemóglóbín gildi <12 g/dl þrátt fyrir 4 vikna meðferð á lækkuðum skammti. Ef þetta gengur til baka má hefja 600 milligramma ríbavírinn meðferð á dag og auka hana enn frekar í 800 milligrömm á dag ef lækningin sem sér um meðhöndlunina ákveður svo. Ekki er ráðlagt að byrja aftur með upphaflegan skammt.

**Tafla 3: Skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum (frekari leiðbeiningar er einnig að finna frammar í textanum)**

	Lækka ríbavírinn í 600 mg	Bíða með ríbavírinn meðferð	Lækka Pegasys í 135/90/45 míkrógrömm	Bíða með Pegasys meðferð	Stöðva meðferð
Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga			500 til <750 frumur/mm <sup>3</sup>	<500 frumur/mm <sup>3</sup>	
Blóðflagnafjöldi			25.000 til <50.000 frumur/mm <sup>3</sup>		<25.000 frumur/mm <sup>3</sup>
Hemóglóbín - enginn hjartasjúkdómur	<10 g/dl og ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemóglóbín - stöðugur hjartasjúkdómur	Lækkun ≥2 g/dl á 4 vikna tíma	<12 g/dl þrátt fyrir 4 vikur á lækkuðum skammti			

Ef óþol gegn ríbavírinni kemur upp skal halda áfram með Pegasys sem einlyfja meðferð.

#### Lifrarstarfsemi

Sveiflur í frávikum á lifrarprófum eru algengar hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C. Aukning á ALAT gildum yfir grunnlínu (baseline, BL) sést hjá sjúklingum á meðferð með Pegasys, þar með töldum sjúklingum með veirufræðilega svörun.

Í klínískum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum sáust einstaka tilvik ALAT hækkana (≥10x efri mörk eðlilegra gilda [upper limit of normal, ULN], eða ≥2x BL fyrir sjúklinga með grunnlínu ALAT ≥10x ULN) sem gengu til baka án skammtaaðlögunar hjá 8 af 451 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með samsettri meðferð. Ef hækkun á ALAT eykst eða er viðvarandi, skal fyrst minnka skammtinn í 135 míkrógrömm. Séu ALAT gildi hækkandi þrátt fyrir skammtaminnkun eða ef þeim fylgir hækkad bilirúbín eða merki um alvarlega lifrabilun, á að hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B er ekki óalgengt að fram komi skammvinn, skyndileg hækkun ALAT gilda sem verða stundum meira en 10 x ULN og geta endurspeglad ónæmisúthreinsun. Yfirleitt á ekki að hefja meðferð ef ALAT er > 10 x ULN. Íhuga á að halda meðferð áfram að viðhöfðu tíðara eftirliti með lifrarstarfsemi meðan á ALAT hækkun stendur. Ef skammtur Pegasys er minnkaður eða honum frestað, má hefja meðferð aftur þegar hækkunin er gengin til baka (sjá kafla 4.4).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir einstaklingar*

Aðlögun á ráðlögðum skömmtum, 180 míkrógrömm einu sinni í viku, er ekki nauðsynleg þegar hafin er Pegasys meðferð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir fullorðna sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ráðlagt er að gefa minni skammt, 135 míkrógrömm einu sinni í viku, hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2). Án tillits til upphafsskammtar eða stigs nýrnabilunar skal fylgjast með sjúklingum og viðeigandi lækkun á skömmtum Pegasys gerð meðan á meðferð stendur ef aukaverkanir koma fram.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Sýnt hefur verið fram á virkni og öryggi Pegasys hjá sjúklingum með væga skorpulifur (t.d. Child-Pugh A). Pegasys hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur (t.d. Child-Pugh B eða C eða blæðandi vélindisæðahnúta) (sjá kafla 4.3).

Child-Pugh flokkunin skiptir sjúklingum í hópa A, B og C eða “Vægur”, “Miðlungs” og “Alvarlegur” samsvarandi stigunum 5-6, 7-9 og 10-15, í þessari röð.

### Endurskoðað mat

Mat	Gráða afbrigðileika	Stigafjöldi
Heilakvilli	Enginn	1
	Stig 1-2	2
	Stig 3-4*	3
Vökvi í kvið	Ekki til staðar	1
	Smávægilegur	2
	Miðlungs	3
S-Bílirúbín (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(SI einingar = µmól/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmín (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

\*Stig samkvæmt Trey, Burns og Saunders (1966)

### Börn

Pegasys á ekki að nota hjá nýburum og ungum börnum að þriggja ára aldri vegna hjálparefnisins benzylalkóhóls (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Sjúklingar sem hefja meðferð áður en þeir verða 18 ára ættu að fá skammta samkvæmt skammtaáætlun fyrir börn og unglinga til loka meðferðarinnar.

Skömmun Pegasys hjá börnum miðast við líkamsyfirborð (Body Surface Area, BSA). Ráðlagt er að BSA sé reiknað út með jöfnu Mostellers:

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

Ráðlögð meðferðarlengd hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B er 48 vikur.

Viðvarandi hækkað gildi ALAT í sermi ætti að hafa verið skráð áður en meðferð við langvinnri lifrabólgu B er hafin. Tíðni svörunar var lægri hjá sjúklingum þar sem gildi ALAT voru lítið eða ekkert hækkuð í upphafi (sjá kafla 5.1).

Lengd meðferðar með Pegasys ásamt ribavírini hjá börnum með langvinna lifrabólgu C fer eftir arfgerð veirunnar. Sjúklingar sem sýktir eru af veiru af arfgerð 2 eða 3 ættu að fá 24 vikna meðferð, en sjúklingar sem sýktir eru af veiru af annari arfgerð ættu að fá meðferð í 48 vikur. Sjúklingar sem enn mælast með HCV-RNA þrátt fyrir að hafa lokið upphaflegri meðferð í 24 vikur, ættu að hætta meðferð, þar sem ólíklegt er að þeir muni ná upp viðvarandi veirusvörun með áframhaldandi meðferð.

Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B og líkamsyfirborð stærra en 0,54 m<sup>2</sup> og handa börnum og unglingum á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C og líkamsyfirborð stærra en 0,71 m<sup>2</sup> eru sýndir í töflu 4.

**Tafla 4: Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Líkamsyfirborð (BSA), bil (m <sup>2</sup> )		Vikuskammtur (míkrógrömm)
Langvinn lifrabólga C	Langvinn lifrabólga B	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Hægt er að breyta skömmtum handa börnum í allt að þremur þrepum áður en íhugað er að gera hlé á skömmtun eða hætta meðferð, eftir því hve mikil eituráhrif koma fram (sjá töflu 5).

**Tafla 5: Ráðlögð skammtaaðlögun Pegasys hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Upphafsskammtur (míkrógrömm)	1. þrep lækkunar (míkrógrömm)	2. þrep lækkunar (míkrógrömm)	3. þrep lækkunar (míkrógrömm)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Ráðlagðar breytingar á skömmtun Pegasys vegna eituráhrifa hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða C eru sýndar í töflu 6.

**Tafla 6: Ráðlagðar breytingar á skömmtun Pegasys vegna eituráhrifa hjá börnum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C**

Eituráhrif	Breyting á skömmtun Pegasys
Daufkyrningafæð	500 til <750 frumur/mm <sup>3</sup> : Tafarlaus skammtabreyting samkvæmt þrepi 1.  250 til <500 frumur/mm <sup>3</sup> : gera á hlé á skömmtun þar til ≥1000 frumur/mm <sup>3</sup> , síðan halda meðferð áfram með skammtabreytingu samkvæmt þrepi 2 og fylgjast með gildum.  < 250 frumur/mm <sup>3</sup> (eða daufkyrningafæð með hita): hætta á meðferð.
Blóðflagnafæð	Blóðflögur 25.000 til <50.000 frumur/mm <sup>3</sup> : skammtabreyting samkvæmt þrepi 2. Blóðflögur <25.000 frumur/mm <sup>3</sup> : hætta á meðferð.
Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT)	Við viðvarandi eða vaxandi hækkun í ≥5 x en <10 x efri mörk eðlilegra gilda skal minnka skammta samkvæmt þrepi 1 og fylgjast með ALAT gildi vikulega til að ganga úr skugga um að það sé stöðugt eða lækkandi.  Við viðvarandi ALAT gildi ≥10 x efri mörk eðlilegra gilda skal hætta meðferð.

*Skammtabreytingar hjá börnum – samsett meðferð með Pegasys og ríbavíríni*

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 5-17 ára með langvinna lifrabólgu C er ríbavírín skammtur byggður á líkamsþyngd sjúklings þar sem skammturinn er 15 mg/kg/dag, skipt niður í 2 skammta á dag. Fyrir börn og unglinga 23 kg eða þyngrri eru notaðar 200 mg ríbavírín töflur samkvæmt skammtaáætlun í töflu 7. Sjúklingar og ummönnumunaraðilar mega ekki gera tilraunir til að kljúfa 200 mg töflurnar.

**Tafla 7: Ríbavírinn skammtaráðleggingar fyrir börn og unglínga á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C**

Líkamsþyngd kg (pund)	Ríbavírinn, dagskammtur u.þ.b. 15 mg/kg/dag	Ríbavírinn fjöldi taflna
23 – 33 (51-73)	400 mg/dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
34 – 46 (75-101)	600 mg/dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
47 – 59 (103-131)	800 mg/dag	2 x 200 mg töflur að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
60 – 74 (132-163)	1.000 mg/dag	2 x 200 mg töflur að morgni 3 x 200 mg töflur að kvöldi
≥75 (>165)	1.200 mg/dag	3 x 200 mg töflur að morgni 3 x 200 mg töflur að kvöldi

Mikilvægt er að athuga að aldrei á að gefa ríbavírinn eitt sér. Varðandi öll önnur eituráhrif á að fylgja ráðleggingum fyrir fullorðna, nema annað sé tekið fram.

Bregðast skal við eituráhrifum sem tengjast ríbavírinni hjá börnum, svo sem meðferðartengdu blóðleysi, með því að draga úr fullum skammti. Skammtaminnkunarþrep eru sýnd í töflu 8.

**Tafla 8: Skammtalækkunaráætlun fyrir ríbavírinn hjá börnum með langvinna lifrabólgu C**

Fullur skammtur u.þ.b. 15 mg/kg/dag	Eins þreps skammtalækkun u.þ.b. 7,5 mg/kg/dag	Ríbavírinn, fjöldi taflna
400 mg/dag	200 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni
600 mg/ dag	400 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
800 mg/ dag	400 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 1 x 200 mg tafla að kvöldi
1.000 mg/ dag	600 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi
1.200 mg/ dag	600 mg/ dag	1 x 200 mg tafla að morgni 2 x 200 mg töflur að kvöldi

Takmörkuð reynsla er af notkun Pegasys við meðhöndlun 3 til 5 ára barna með langvinna lifrabólgu C, eða þeirra sem áður hafa fengið ófullnægjandi meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum sem eru sýkt af HCV og HIV eða með skerta nýrnastarfsemi.

### Lyfjagjöf

Pegasys er gefið undir húð (s.c.) í kvið eða læri. Útsetning fyrir Pegasys var minnkuð í rannsóknum eftir að Pegasys hafði verið gefið í handlegg (sjá kafla 5.2).

Pegasys er hannað þannig að sjúklingur eða ummönnumaraðili geti gefið lyfið. Hverja áfyllta sprautu skal einungis nota fyrir einn einstakling í eitt skipti.

Mælt er með viðeigandi þjálfun fyrir einstaklinga sem eiga að sjá um lyfjagjöf en eru ekki heilbrigðisstarfsmenn. Sjúklingur skal fylgja nákvæmlega leiðbeiningum fyrir notkun sem fylgja í pakkanum.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, alfa interferónum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjálfsnæmis lifrabólga
- Alvarleg lifrabíllun eða alvarleg skorpulífur

- Saga um að alvarlegur hjartasjúkdómur sé til staðar, þ.á m. óstöðugan eða óstýrðan hjartasjúkdóm síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4)
- HIV-HCV sjúklingar með skorpulifur og Child-Pugh stigafjölda  $\geq 6$ , nema eingöngu vegna óbeins gallrauðadreyra af völdum lyfja á borð við atazanavir og indinavir
- Samsetning með telbivudíni (sjá kafla 4.5).
- Nýburar og ungbörn að 3 ára aldri vegna hjálparefnisins benzýlalkóhóls (sjá benzýlalkóhól í kafla 4.4)
- Ef til staðar eru eða saga er um alvarlega geðræna sjúkdóma, sérstaklega alvarlegt þunglyndi, hugmyndir um sjálfsvíg eða tilraunir til sjálfsvígs, hjá börnum.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

**Geðrænt ástand og miðtaugakerfi:** Alvarleg áhrif á miðtaugakerfi, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugsanir og tilraunir til sjálfsvígs hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan á meðferð með Pegasys stendur og jafnvel eftir að meðferð er hætt, einkum á 6 mánaða eftirfylgnitímabili. Önnur áhrif á miðtaugakerfi þar á meðal árásargirni, (stundum beint gegn öðrum eins og manndrápshugsanir), geðhvarfasjúkdómur, geðhæð, rugl og breytingar á geðrænu ástandi hafa komið fram við notkun alfa interferóna. Fylgjast á náið með öllum sjúklingum eftir einkennum um geðræna sjúkdóma. Ef einkenni um geðræna sjúkdóma koma fram verður læknirinn sem ávísar lyfinu að hafa hugsanlegan alvarleika þessara aukaverkana í huga og þörfin á viðeigandi meðhöndlun íhuguð. Ef geðræn einkenni eru viðvarandi eða versna eða sjálfsvígshugsanir eru staðfestar, er ráðlagt að hætta meðferð með Pegasys og fylgjast með sjúklingnum, með íhlutun geðlæknis ef við á.

*Sjúklingar sem eru með eða hafa sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma:* Ef meðferð með Pegasys er talin nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru með eða hafa sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma á aðeins að hefja meðferð eftir að einstaklingsbundin sjúkdómsgreining og meðhöndlun geðræna sjúkdómsins hafa verið tryggð. Ekki ætti að nota Pegasys hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa haft sögu um alvarlega geðræna sjúkdóma (sjá kafla 4.3).

*Sjúklingar sem eru í neyslu eða misnota efni:* HCV sýktir sjúklingar sem eru í vímuefnaneyslu (áfengi, kannbis o.s.frv.) eru í aukinni hættu á að fá geðsjúkdóma eða versnun á geðsjúkdómum sem eru þegar til staðar þegar þeir eru meðhöndlaðir með alfa interferóni. Ef meðferð með alfa interferóni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum skal íhuga hvort geðsjúkdómar séu til staðar og meta ætti vandlega hvort önnur vímuefnaneysla sé til staðar svo hægt sé að ná stjórn á henni áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal beita þverfaglegri nálgun meðal annars með heilbrigðisstarfsmanni á geðsviði eða sérfræðingi í fíkn til að meta, meðhöndla og fylgja sjúklingum eftir. Fylgjast ætti náið með sjúklingum á meðan meðferð stendur og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með snemmtækri íhlutun ef einkenni koma fram á ný eða ef geðræn vandamál og vímuefnaneysla þróast.



### **Vöxtur og þroski (barna og unglunga):**

Meðan á allt að 48 vikna meðferð með Pegasys með eða án ríbavírins stóð hjá sjúklingum á aldrinum 3 til 17 ára, var þyngdartap og vaxtarhindrun algengur fylgikvilli (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Í hverju tilviki fyrir sig skal veða vandlega áætlaðan ávinning af meðferð á móti niðurstöðum er varða öryggi meðal barna og unglunga sem fram hafa komið í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Mikilvægt er að hafa í huga að meðferð með Pegasys með eða án ríbavírins veldur vaxtarhindrun meðan á meðferð stendur, óvíst er hvort hún gengur til baka.

Meta skal hættu á vaxtarhindrun á móti sjúkdómseinkennum barnsins, svo sem staðfestri versnun sjúkdóms (einkum bandvefsmyndun), aðra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á versnun sjúkdóms (svo sem samtímis HIV sýking), sem og batahorfur við svörun af lyfinu (fyrir sýkingu af lifrabólgu B einkum arfgerð veirunnar og gildi ALAT; fyrir sýkingu af lifrabólgu C einkum arfgerð veirunnar og gildi HCV-RNA) (sjá kafla 5.1).

Ávallt þegar það er mögulegt skal meðhöndla barnið eftir vaxtarskeið við kynþroska, til að lágmarka áhættu af vaxtarhindrun. Ekki liggja fyrir langtíma áhrif á kynþroska.

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð með Pegasys hefst eru staðlaðar blóð- og lífefnafræðilegar rannsóknir á öllum sjúklingum ráðlagðar.

Eftirfarandi mætti telja sem grunnlíngildi til að hefja meðferð:

- Blóðflagnafjöldi  $\geq 90.000$  frumur/mm<sup>3</sup>
- Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga  $\geq 1500$  frumur/mm<sup>3</sup>
- Nægilega stýrð skjaldkirtilsstarfsemi (TSH og T4)

Blóðhag skal meta eftir 2 og 4 vikur og framkvæma lífefnafræðilegar blóðrannsóknir eftir 4 vikur. Framkvæma skal reglulega frekari rannsóknir meðan á meðferð stendur (þar með taldar blóðsykursmælingar).

Í klínískum rannsóknum tengdist meðferð með Pegasys minnkun á bæði heildarfjölda hvíttra blóðkorna (WBC) og heildarfjölda hlutleysiskyrninga í blóði (ANC), sem kom oftast fram á fyrstu 2 vikum meðferðar (sjá kafla 4.8). Stigvaxandi lækkun eftir 8 vikna meðferð var sjaldgæf. Fækkun á ANC gekk til baka þegar skammtar voru minnkaðir eða meðferð hætt (sjá kafla 4.2), náði eðlilegu gildi í 8. viku hjá meirihluta sjúklinga og náði grunnlínu hjá öllum sjúklingum eftir um 16 vikur.

Pegasys meðferð hefur verið tengd fækkun á blóðflögum, sem náði aftur sama gildi og fyrir meðferð á eftirlitstímanum eftir meðferð (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum geta skammtaáðlaganir verið nauðsynlegar (sjá kafla 4.2).

Blóðleysi (hemóglóbín  $<10$  g/dl) hefur komið fram hjá allt að 15% sjúklinga með langvinna lifrabólgu C í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavírini. Tíðnin er háð meðferðarlengd og skammti ríbavírins (sjá kafla 4.8). Meiri hætta er á því að blóðleysi komi fram hjá kvenkyns sjúklingum.

Gæta skal varúðar þegar Pegasys er gefið í samsetningu með öðrum lyfjum sem hugsanlega eru mergbælandi.

Tilkynnt hefur verið um blóðfrumnafæð og beinmergsbælingu sem kemur fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferóns og ríbavírins ásamt azatíópríni. Þessi eiturvekun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV veirumeðferð og samtímis azatíóprín meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein sér að nýju (sjá kafla 4.5).

Notkun Pegasys og ríbavírins samsettrar meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki hafa svarað fyrri meðferðum hefur ekki verið rannsökuð nægilega hjá sjúklingum sem hættu fyrri meðferð vegna aukaverkana í blóði. Læknar sem telja að meðferð komi til greina hjá þessum sjúklingum eiga að meta vandlega áhættu gegn ávinningi af endurmeðferð.

### Innkirtlar

Tilkynnt hefur verið um frávik í starfsemi skjaldkirtils eða að skjaldkirtilstruflanir sem fyrir voru hafi versnað með notkun alfa interferóna, og er Pegasys þar með talið. Áður en Pegasys meðferð hefst skal meta TSH og T4 gildi. Pegasys meðferð má hefja eða halda áfram ef hægt er að halda TSH gildum innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Ákvarða skal TSH gildi meðan á meðferð stendur ef sjúklingur fær klínísk einkenni sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Blóðsykurslækkun, blóðsykursrækkun og sykursýki hafa komið fram við notkun Pegasys (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingar hafa þessa sjúkdóma og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim á áhrifaríkan hátt með lyfjum eiga þeir ekki að hefja einlyfja meðferð með Pegasys eða samsetta meðferð með Pegasys/ríbavírini. Ef sjúklingar þróa þessa sjúkdóma meðan á meðferð stendur og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim með lyfjum eiga þeir að hætta meðferð með Pegasys eða Pegasys/ríbavírini.

### Hjarta- og æðakerfi

Háþrýstingur, ofanslegilshraðtaktur, hjartabilun, verkir fyrir brjósti og hjartadrep hafa verið tengd meðferð með alfa interferónum, þ.m.t. Pegasys. Ráðlagt er að sjúklingar sem fyrir eru með afbrigðileika í hjarta gangist undir hjartalínurit áður en meðferð með Pegasys er hafin. Ef ástand hjarta- og æðakerfis versnar skal stöðva meðferð um tíma eða hætta henni. Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma getur blóðleysi krafist skammtalækkunar eða að hætta þurfi ríbavírinn meðferð (sjá kafla 4.2).

### Lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum sem fá merki um lifrabilun meðan á meðferð stendur, skal hætta Pegasys meðferðinni. Vart hefur orðið við hækkun á ALAT gildum yfir grunnlínu hjá sjúklingum á meðferð með Pegasys, þar með töldum sjúklingum með veirusvörun. Fari ALAT gildi stíghækkandi og séu þau klínískt marktæk, þrátt fyrir skammtalækkun, eða ef þeim fylgir aukið óbundið bílirúbín, á að hætta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ólíkt sjúklingum með langvinna lifrabólgu C er ekki óalgengt að sjúkdómurinn versni meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og einkennist þetta af skammvinnum og mögulega marktækum hækkunum á ALAT í sermi. Í klínískum rannsóknum á Pegasys við lifrabólgu B veiru (HBV) hafa vægar breytingar á öðrum mæligildum fyrir lifrarstarfsemi komið í kjölfar greinilegrar transamínasahækkunar og það án vísbendinga um lifrarvantemprun. Í um helmingi þeirra tilvika hækkana þar sem gildi urðu meira en 10 x ULN var dregið úr Pegasys skammti eða honum frestað þar til transamínasahækkunar voru gengnar til baka, hjá hinum var meðferð haldið áfram án breytinga. Tíðara eftirlit með lifrarstarfsemi var ráðlagt í öllum tilvikum.

### Ofnæmi

Alvarlegar bráðaofnæmissvaranir (t.d. ofsakláði, ofsabjúgur, berkjuþrengingar, ofnæmislost) hafa sjaldan sést meðan á alfa interferón meðferð stendur. Ef það gerist, skal hætta meðferð og hefja þegar í stað viðeigandi meðferð. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð ef skammvinn útbrot myndast.

## Sjálfsnæmissjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um myndun sjálfsmótefna og sjálfsnæmissjúkdóma við meðferð með alfa interferónum. Sjúklingar sem eru móttækilegir fyrir myndun sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni hættu. Skoða skal nákvæmlega sjúklinga sem hafa merki eða einkenni sem samræmast sjálfsnæmissjúkdómum og endurmeta ávinning-áhættu af áframhaldandi meðferð með interferóni (sjá einnig *Innkirtlar* í köflum 4.4 og 4.8).

Tilkynnt hefur verið um Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem eru meðhöndlaðir með interferóni. Þetta heilkenni er bólguhnúðasjúkdómur sem hefur áhrif á augu, heyrnarkerfið, heila- og heilahimnur og húð. Ef grunur er um VKH-heilkenni, skal hætta veirulyfjameðferð og íhuga barksterameðferð (sjá kafla 4.8).

## Sóttthiti/sýkingar

Þótt sóttthiti geti tengst því inflúensulíka heilkenni sem oft hefur verið tilkynnt um meðan á interferón meðferð stendur, þarf að útiloka aðrar ástæður fyrir þrálátum sóttthita, einkum verður að útiloka alvarlegar sýkingar (bakteríu, veiru, sveppa), sérstaklega hjá sjúklingum með hlutleysiskyrningafæð. Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar (bakteríu, veiru, sveppa) og blóðeitrun við meðferð með alfa interferónum að meðtöldu Pegasys. Tafarlaust skal hefja viðeigandi meðferð með sýkingalyfjum og íhuga að stöðva meðferðina.

## Augnbreytingar

Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá sjónukvilla, þar á meðal nethimnublæðingum, mjúkri vilsun (cotton wool spots), doppubjúg, sjóntaugakvilla og slagæða- eða bláæðalokun í nethimnu sem getur leitt til blindu, með Pegasys. Allir sjúklingar ættu að gangast undir grunnaugnskoðun. Hver sjúklingur sem kvartar um minnkun eða tap á sjón þarf að fara í tafarlausu og nákvæma augnskoðun. Fullorðnir sjúklingar og börn með undirliggjandi augnsjúkdóma (t.d. sjónukvilla af völdum sykursýki eða háþrýstings) eiga að fara reglulega í augnskoðun á meðan á Pegasys meðferð stendur. Hætta skal meðferð með Pegasys hjá sjúklingum sem fá nýja eða versnandi augnkvilla.

## Lungnabreytingar

Greint hefur verið frá lungnaeinkennum, þar með töldum andnað, lungnaíferð, lungnabólgu og millivefsbjúgbólgu í lungum meðan á meðferð með Pegasys stendur. Í tilfellum um þrálátar eða óskýrðar lungnaíferðir eða skerta lungnastarfsemi, á að hætta meðferð.

## Húðsjúkdómar

Notkun alfa interferóna hefur tengst því að psoriasis og sarklíki hafi myndast eða versnað. Gæta verður varúðar við notkun Pegasys hjá sjúklingum með psoriasis og ef psoriasis útbrot koma fram eða versna skal íhuga að hætta meðferð.

## Ígræðsla

Öryggi og virkni meðferðar með Pegasys og ríbavírini hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum eftir ígræðslu lifrar eða annarra líffæra. Tilkynnt hefur verið um höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu við meðferð með Pegasys einu sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini.

## Samtímis sýking með alnæmisveiru (HIV) og lifrabólgu C veiru (HCV)

Vinsamlega lesið viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem á að taka samtímis HCV meðferðinni til þess að þekkja og hafa stjórn á eituráhrifum sem eru sértæk fyrir hvert lyf og hugsanlega skörun eituráhrifa við Pegasys með eða án ríbavírins. Í rannsókn NR 15961 var tíðni brisbólgu og/eða mjólkursýrublóðsýringar 3% (12/398) hjá sjúklingum sem fengu samtímis meðferð með stavúdíni og interferóni með eða án ríbavírins.

Sjúklingar sem eru einnig sýktir með alnæmisveirunni og fá mjög virka andretrovíryfjameðferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) geta verið í aukinni hættu að fá mjólkursýrublóðsýringu. Því skal gæta varúðar þegar Pegasys og ríbavírini er bætt við HAART meðferð (sjá SmPC fyrir ríbavírinn).

Samtímis sýktir sjúklingar með langt gengna skorpulifur meðhöndlaðir með HAART geta verið í aukinni hættu á myndun lifrabilunar og mögulegum dauða ef meðhöndlaðir með ríbavírini samtímis interferónum, þ.m.t. Pegasys. Breytingar á grunnlínugildum hjá samtímis sýktum sjúklingum með skorpulifur sem geta tengst vantemprun lifrar eru: aukið bilirúbín í sermi, minnkað hemóglóbín, aukinn alkalískur fosfatasi eða fækkun blóðflagna og meðferð með dídánósíni (ddI).

Ekki er mælt með samtímis notkun ríbavírins og zídóvídíns vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.5).

Meðan á meðferð stendur skal fylgjast vandlega með sjúklingum með sýkingu með tilliti til einkenna lifrabilunar (þ.m.t. vökvasöfnunar í kviðarholi, heilakvilla, blæðinga frá æðagúlum eða skertrar nýmyndunar efna í lifur, t.d. Child-Pugh stigafjölda 7 eða hærrí). Child-Pugh stigafjöldi getur ráðist af þáttum sem tengjast meðferð (t.d. óbeinum gallrauðadreyra eða lækkun á albúmíni) en eru ekki nauðsynlega af völdum lifrabilunar. Meðferð með Pegasys skal hætt tafarlaust hjá sjúklingum með lifrabilun.

Fyrir sjúklinga sýkta af HIV og HCV samtímis eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi um virkni og öryggi fyrir sjúklinga með CD4 gildi innan við 200 frumur/míkról. Því skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með lág CD4 gildi.

#### Tann- og tannslíðurssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannslíðurssjúkdóma, sem geta valdið tannmissi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munnni við langtíma meðferð með Pegasys og ríbavírinn samsetningu. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Uppköst geta einnig komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma fram skal leiðbeina sjúklingum um að hreinsa munninn vel á eftir.

#### Notkun peginterferóns sem langvarandi einlyfja viðhaldsmeðferð (ósamþykkt notkun)

Í slembiraðaðri, bandarískri samanburðarrannsókn (HALT-C) hjá HCV sjúklingum með bandvefsmyndun á mismunandi stigi sem ekki svöruðu meðferð var Pegasys einlyfjameðferð 90 míkróg/víku í 3,5 ár rannsókuð. Engin marktæk minnkun fannst á framrás bandvefsmyndunar eða tengdum klínískum kvillum.

#### Hjálprefni

Pegasys inniheldur benzýlalkóhól. Ekki má gefa fyrirburum eða nýburum lyfið. Efnið getur valdið eiturverkunum og bráðaofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

Pegasys inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þegar 180 míkrogrömm af Pegasys voru gefin heilbrigðum körlum einu sinni í viku í fjórar vikur, hafði það engin áhrif á lyfjahvörf mefenýtóíns, dapsóns, debrísókíns og tolbútamíðs sem bendir til þess að Pegasys hafi engin áhrif á umbrotsvirkni cýtókróms P450 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 ísóensíma *in vivo*.

Í sömu rannsókn kom í ljós 25% aukning á flatarmáli undir blóðþéttiferli fyrir teófýllín (merki um cýtókróms P450 1A2 virkni) sem sýnir að Pegasys er hemill á virkni cýtókróms P450 1A2. Fylgjast á með þéttni teófýllíns í sermi og gera viðeigandi breytingar á skammti teófýllíns hjá sjúklingum sem taka teófýllín og Pegasys samhliða. Milliverkun milli teófýllíns og Pegasys nær líklega hámarki eftir meira en 4 vikna meðferð með Pegasys.

### Sjúklingar einungis sýktir af HCV og sjúklingar einungis sýktir af HBV

Í lyfjahvarfarannsókn á 24 HCV sjúklingum sem fengu einnig viðhaldsmeðferð með metadóni (miðgildi skammts: 95 mg; á bilinu 30 mg til 150 mg) hækkuðu meðalmetadónigildi um 10% til 15% frá upphafsgildum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Pegasys, 180 míkrogrömm undir húð einu sinni í viku í 4 vikur. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óþekkt. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum varðandi einkenni metadóneitrunar. Huga skal sérstaklega að hættu á QTc lengingu hjá sjúklingum á stórum skömmtum af metadóni.

Ríbavírín getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydórogenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósíns mónófosfat (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eiturvekun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun peginterferóns alfa-2a og ríbavírins samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum þar sem ávinningur af gjöf ríbavírins samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eitúráhrif á merg svo hægt sé að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður úr undirrannsóknunum á lyfjahvörfum í lykíl III. stigs rannsóknunum sýndu engar lyfjahvarfa milliverkanir lamívúdíns við Pegasys hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru eða milli Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með lifrabólgu C veiru.

Klínísk rannsókn þar sem könnuð var samsetning telbivudíns 600 mg á dag ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 míkrogrömm gefið undir húð einu sinni í viku til meðferðar hjá sjúklingum með lifrabólgu B veiru bentu til þess að samsetningin tengist aukinni hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarháttur á bak við þetta er ekki þekktur, þannig að samsett meðferð með telbivudíni og öðrum interferónum (pegýleruðu eða hefðbundnu) getur einnig haft í för með sér aukna áhætta. Þar að auki hefur enn ekki verið sýnt fram á ávinning af samsetningu telbivudíns og interferón alfa (pegýleraðs eða hefðbundins). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending (sjá kafla 4.3).

### Sjúklingar sýktir samtímis af HIV og HCV

Engin augljós merki lyfjamilliverkana komu fram hjá 47 sjúklingum sýktum samtímis af HIV og HCV sem luku 12 vikna undirrannsókn á lyfjahvörfum sem kannaði áhrif ríbavírins á fosfórýleringu innan frumu fyrir nokkra núkleósíð bakritahemla (lamívudín og zídóvudín eða stavudín). Hins vegar voru öryggisbilin mjög breið vegna mikils breytileika. Útsetning ríbavírins í plasma virtist ekki verða fyrir áhrifum af samtímis gjöf núkleósíð bakritahemla (NRTI).

Samtímis gjöf ríbavírins og dídanósíns er ekki ráðlögð. Útsetning fyrir dídanósíni eða virku umbrotsefni þess (dídeoxýadenósín 5'-prífosfat) er aukin *in vitro* þegar dídanósín er gefið samtímis ríbavírini. Greint hefur verið frá banvænum tilvikum lifrabilunar sem og úttaugakvilla, brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu með einkennum við notkun ríbavírins.

Tilkynnt hefur verið um versnun blóðleysis vegna ríbavírins þegar zídóvudín er hluti af meðferð sem notuð er til að meðhöndla HIV þó nákvæmur verkunarmáti eigi eftir að koma í ljós. Samtímis notkun ríbavírins og zídóvudíns er ekki ráðlögð vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Hafa skal í

huga skipti á zídóvúðíni við samsetta andretróveirulyfjameðferð ef sú meðferð er þegar ákveðin. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídóvúðíns.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun peginterferóns alfa-2a hjá þunguðum konum. Rannsóknir á interferóni alfa-2a í dýrum hafa sýnt eitrunaráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3) og hugsanleg hættu fyrir menn er óþekkt. Pegasys á einungis að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort peginterferón alfa-2a/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá börnum á brjósti á að hætta brjóstgjöf áður en meðferð er hafin.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif peginterferóns alfa-2a á frjósemi hjá konum. Hjá kvenkyns öpum á peginterferóni alfa-2a hefur komið fram lenging á tíðahring (sjá kafla 5.3).

##### *Notkun með ríbavírini*

Sýnt hefur verið fram á marktæk vanskapandi og/eða fósturvísisdeyðandi áhrif í öllum dýrategundum sem fengið hafa ríbavírinn. Ríbavírinn meðferð er ekki ætluð konum sem eru þungaðar. Gæta skal sérstakrar varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkynssjúklingum eða hjá rekkjunautum karlkynssjúklinga sem taka Pegasys ásamt ríbavírini. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Karlkynssjúklingar eða kvenkyns rekkjunautar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ríbavírinn.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Pegasys hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem fá sundl, rugl, svefndrunga eða þreytu á að vara við akstri eða stjórnun véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

##### *Langvinn lifrabólga B hjá fullorðnum*

Í klínískum rannsóknum á 48 vikna meðferð og 24 vikna eftirfylgni var öryggi Pegasys hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B svipað því sem sást hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Fyrir utan hita var tíðni meirihluta þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um áberandi lægri hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem fengu Pegasys einlyfja meðferð en hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem fengu Pegasys einlyfja meðferð (sjá töflu 9). Áttatíu og átta (88%) prósent sjúklinga sem fengu Pegasys fundu fyrir aukaverkunum, borið saman við 53% sjúklinga í lamívúðín samamburðarhópnum, og fundu 6% sjúklinga sem fengu Pegasys og 4% þeirra sem fengu lamívúðín fyrir alvarlegum aukaverkunum meðan á rannsóknunum stóð. 5% sjúklinga hættu Pegasys meðferðinni vegna aukaverkana eða óeðlilegra rannsóknaniðurstaðna, en minna en 1% hættu lamívúðín meðferðinni af sömu ástæðum. Hlutfall sjúklinga með skorpulífur sem hættu meðferð í hvorum meðferðarhóp var svipað því sem sást hjá heildarþýðinu.

### Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Tíðni og alvarleiki þeirra aukaverkana sem oftast er greint frá við notkun Pegasys er svipuð og fyrir þær sem greint er frá fyrir interferón alfa-2a (sjá töflu 9). Algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá fyrir Pegasys 180 míkrogrömm voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar og var hægt að meðhöndla án þess að þurfa að breyta skömmtum eða hætta meðferð.

### Langvinn lifrabólga C hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð áður

Í heildina var öryggi Pegasys ásamt ríbavírini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður svarað meðferð álíka mikið og hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður svarað meðferð með pegýleruðu interferóni alfa-2b/ríbavírini, þar sem sjúklingar fengu annaðhvort 48 eða 72 vikna meðferð, var tíðni þeirra sem hættu Pegasys meðferð og ríbavírini meðferð vegna aukaverkana eða óeðlilegra gilda í blóðrannsóknnum 6% og 7% í 48 vikna hópunum og 12% og 13% í 72 vikna hópunum. Á svipaðan hátt var tíðni sjúklinga með skorpulifur eða þróun yfir í skorpulifur sem hættu meðferð með Pegasys og meðferð með ríbavírini hærrí í 72 vikna hópunum (13% og 15%) heldur en í 48 vikna hópunum (6% og 6%). Sjúklingar sem hættu fyrri meðferð með pegýleruðu interferóni alfa-2b/ríbavírini vegna eiturverknar í blóði voru útilokaðir til þátttöku í þessari rannsókn.

Í annarri klínískri rannsókn voru sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur (Ishak stig 3 til 6) og blóðflagnafjölda við grunnlínu niður í 50.000 frumur/mm<sup>3</sup> sem ekki höfðu svarað meðferð, meðhöndlaðir í 48 vikur. Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem komu fram fyrstu 20 vikur rannsóknarinnar voru m.a. blóðleysi (26% sjúklinga höfðu blóðgildi <10 g/dl), daufkyrmingafæð (hjá 30% var ANC <750 frumur/mm<sup>3</sup>) og blóðflagnafæð (hjá 13% var blóðflagnafjöldi <50.000 frumur/mm<sup>3</sup>) (sjá kafla 4.4).

### Langvinn lifrabólga C ásamt HIV sýkingu

Hjá sjúklingum sýktum samtímis af HIV og HCV, eru klínískar upplýsingar um aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir Pegasys, eitt sér eða í samsetningu með ríbavírini, svipaðar þeim sem komu fram fyrir sjúklinga sem eingöngu eru sýktir af HCV. Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir hjá  $\geq 1\%$  til  $\leq 2\%$  HIV-HCV sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini: Mjólkursýrudreyri/mjólkursýrublóðsýring, influensa, lungnabólga, skapsveiflur, sinnuleysi, suð fyrir eyrum, verkur í koki og barkakýli, varabólga, áunninn fitukyrcingur og litmiga. Pegasys meðferð tengdist fækkun í heildarfrumufjölda CD4+ innan fyrstu 4 viknanna án þess að draga úr hundradshluta CD4+ frumna. Fækkun í CD4+ frumufjölda var afturkræf þegar skammtar voru minnkaðir eða ef meðferð var stöðvuð. Notkun Pegasys hafði engin sýnileg neikvæð áhrif á stjórnun HIV veirudreyra á meðan á meðferð stóð eða við eftirfylgni. Takmarkaðar upplýsingar um öryggi eru fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með samtímis sýkingu sem hafa CD4+ frumugildi <200/míkroíl.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 9 er yfirlit yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um við Pegasys einlyfja meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C og við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknnum eru teknar saman samkvæmt eftirfarandi tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Tíðni tilkynninga eftir markaðssetningu er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 9: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með Pegasys einu sér hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C eða ásamt ribavírini hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, sveppasýking í munni, áblástur sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar	Lungnabólga, húðsýking	Hjartapelsbólga, hlustarbólga		Blóðeitrun
Æxli, góðkynja og illkynja			Lifraræxli			
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, blóðleysi, eitlastækkarir		Blóðfrumna-fæð	Vanmynd-unarblóðleysi	Hreinn rauðkornabrestur
Ónæmiskerfi			Sarklíki, skjaldkirtilsbólga	Bráðaofnæmi, rauðir úlfar, iktsýki	Sjálfvakinn eða segamyndunar blóðflagna-fæðarpurpuri	Höfnun lifrar-eða nýrnaígræðslu Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur
Innkirtlar		Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils	Sykursýki	Ketónblóð-sýring af völdum sykursýki		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Vessaþurrð			
Geðræn vandamál	Þunglyndi* kvíði, svefnleysi*	Árásarhneigð, skapbreytingar, tilfinninga-truflanir, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt	Sjálfsvígs-hugsanir, ofskynjanir	Sjálfsvíg, geðrofs-sjúkdómar		Geðhæð, geðhvarfasjúkdómur, manndráps-hugsanir
Taugakerfi	Höfuð-verkur, sundl*, minnkuð einbeiting	Yfirlið, mígreni, minnisskerðing, magnleysi, snertiskyns-minnkun, snertiskyns-aukning, náladofi, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefndrungi	Úttaugakvillar	Dá, krampar, andlitslömum		Blóðþurrð í heila
Augu		Þokusýn, augnverkir, augnbólga, augnþurrkur	Sjónublæðing	Sjóntauga-kvilli, doppelþjúgur, sjónuæðar-kvilli, sjónukvilli, sár á hornhimnu	Sjónatap	Alvarlegt los í sjónu, sjóntaugarbólga
Eyru og vöndurhús		Svimi, eyrnaverkur	Heyrnatap			



Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Hjarta		Hraður hjartsláttur, útlægur þjúgur, hjartsláttarónot		Hjartadrep, hjartabilun, hjartavöðvakvilli, hjartaöng, hjartsláttartruflanir, gáttaflökt, gollurshúsbólga, ofanslegils-hraðsláttur		
Æðar		Roði	Háprýstingur	Heilablæðing, æðabólga		Útlæg blóðþurrð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði, hósti	Áreynslumæði, blóðnasir, nefkoxsbólga, skútaástífla, nefstífla, nefslímubólga, hálsbólga	Önghljóð	Millivefsbjúgbólga lungna að meðtalinni banvænni, lungnablóðrek		Lungna-háprýstingur <sup>s</sup>
Meltingarfæri	Niðurgangur*, ógleði*, kviðverkir*	Uppköst, meltingartruflanir, kyngingartregða, tannholdsblæðingar, sár í munni, tungubólga, munnbólga, uppþemba munnþurrkur	Blæðingar í maga og þörmum	Magasár, brisbólga		Blóðþurrðar ristilbólga, litabreyting á tungu
Lifur og gall			Vanstarfssemi lifrar	Lifrabilun, gallrásarbólga, fitulifur		
Húð og undirhúð	Hárlos, húðbólga, kláði, þurr húð	Psoriasis, ofsakláði, exem, útbrot, aukin svitamyndun, húðkvillar, ljósnæmisviðbrögð, nætursviti			Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos í húðþekju, ofsabjúgur, regnbogaroðabot	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaþrautir, liðverkir	Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, sinadráttur		Vöðvabólga		Rákvöðvalýsa
Nýru og þvágfæri				Skert nýrnastarfsemi		
Æxlunarfæri og brjóst		Getuleysi				

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, kuldahrollur, verkir, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað, skapstyggi	Verkur fyrir brjósti, inflúensulík veikindi, slappleiki, svefnhöfgi, hitakóf, þorsti				
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap				
Áverkar og eitranir og fylgikvillar vegna lyfjagjafar				Ofskömmtun lyfs		

\*Þessar aukaverkanir voru algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem fengu Pegasys einlyfjameðferð.

§ Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Lungnaháþrýstingur*

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

#### *Rannsóknarstofugildi*

Pegasys meðferð var tengd óeðlilegum rannsóknarstofugildum: ALAT hækkun, hækkun á bílirúbíni, truflunum á saltajafnvægi (lækkun kalíums í blóði, lækkun kalsíums í blóði, lækkun fosfats í blóði), blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun og hækkun þríglýseríða (sjá kafla 4.4). Við Pegasys einlyfja meðferð og einnig við samsetta meðferð með ríbavírini fengu allt að 2% sjúklinga hækkun ALAT gildi sem leiddu til þess að breyta þurfti skammti eða hætta meðferð.

Pegasys meðferð tengdist lækkun á blóðrannsóknargildum (hvítornafæð, hlutleysiskyrningafæð, eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð og hemóglóbín), sem löguðust venjulega ef skammti var breytt og náðu aftur sömu gildum og fyrir meðferð á 4-8 vikum eftir að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Miðlungs alvarleg (ANC:  $0,749-0,5 \times 10^9/l$ ) og alvarleg (ANC:  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) hlutleysiskyrningafæð sást hjá 24% (216/887) af sjúklingunum sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm og 5% (41/887) af sjúklingunum sem fengu ríbavírinn 1000/1200 milligrömm í 48 vikur.

#### *Mótefni gegn interferóni*

1-5% sjúklinga sem fengu meðferð með Pegasys mynduðu hlutleysandi mótefni gegn interferóni. Eins og við á um önnur interferón varð vart við hærri tíðni hlutleysandi mótefna hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B. Hjá hvorugum sjúkdómnum tengdist þetta þó minni meðferðarsvörum.

#### *Starfsemi skjaldkirtils*

Meðferð með Pegasys var tengd klínískt marktækum frávikum á rannsóknarstofugildum skjaldkirtils sem þörfuðust klínískrar íhlutunar (sjá kafla 4.4). Tíðnin (4,9%) sem sást hjá sjúklingum sem fengu Pegasys/ríbavírinn (NV15801) er svipuð því sem sést með öðrum interferónum.

### *Rannsóknarstofugildi fyrir sjúklinga sýkta samtímis af HIV og HCV*

Jafnvel þó eituráhrif í blóði af hlutleysiskyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi hafi komið oftar fram hjá HIV-HCV sjúklingum var hægt að ná stjórn á meirihluta þeirra með því að breyta skammti og nota vaxtarþætti og í sjaldgæfum tilvikum þurfti ótímabæra stöðvun meðferðar. Lækkun ANC gilda undir 500 frumur/mm<sup>3</sup> kom fram hjá 13% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 11% sem fengu samsetta meðferð. Fækkun blóðflagna undir 50.000 frumur/mm<sup>3</sup> kom fram hjá 10% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 8% sem fengu samsetta meðferð. Greint var frá blóðleysi (hemoglóbín <10 g/dl) hjá 7% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 14% sem fengu samsetta meðferð.

### Börn

#### *Langvinn lifrabólga B*

Í klínískri rannsókn (YV25718) á 111 börnum (3 til 17 ára) sem fengu Pegasys í 48 vikur var öryggissnið svipað og hjá fullorðnum með langvinna lifrabólgu B og börnum með langvinna lifrabólgu C.

Meðalgildi breytinga frá upphafi meðferðar á staðalgildum fyrir hæð og þyngd miðað við aldur (height and weight for age Z-scores) eftir 48 vikna meðferð í YV25718-rannsókninni voru -0,07 og -0,21 (n=108 og n= 106, í þeirri röð) hjá sjúklingum sem fengu Pegasys, borið saman við -0,01 og -0,08 (n=47 fyrir bæði gildi) hjá sjúklingum sem ekki fengu meðferð. Eftir 48 vikna meðferð með Pegasys sást lækkun hundraðshlutamarks (percentile) fyrir hæð um meira en 15 prósentustig hjá 6% sjúklinga og lækkun hundraðshlutamarks (percentile) fyrir þyngd um meira en 15 prósentustig hjá 13% sjúklinga, miðað við staðlaðar vaxtarkúrfur, en hjá þeim hóp sem ekki fékk meðferð sást slík minnkun hæðar hjá 2% sjúklinga og þyngdar hjá 9% sjúklinga. Endurheimt á vexti eftir meðferð sást hjá meirihluta sjúklinga í skammtíma (81% í allt að 2 ár) og langtíma eftirfylgnirannsóknnum (82% í allt að 5 ár).

#### *Langvinn lifrabólga C*

Í klínískri rannsókn á 114 börnum (5 til 17 ára) sem fengu Pegasys eitt sér eða ásamt ríbavírini (sjá kafla 5.1) var nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinga, oftast vegna daufkyrningafæðar og blóðleysis. Öryggissnið hjá börnum var yfirleitt svipað og hjá fullorðnum. Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini í 48 vikur í rannsókninni á börnum voru inflúensulík veikindi (91%), höfuðverkur (64%), meltingarfærakvillar (56%) og viðbrögð á stungustað (45%). Í töflu 10 er heildarlisti yfir aukaverkanir hjá þessum meðferðarhópi (n=55). Sjö sjúklingar sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini í 48 vikur hættu þátttöku í rannsókninni af öryggisástæðum (þunglyndi, afbrigðilegt geðrænt ástand, tímabundin blinda, vessaleki úr sjónhimnu (retinal exudates), of hár blóðsykur, sykursýki af tegund 1 og blóðleysi). Flestar aukaverkanir sem tilkynnt var um í rannsókninni voru vægar eða miðlungi alvarlegar. Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 2 sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini (of hár blóðsykur og gallblöðrunám).

Vaxtarhindrun sást hjá börnum sem tóku þátt í rannsókninni (sjá kafla 4.4). Hjá börnum sem fengu samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini kom fram töf á þyngdar- og hæðaraukningu eftir 48 vikna meðferð í samanburði við upphafsgildi. Hundraðshlutamörk (percentiles) sjúklinga fyrir þyngd eftir aldri og hæð eftir aldri, miðað við staðlað þýði, lækkuðu meðan á meðferð stóð. Við lok 2ja ára eftirfylgnitímabils eftir meðferð höfðu flestir sjúklingar aftur náð fyrri vaxtarkúrfu hvað varðar þyngd og hæð (hundraðshlutamark fyrir þyngd var að meðaltali 64% við upphaf meðferðar en 60% tveimur árum eftir meðferð; hundraðshlutamark fyrir hæð var að meðaltali 54% við upphaf meðferðar en 56% tveimur árum eftir meðferð). Við lok meðferðar hafði hundraðshlutamark fyrir þyngd lækkað um 15 prósentustig eða meira hjá 43% sjúklinga og hjá 25% (13 af 53) hafði hundraðshlutamark fyrir hæð lækkað um 15 prósentustig eða meira, miðað við staðlaðar vaxtarkúrfur. Tveimur árum eftir lok meðferðar, voru 16% (6 af 38) sjúklinganna enn 15 prósentustigum eða meira undir upphaflegri þyngdarkúrfu og 11% (4 af 38) voru enn 15 prósentustigum eða meira undir upphaflegri hæðarkúrfu.

55% (21 af 38) þeirra sjúklinga sem luku upphafsrensókninni tóku þátt í langtíma eftirfylgnirannsókni sem stóð yfir í allt að 6 ár eftir að meðferð lauk. Rannsókni sýndi að endurheimt á vexti þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum hélt áfram þar til 6 árum eftir meðferðarlok. Örfáir sjúklingar, sem voru meira en 15 hundraðshlutum undir upphaflegri hæðarkúrfu sinni þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum, náðu annað hvort sambærilegu hundraðshlutamarki og við upphaf meðferðar þegar 6 ár voru liðin frá meðferðarlokum eða aðrar orsakir höfðu verið greindar, sem ekki voru meðferðartengdar. Umfang tiltækra gagna er ekki nægilegt til að unnt sé að álykta að vaxtarhindrun af völdum útsetningar fyrir Pegasys sé alltaf afturkræf.

**Tafla 10: Tilkynntar aukaverkanir hjá börnum með lifrabólgu C veiru sem fengu Pegasys ásamt ríbavírini í rannsókni NV17424**

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Einkirningasótt, kokbólga vegna streptókokka, influensa, veiru garnabólga, candidasýking, maga- og garnabólga, íferð í tönnum, bólga í augnloki, þvagfærasýking, nefkoksbólga
Blóð og eitlar		Blóðleysi
Efnaskipti og næring	lystarleysi	Blóðsykurshækkun, sykursýki tegund 1
Geðræn vandamál	svefnleysi	Þunglyndi, kvíði, ofskynjanir, óeðlileg hegðun, árásgirni, reiði, athyglisbrestur/ofvirkni (ADHD)
Taugakerfi	höfuðverkur	Sundl, athyglisbrestur, mígreni
Augu		Tímabundin blindi, sjónhimnuútfærð, sjónskerðing, erting í auga, verkur í auga, kláði í auga
Eyru og völungarhús		Eyrnaverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði, blóðnasir
Meltingarfæri	Meltingarfæratruflanir	Verkir í efri kvið, munnbólga, ógleði, munnangursbólga, kvillar í munni
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði, hárlas	Andlitsþroti, lyfjatengdar aukaverkanir í húð
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir	Bakverkur, verkir í útlimum
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða, þvagleki, þvagfærakvillar
Æxlunarfæri og brjóst		Útfærð frá leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Influensulík veikindi, viðbrögð á stungustað, pírringur, þreyta	Hiti, mar vegna sprunginna æða, verkur
Rannsóknaniðurstöður		Geðrænt mat óeðlilegt
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir		Tannúrdráttur, gallblöðrunám
Félagslegar aðstæður		Námserfiðleikar

#### *Rannsóknaniðurstöður*

Lækkun gildi blóðrauða, daufkyrninga og blóðflagna eða hækkað gildi ALAT geta leitt til þess að minnka þurfi skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2). Flestar afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð færðust aftur í fyrra horf skömmu eftir að meðferð var hætt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun sem tók til tveggja innspýtinga 2 daga í röð (í staðinn fyrir með viku millibili) og daglegum innspýtingum í 1 viku (þ.e. 1260 míkrogrömm/viku). Enginn þessara sjúklinga fundu fyrir óvenjulegum, alvarlegum eða takmarkandi meðferðartengdum áhrifum. Vikulegir skammtar sem námu allt að 540 og 630 míkrogrömmum voru gefnir í klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og langvinnu kyrningahvítblæði, hvoru um sig. Skammta takmarkandi eituráhrif voru þreyta, hækkuð lifrarendím, hlutleysiskyrningafæð og blóðflagnafæð sem er í samræmi við meðferð með interferónum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisörvunar, interferón, ATC-flokkur: L03AB11

#### Verkunarháttur

Samtenging PEG (bis-mónómetoxý pólýetýlen glýkól) við interferón alfa-2a myndar pegýlerað interferón alfa-2a (Pegasys). Pegasys hefur veiru- og frumuskiptingarhamlandi virkni *in vitro*, sem er einkennandi fyrir interferón alfa-2a.

Interferón alfa-2a tengist við bis-[mónómetoxý pólýetýlen glýkól] af þeirri stærðargráðu skiptihvarfa sem nemur einu móli af fjölliðu/móli af próteini. Meðal sameindarþungi er um 60.000 þar sem próteinhluti er um 20.000.

#### Lyfhrif

Eftir meðferð með 180 míkrogrömmum af Pegasys falla HCV RNA gildi í tveimur þrepum hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem svara meðferð. Fyrri þrepið verður 24 til 36 klst. eftir fyrsta skammt af Pegasys og er fylgt af síðara fallþrepi sem varir næstu 4 til 16 vikur hjá sjúklingum sem ná viðvarandi svörum. Ríbavírinn hafði ekki marktæk áhrif á upphaf veiruhriða á fyrstu 4 til 6 vikunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með samsetningu af ríbavírini og pegýleruðu interferóni alfa-2a eða interferóni alfa.

#### Klínísk verkun og öryggi

##### *Langvinn lifrabólga B*

##### *Forspá um svörum*

Sjúklingamiðuð (patient level) safngreining á 9 klínískum rannsóknum á Pegasys (n=1.423) hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem er jákvæð eða neikvæð fyrir HBeAg sýndi fram á að gildi HBsAg (yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru) og HBV DNA í 12. viku meðferðar hafa forspárgildi fyrir endanlegan árangur meðferðar, metinn 24 vikum eftir lok meðferðar, hjá tilteknum arfgerðum. Starfræn einkenni (operating characteristics) þessara lífmerkja eru sýnd í töflu 11. Ekkert einstakt lífmerki með þröskuldsildi (cut-off) er best hvað varðar öll starfræn einkenni (neikvætt forspárgildi [NPV], næmi, sértækni) og hagkvæmniseinkenni (practical characteristics) (einfaldleika, þægindi). Ef íhugað er að hætta meðferð fyrr en áætlað var á að meta það út frá klínískum aðstæðum hverju sinni.

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >8 log<sub>10</sub> a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBeAg mótefnavendingu (seroconversion) og HBV-DNA <2.000 a.e./ml 24 vikum eftir lok meðferðar (NPV >90%). Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerðum A og D var of lítil til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þá hópa.

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð D tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >6,5 log<sub>10</sub> a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBV-DNA <2.000 a.e./ml og eðlilegum gildum ALAT 24 vikum eftir lok meðferðar. Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð A var of lítil til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þann hóp. Ekki fannst neitt lífmerki með viðunandi notagildi fyrir HBeAg-neikvæða sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C.

Meðan á meðferð stendur má íhuga að nota önnur lífmerki sem greint hefur verið frá í vísindaritum að hafi forspárgildi fyrir endanlegan árangur meðferðar með Pegasys.

**Tafla 11: Notagildi einstakra lífmerkja í 12. viku meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B sem er jákvæð eða neikvæð fyrir HBeAg, eftir arfgerð**

Arfgerð	Pröskuldsgildi (cut-off) (a.e./ml)	NPV	Næmi	Sértækni
<b>HBeAg-jákvæðir<sup>(a)</sup></b>				
B	HBsAg >20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA >8 log <sub>10</sub>	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg >20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA >8 log <sub>10</sub>	0,98	0,98	0,19
<b>HBeAg-neikvæðir<sup>(a)</sup></b>				
D	HBsAg >20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA >6.5 log <sub>10</sub>	1,00	1,00	0,11

NPV= neikvætt forspárgildi (negative predictive value); Næmi = % allra sem svöruðu meðferð og uppfylltu ekki reglur um að stöðva meðferð fyrir en áætlað var; Sértækni = % allra sem svöruðu ekki meðferð og uppfylltu reglur um að stöðva meðferð fyrir en áætlað var

(a) Svörun við meðferð hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum var skilgreind sem HBeAg mótefnavending (skilgreind þannig að HBeAg fannst ekki lengur og mótefni gegn HBe voru til staðar) + HBV DNA <2.000 a.e./ml 6 mánuðum eftir meðferð og svörun við meðferð hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum var skilgreind sem HBV DNA < 2.000 a.e./ml + eðlileg gildi ALAT 6 mánuðum eftir meðferð.

Í öllum klínískum rannsóknum var tekið við sjúklingum með langvinna lifrabólgu B með virka veirueftirmyndun mældri með DNA lifrabólgu B veiru, hækkuðum ALAT gildum og vefjasýni úr lifur sem samræmdist langvinnri lifrabólgu. Rannsóknin WV16240 náði til sjúklinga sem voru jákvæðir fyrir HBeAg, en rannsóknin WV16241 náði til sjúklinga sem voru neikvæðir fyrir HBeAg og jákvæðir fyrir and-HBe. Í báðum rannsóknum var meðferðarlengdin 48 vikur, með eftirfylgni í 24 vikur án meðferðar. Í báðum rannsóknum var Pegasys ásamt lyfleysu borið saman við Pegasys ásamt lamívúdíni og lamívúdín eitt sér. Ekki var tekið við sjúklingum sem voru bæði smitaðir af lifrabólgu B veiru og HIV í þessum klínísku rannsóknum.

Tíðni svörunar úr rannsóknunum tveimur við lok eftirfyllgninnar má sjá í töflu 12. Í rannsókn WV16240 voru aðal endapunktur verkunar HBeAg mótefnavendingar og HBV-DNA undir 10<sup>5</sup> eintök/ml. Í rannsókn WV16241 voru aðal endapunktur verkunar eðlileg gildi ALAT og HBV-DNA undir 2 x 10<sup>4</sup> eintök/ml. DNA lifrabólgu B veiru var mælt með COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR greiningu (greiningarmörk 200 eintök/ml).

Alls höfðu 283/1351 (21%) sjúklinga langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulifur, 85/1351 (6%) höfðu skorpulifur. Enginn munur var á svörunartíðni þessara sjúklinga og þeirra sem ekki höfðu langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulifur.

**Tafla 12: Mótefnasvörun, veirufræðileg svörun og lífefnafræðileg svörun við langvinna lifrabólgu B**

	HBeAg jákvæðir Rannsókn WV16240			HBeAg neikvæðir / and-HBe jákvæðir Rannsókn WV16241		
<b>Svörunar- breyta</b>	<b>Pegasys 180 míkrog &amp; lyfleysa  (N=271)</b>	<b>Pegasys 180 míkrog &amp; lamívúdín 100 mg (N=271)</b>	<b>Lamívúdín 100 mg (N=272)</b>	<b>Pegasys 180 míkrog &amp; lyfleysa  (N=177)</b>	<b>Pegasys 180 míkrog &amp; lamívúdín 100 mg (N=179)</b>	<b>Lamívúdín 100 mg (N=181)</b>
HBeAg mótefnavending	32% #	27%	19%	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
Svörun DNA lifrabólgu B veiru*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT komið í eðlilegt horf	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg mótefnavending	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

\* Fyrir HBeAg-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 10<sup>5</sup> eintök/ml  
Fyrir HBeAg-neikvæða /and-HBe-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 2 x 10<sup>4</sup> eintök/ml

# p-gildi (á móti lamívúdíni) ≤ 0,01 (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf)

Vefjafræðileg svörun var svipuð hjá öllum meðferðarhópunum þremur í hvorri rannsókn um sig; þó voru marktækt meiri líkur á að sjúklingar, sem sýndu viðvarandi svörun 24 vikum eftir að meðferð lauk, sýndu jafnframt vefjafræðilegar framfarir.

Allir sjúklingar sem luku III. stigs rannsóknum gátu tekið þátt í langvinnri eftirfylgnirannsókn (WV16866). Á meðal sjúklinga úr rannsókn WV16240, sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og tóku þátt í langvinnu eftirfylgnirannsókninni, var tíðni viðvarandi HBeAg mótefnavendingar 12 mánuðum eftir meðferðarlok 48% (73/153). Hjá sjúklingum sem fengu Pegasys einlyfjameðferð í rannsókn WV16241 var tíðni HBV DNA svörunar 42% (41/97) og eðlilegra ALAT gilda 59% (58/99) 12 mánuðum eftir meðferðarlok.

### *Langvinn lifrabólga C*

#### *Forspá um svörun*

Sjá kafla 4.2, töflu 2.

#### *Samband skammta og svörunar við einlyfja meðferð*

Í beinum samanburði við 90 míkrogrömm var 180 míkrogramma skammturinn tengdur betri viðvarandi veirufræðilegri svörun hjá sjúklingum með skorpulifur, en í rannsókn hjá sjúklingum sem ekki voru með skorpulifur voru niðurstöðurnar svipaðar með skömmunum 135 míkrogrömm og 180 míkrogrömm.

#### *Staðfestandi klínískar rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Allar klínískar rannsóknir náðu til sjúklinga með langvarandi lifrabólgu C sem var staðfest með mælanlegum gildum HCV RNA í sermi, hækkuðum ALAT gildum (að undanskilinni rannsókn NR16071) og vefjasýnum úr lifur sem samræmdust langvarandi lifrabólgu og sem ekki höfðu áður fengið interferón. Rannsókn NV15495 náði sértækt til sjúklinga með vefjafræðilega greiningu á skorpulifur (um 80%) eða byrjandi skorpulifur (um 20%). Einungis sjúklingar sem voru sýktir af HIV og HCV samtímis tóku þátt í rannsókn NR15961 (sjá töflu 21). Þessir sjúklingar höfðu stöðugan HIV sjúkdóm og CD4 T-frumugildi að meðaltali um 500 frumur/míkrol.

Fyrir sjúklinga einungis sýkta af HCV og HIV-HCV sýkta sjúklinga, fyrir meðferðaráætlanir, meðferðarlengd og niðurstöður rannsókna sjá töflur 13, 14, 15 og töflu 21. Veirufræðileg svörun var skilgreind sem ómælanlegt HCV RNA mælt með COBAS AMPLICOR™ HCV prófi, útgáfu 2.0 (mörk greiningar 100 eintök/ml sem samsvarar 50 alþjóðlegum einingum/ml) og viðvarandi svörun sem eitt neikvætt sýni um 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

**Tafla 13: Veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Pegasys einlyfjameðferð				Pegasys samsett meðferð		
	með og án skorpulifrar		skorpulifur		með og án skorpulifrar		
	Rannsókn NV15496 + NV15497 + NV15801		Rannsókn NV15495		Rannsókn NV15942	Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkróg	Interferón alfa-2a 6 millj.a.e./ 3 millj.a.e. og 3 millj.a.e.	Pegasys 180 míkróg	Interferón alfa-2a 3 millj.a.e.	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 1000/1200 mg	Pegasys 180 míkróg og ríbavírinn 1000/1200 mg	Interferón alfa-2b 3 millj.a.e. og ríbavírinn 1000/1200 mg
	(N=701) 48 vikur	(N=478) 48 vikur	(N=87) 48 vikur	(N=88) 48 vikur	(N=436) 48 vikur	(N=453) 48 vikur	(N=444) 48 vikur
Svörun við lok meðferðar	55%-69%	22%-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Heildar viðvarandi svörun	28%-39%	11%-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

\* 95% CI fyrir mismun: 11% til 33% p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,001

\*\* 95% CI fyrir mismun: 3% til 16% p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,003

Veirufræðileg svörun sjúklinga með HCV sýkingu eingöngu sem fengu samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð er tekin saman í töflu 14 og í töflu 15 er veirufræðileg svörun sem byggð er á arfgerð, veirumagni fyrir meðferð og hraðri veirusvörun í 4. viku tekin saman. Niðurstöðurnar úr rannsókn NV15942 liggja til grundvallar ráðlögðum skammtaáætlunum byggðum á arfgerðum, veirumagni við grunnlínu og veirusvörun í 4. viku (sjá töflur 1, 14 og 15).

Almennt hafði veirumagn eða það að skorpulifur var eða var ekki til staðar ekki áhrif á mun á milli meðferðaráætlana; því eru skammtaráðleggingar fyrir arfgerð 1, 2 eða 3 ekki háðar þessu grunnlíneinkenni.



**Tafla 14: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

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

Lítið veirumagn = ≤ 800.000 a.e./ml; Mikið veirumagn = > 800.000 a.e./ml

\* Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 800 mg, 48 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 1,52 (1,07 til 2,17) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,020

\* Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkróg og og ríbavírinn 1000/1200 mg, 24 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 2,12 (1,30 til 3,46) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,002

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 24 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1 eða 4 var rannsökuð út frá viðvarandi hraðri veirusvörun sem sást hjá sjúklingum með hraða veirusvörun í 4. viku í rannsóknunum NV15942 og ML17131 (sjá töflu 15).

**Tafla 15: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á hraðri veirusvörun í 4. viku fyrir arfgerð 1 og 4 eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Rannsókn NV15942		Rannsókn ML17131
	Pegasys 180 míkróg	Pegasys 180 míkróg	Pegasys 180 míkróg
	og ríbavírinn 1000/1200 mg 24 vikur	og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur	og ríbavírinn 1000/1200 mg 24 vikur
<b>Arfgerð 1 RVR</b>	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lítið veirumagn	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Mikið veirumagn	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
<b>Arfgerð 1 ekki RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lítið veirumagn	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Mikið veirumagn	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Arfgerð 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>Arfgerð 4 ekki RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Lítið veirumagn = ≤ 800.000 a.e./ml; Mikið veirumagn = > 800.000 a.e./ml

RVR = hröð veirusvörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku og HCV RNA ógreinanlegt í 24. viku

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 24 vikur geti tengst meiri áhættu á versnun (sjá töflu 16).

**Tafla 16: Versnun á veirufraðilegri svörun við meðferðarlök hjá einstaklingum með hraða veirufraðilega svörun**

	Rannsókn NV15942		Rannsókn NV15801
	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 24 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 48 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 1000/1200 mg 48 vikur
<b>Arfgerð 1 RVR</b>	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
Lítið veirumagn	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Mikið veirumagn	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Arfgerð 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 16 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 2 eða 3 var rannsakað á grundvelli viðvarandi veirufraðilegrar svörunar sem kom fram hjá sjúklingum með hraða veirufraðilega svörun í 4. viku í rannsókninni NV17317 (sjá töflu 17).

Í rannsókninni NV17317 hjá sjúklingum sýktum af veiruarfgerð 2 eða 3, fengu allir sjúklingar Pegasys 180 míkróg undir húð einu sinni í viku og 800 mg ribavírín skammt. Sjúklingum var slembiraðað á 16 eða 24 vikna meðferð. Heildarmeðferð í 16 vikur leiddi til lægri viðvarandi veirufraðilegrar svörunar (65%) heldur en 24 vikna meðferð (76%) ( $p < 0,0001$ ).

Viðvarandi veirufraðileg svörun sem náðist með 16 vikna meðferð og með 24 vikna meðferð var einnig rannsökuð í afturvirkri greiningu á undirhópi sjúklinga sem voru HCV RNA neikvæðir í 4. viku og höfðu LVL við grunnlínu (sjá töflu 17).

**Tafla 17: Viðvarandi veirufraðileg heildarsvörun byggð á hraðri veirufraðilegri svörun í 4. viku fyrir arfgerð 2 eða 3 eftir samsetta meðferð Pegasys og ribavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C**

	Rannsókn NV17317			
	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 800 mg 16 vikur	<b>Pegasys</b> 180 míkróg og <b>ribavírín</b> 800 mg 24 vikur	Meðferðarmunur [95% CI]	p gildi
<b>Arfgerð 2 eða 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
<b>Arfgerð 2 eða 3 RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Lítið veirumagn	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Mikið veirumagn	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

RVR = hröð veirufraðileg svörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku

Ekki er ljóst hvort stærri skammtur af ribavírini (t.d. 1000/1200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun heldur en 800 mg/dag, þegar meðferð er stytt í 16 vikur.

Upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 16 vikur tengst meiri hættu á versnun (sjá töflu 18).

**Tafla 18: Versnun á veirufræðilegri svörun við meðferðarlok við arfgerð 2 eða 3 hjá einstaklingum með hraða veirufræðilega svörun**

	Rannsókn NV17317			p gildi
	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 800 mg 16 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 800 mg 24 vikur	Meðferðarmunur [95%CI]	
<b>Arfgerð 2 eða 3</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P<0,0001
Lítið veirumagn	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P=0,04
Mikið veirumagn	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P=0,0002

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

RVR = hröð veirufræðileg svörun (HCV RNA ógreinanlegt) í 4. viku

Einnig var sýnt fram á yfirburði verkunar Pegasys borið saman við interferón alfa-2a hvað varðar vefjafraðilega svörun, þar á meðal hjá sjúklingum með skorpulífur og/eða HIV-HCV sýkingu.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa svarað fyrri meðferð

Í rannsókn MV17150, var sjúklingum sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegýleruðu interferón alfa-2b ásamt ríbavíríni slembiraðað á fjórar mismunandi meðferðaráætlanir:

- Pegasys 360 míkróg/viku í 12 vikur, fylgt eftir með 180 míkróg/viku í aðrar 60 vikur
- Pegasys 360 míkróg/viku í 12 vikur, fylgt eftir með 180 míkróg/viku í aðrar 36 vikur
- Pegasys 180 míkróg/viku í 72 vikur
- Pegasys 180 míkróg/viku í 48 vikur

Allir sjúklingar fengu ríbavírín (1000 eða 1200 mg/dag) ásamt Pegasys. Fylgst var með öllum hópunum í 24 vikur eftir meðferð.

Fjölbreytuaðhvarfs og úrtaksgreiningar sem mátu áhrif meðferðarlengdar og notkun innleiðingarskammts staðfestu greinilega meðferðarlengd í 72 vikur sem aðaldrifkraft til að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun. Mismunur á viðvarandi veirufræðilegri svörun (SVR) sem byggist á meðferðarlengd, lýðfræðiupplýsingum og bestri svörun við fyrri meðferð er sýndur í töflu 19.

**Tafla 19: Veirufraeðileg svörun (VR) í 12. viku og viðvarandi veirufraeðileg svörun (SVR) hjá sjúklingum með veirufraeðilega svörun í 12. viku eftir samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini hjá þeim sem ekki hafa sýnt svörun við peginterferón alfa-2b ásamt ríbavírini.**

<b>Rannsókn MV17150</b>			
	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 72 eða 48 vikur (N = 942)</b> <b>Sjúklingar með VR í 12.viku<sup>a</sup> (N = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 72 vikur (N = 473)</b> <b>SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku<sup>b</sup> (N = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur (N = 469)</b> <b>SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku<sup>b</sup> (N = 57)</b>
<b>Í heildina</b>			
Lítið veirumagn	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Mikið veirumagn	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
<b>Arfgerð ¼</b>			
Lítið veirumagn	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Mikið veirumagn	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
<b>Arfgerð 2/3</b>			
Lítið veirumagn	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Mikið veirumagn	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Staða lifrarskorpunnar</b>			
Skorpulifur	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Engin skorpulifur	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Besta svörun við fyrri meðferð</b>			
≥2log <sub>10</sub> minnkun á HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log <sub>10</sub> minnkun á HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Besta fyrri svörun ekki til staðar	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Mikið veirumagn= > 800.000 a.e./ml, lítið veirumagn= ≤ 800.000 a.e./ml.

<sup>a</sup> Sjúklingar sem náðu veirubælingu (ógreinanlegt HCV RNA, <50 a.e./ml) í 12. viku voru taldir hafa náð veirufraeðilegri svörun í 12. viku. Sjúklinga sem vantaði HCV RNA niðurstöður í 12. viku hafa verið útilokarði frá greiningunni.

<sup>b</sup> Sjúklingar sem náðu veirubælingu 12. viku en vantaði HCV RNA niðurstöður þegar eftirfylgni lauk voru metnir sem sjúklingar sem ekki svöruðu meðferð.

Í HALT-C rannsókninni voru sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur sem ekki höfðu svarað fyrri meðferðum með interferóni alfa eða pegýleruðu interferóni alfa einlyfjameðferð eða samsettri meðferð með ríbavírini, meðhöndlaðir með Pegasys 180 míkrogromm/viku og ríbavírini 1000/1200 mg daglega. Sjúklingar sem náðu ógreinanlegum gildum af HCV RNA eftir 20 vikna meðferð héldu áfram á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavírini í 48 vikur alls og var síðan fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Líkur á viðvarandi veirufraeðilegri svörun voru breytilegar og háðar fyrri meðferð, sjá töflu 20.

**Tafla 20: Viðvarandi veirufraeðileg svörun í HALT-C við fyrri meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað meðferð**

<b>Fyrri meðferð</b>	<b>Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1000/1200 mg 48 vikur</b>
<b>Interferón</b>	27% (70/255)
<b>Pegýlerað interferón</b>	34% (13/38)
<b>Interferón ásamt ríbavírini</b>	13% (90/692)
<b>Pegýlerað interferón ásamt ríbavírini</b>	11% (7/61)

### Sjúklingar sýktir samtímis af HIV-HCV

Veirufraeðileg svörun sjúklinga sem fá Pegasys einlyfja meðferð og samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV-HCV sýkingu er tekin saman í töflu 21 hér fyrir neðan.

**Tafla 21: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og Ríbavírins hjá sjúklingum sýktum samtímis með HIV og HCV**

Rannsókn NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og lyfleysa 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 800 mg 48 vikur
<b>Allir sjúklingar</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Arfgerð 1</b>	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Lítið veirumagn	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Mikið veirumagn	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
<b>Arfgerð 2-3</b>	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Lítið veirumagn	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Mikið veirumagn	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Lítið veirumagn =  $\leq 800.000$  a.e./ml; Mikið veirumagn =  $> 800.000$  a.e./ml

\* Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 800 mg á móti Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg  
Hlutfall líka (95% CI) = 5,40 (3,42 til 8,54). P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0001$

\* Pegasys 180 míkrog og ogríbavírinn 800 mg á móti Pegasys 180 míkrog:  
Hlutfall líka (95% CI) = 2,89 (1,93 til 4,32), P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0001$

\* Interferón alfa-2a 3 milljón a.e. og ríbavírinn 800 mg á móti Pegasys 180 míkrog:  
Hlutfall líka (95% CI) = 0,53 (0,33 til 0,85), P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) =  $<0,0084$

Í síðari rannsókn (NV18209) hjá sjúklingum sem voru samtímis sýktir af HCV arfgerð 1 og HIV var borin saman meðferð með Pegasys 180 míkrog/viku annaðhvort með ríbavírini 800 mg eða 1000 mg ( $<75$  kg)/1200 mg ( $\geq 75$  kg) á dag í 48 vikur. Rannsóknin var ekki með styrk til að ákvarða virkni. Öryggi í báðum ríbavírinn hópunum var í samræmi við þekkt öryggi við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini og benti ekki til neins munar sem skipti máli með þeirri undantekningu að smávægileg hækkun á blóðleysi kom fram í hópunum sem fékk háan skammt af ríbavírini.

### HCV sjúklingar með eðlilegt ALAT

Í rannsókn NR16071 var HCV sjúklingum með eðlilegt ALAT slembiraðað á annað hvort meðferð með Pegasys 180 míkrog/viku og ríbavírini 800 mg/dag í annað hvort 24 eða 48 vikur fylgt af 24 vikna tímabili án meðferðar með eftirliti eða enga meðferð í 72 vikur. Viðvarandi veirufraeðileg svörun sem greint var frá hjá meðferðarhópi þessarar rannsóknar var svipuð og fyrir samsvarandi meðferðarhóp úr rannsókn NV15942.

### Börn

#### Langvinn lifrabólga B

YV25718-rannsóknin var gerð hjá börnum á aldrinum 3 til 17 ára sem ekki höfðu fengið meðferð áður (51%  $<12$  ára) með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B og ALAT  $>ULN$  en  $<10 \times ULN$  í tveimur blóðsýnum teknum með  $\geq 14$  daga millibili á síðustu 6 mánuðum fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu. Sjúklingar með skorpulífur voru ekki teknir inn í rannsóknina. Alls var 151 sjúklingi, sem ekki var með langt gengna bandvefsmyndun, slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annað hvort Pegasys (hópur A, n=101) eða enga meðferð til samanburðar (hópur B, n=50). Sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun fengu meðferð með Pegasys (hópur C, n=10). Sjúklingar í hópum A og C (n=111) fengu meðferð með Pegasys einu sinni í viku í 48 vikur, sem miðuð var við líkamsyfirborð samkvæmt skilgreindum hópum, en fylgst var með sjúklingum í hópi B í 48 vikur (aðalrannsóknartímenn). Sjúklingum í hópi B bauðst að skipta yfir í meðferð með Pegasys eftir 48 vikna aðalrannsóknartímenn. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk (hópar A and C) eða eftir lok aðalrannsóknartímans (hópur B). Eftir komu í eftirfylgni í viku 24 hófu

sjúklingar úr hópum A, B og C þátttöku í langtímaeftirfylgni (í 5 ár eftir að meðferð lauk). Svörunarhlutfall í hópum A og B við lok 24 vikna eftirfylgnitímans er sýnt í töflu 22. Svörun við meðferð með Pegasys í hópi C var svipuð og í hópi A. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun gegn öðrum arfgerðum HBV en A-D hjá börnum.

**Tafla 22: Mótefnasvörun, veirufraeðileg svörun og lífefnafræðileg svörun hjá börnum með langvinna lifrabólgu B**

	<b>Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)</b>	<b>Hópur B** Engin meðferð (N=50)</b>	<b>Líkinda- hlutfall (95% öryggismörk)</b>	<b>p-gildi</b>
HBeAg mótefnavending	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 <sup>1</sup>
Lifrabólgu B veiru DNA <20.000 a.e./ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 <sup>2</sup>
Lifrabólgu B veiru DNA <2.000 a.e./ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 <sup>2</sup>
ALAT komið í eðlilegt horf	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 <sup>2</sup>
HBsAg mótefnavending	7,9%	0,0%	-	0,0528 <sup>2</sup>
HBsAg ekki lengur greinanlegt	8,9%	0,0%	-	0,0300 <sup>2</sup>

\* Svipað markmiðinu lifrabólgu B veiru (HBV) DNA < 10<sup>5</sup> eintök/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (a.e./ml) = HBV-DNA (eintök/ml) / 5,26

\*\* Sjúklingar sem skipt var yfir á meðferð með Pegasys eftir aðalrannsóknartímann og fyrir eftirfylgni í viku 24 voru ekki taldir hafa svarað meðferð.

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel próf, lagskipt eftir arfgerð (A eða önnur en A) og upphafsgildi ALAT (< 5 × ULN eða ≥ 5 × ULN)

<sup>2</sup> Fisher's Exact próf

Svörunartíðni fyrir HBeAg mótefnavendingu var lægri hjá sjúklingum sem sýktir voru með HBV veiru af arfgerð D og hjá sjúklingum þar sem gildi ALAT voru lítið eða ekkert hækkun í upphafi (sjá töflu 23).

**Tafla 23: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir arfgerð HBV og upphafsgildum ALAT**

	<b>Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)</b>	<b>Hópur B** Engin meðferð (N=50)</b>	<b>Líkindahlutfall (95% öryggismörk)</b>
HBV arfgerð 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)
önnur	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
>=5 x ULN - <10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
>=10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

\* Í undirhópi sjúklinga sem sýktir voru með veiru af arfgerð D var herra hlutfall með upphafsgildum ALAT < 1,5 x ULN (13/31) en hjá sjúklingum sem sýktir voru með veiru af öðrum arfgerðum (16/70).

\*\* Sjúklingar sem skipt var yfir á meðferð með Pegasys eftir aðalrannsóknartímanum lauk en fyrir eftirfylgni í viku 24 töldust ekki hafa svarað meðferð.

Könnunargreiningar á takmörkuðum gögnum sýndu að börn með meiri lækkun á gildi HBV-DNA í meðferðarviku 12 voru líklegri til að ná HBeAg mótefnavendingu eftir 24 vikna eftirfylgni (tafla 24).

**Tafla 24: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir lækkun á gildi HBV-DNA frá upphafi rannsóknarinnar fram í 12. viku meðferðar með Pegasys hjá börnum**

	Tíðni HBeAg mótefnavendingar	Eftir lækkun á gildi HBV-DNA (a.e./ml) frá upphafi rannsóknarinnar fram í 12. viku		
		<1 log <sub>10</sub> lækkun	1 - <2 log <sub>10</sub> lækkun	≥2 log <sub>10</sub> lækkun
<b>Allar arfgerðir (N=101)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
<b>Arfgerð A (N=9)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
<b>Arfgerð B (N=21)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
<b>Arfgerð C (N=34)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
<b>Arfgerð D (N=31)</b>				
Sjúklingar sem svöruðu	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

### Langvinn lifrabólga C

Í CHIPS rannsókninni (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) sem rannsakendur voru ábyrgir fyrir, voru 65 börn og unglingar (6-18 ára) með langvinna HCV sýkingu meðhöndluð með Pegasys 100 míkróg/m<sup>2</sup> undir húð einu sinni í viku og ríbavírini 15 mg/kg/dag í 24 vikur með arfgerð 2 og 3, eða í 48 vikur með allar aðrar arfgerðir. Bráðabirgða og takmarkaðar öryggisupplýsingar sýndu engin augljós frávik frá þekktu öryggi samsetningarinnar hjá fullorðnum með langvinna HCV sýkingu, og hvað mikilvægast þá hefur ekki verið tilkynnt um möguleg áhrif á vöxt. Niðurstöður varðandi virkni voru svipaðar og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Í NV17424 (PEDS-C) rannsókninni voru áður ómeðhöndluð börn á aldrinum 5 til 17 ára (55% < 12 ára), með væga (compensated), langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV RNA, meðhöndluð með Pegasys 180 míkróg x líkamsyfirborð/1,73 m<sup>2</sup> einu sinni í viku í 48 vikur með eða án 15 mg/kg/dag af ríbavírini. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Alls fengu 55 sjúklingar upphaflega samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini og af þeim voru 51% kvenkyns, 82% af hvítum kynþætti og 82% sýkt af HCV af arfgerð 1. Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi virkni, fyrir þessa sjúklinga eru sýndar í töflu 25.

**Tafla 25: Viðvarandi veirufraeðileg svörun í NV17424 rannsókninni**

	Pegasys 180 míkróg x líkamsyfirborð/1,73 m <sup>2</sup> + ríbavírinn 15 mg/kg (N=55)*
<b>Allar HCV arfgerðir**</b>	29 (53%)
<b>HCV arfgerð 1</b>	21/45 (47%)
<b>HCV arfgerð 2 og 3</b>	8/10 (80%)

\*Í niðurstöðunum er ógreinanlegt HCV-RNA skilgreint sem HCV RNA minna en 50 a.e./ml 24 vikum eftir meðferð, mælt með AMPLICOR HCV prófi, v2.

\*\*Áætluð meðferðarlengd var 48 vikur, óháð arfgerð

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Eftir eina 180 míkrogramma innspýtingu af Pegasys undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum er þéttni peginterferóns alfa-2a mælanlegt í sermi eftir 3 til 6 klst. Innan 24 klst. hefur 80% af hámarksfermispéttni náðst. Frásog Pegasys er viðvarandi með hámarksþéttni í sermi 72 til 96 klst. eftir gjöf. Heildar aðgengi Pegasys er 84% og er svipað því sem sést með interferóni alfa-2a.

### Dreifing

Peginterferón alfa-2a finnst aðallega í blóði og utanfrumuvökva eins og sést á dreifingarrúmmáli í jafnvægi ( $V_d$ ) sem nemur 6 til 14 lítrum í mönnum eftir gjöf í æð. Í rannsóknum framkvæmdum á rottum á massajafnvægi, vefjadreifingu og sjálfsgæslun (autoradioluminography) á allan líkamann, sést að peginterferón alfa-2a dreifist í lifur, nýru og beinmerg auk þess að vera í hárrí þéttni í blóði.

### Umbrot

Umbrot Pegasys eru ekki að fullu skilgreind, en rannsóknir á rottum gefa þó til kynna að nýrun séu aðalútskilnaðarlíffæri fyrir geislamerkt efni.

### Útskilnaður

Hjá mönnum er almenn úthreinsun líkamans á peginterferóni alfa-2a um 100 sinnum minni en á upprunalegu interferóni alfa-2a. Eftir gjöf í æð hjá heilbrigðum einstaklingum er lokahelmingunartími peginterferóns alfa-2a um 60 til 80 klst. samanborið við 3-4 klst. fyrir venjulegt interferón. Lokahelmingunartími eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum er lengri með meðaltalsgildi sem nemur 160 klst. (84 klst. til 353 klst.). Lokahelmingunartíminn endurspeglar ekki einungis útskilnaðarfasa efnasambandsins, heldur getur hann líka endurspeglad viðvarandi frásog Pegasys.

### Línulegt/ólínulegt hlutfall

Aukning útsetningar fyrir Pegasys í réttu hlutfalli við skammt sést hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C eftir einn skammt á viku.

Hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B eða C er um tvö- til þrefalda uppsöfnun á þéttni peginterferóns alfa-2a í sermi að ræða eftir 6 til 8 vikur þegar gefinn er einn skammtur á viku miðað við gildi eftir gjöf stakra skammta. Ekki er um frekari uppsöfnun að ræða eftir 8 vikur með einn skammt á viku. Hlutfallið á milli hámarks og lágmarks eftir 48 vikna meðferð er um 1,5 til 2. Sermispéttni peginterferóns alfa-2a er viðvarandi í heila viku (168 klst.).

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn var lagt mat á 50 sjúklinga með langvinna lifrabólgu C og annað hvort miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín) eða alvarlega (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín) skerðingu á nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krafðist langvinnrar blóðskilunar. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm einu sinni í viku var útsetning fyrir peginterferon alfa-2a í plasma svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm einu sinni í viku var útsetning fyrir peginterferon alfa-2a 60% meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og því er ráðlagt að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi minni skammt, Pegasys 135 míkrogrömm einu sinni í viku. Hjá 13 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krafðist langvinnrar blóðskilunar olli gjöf 135 míkrogramma af Pegasys einu sinni í viku 34% minni útsetningu fyrir peginterferon alfa-2a en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Nokkrar óháðar rannsóknir hafa þó sýnt að 135 míkrogramma skammtur er öruggur, virkur og þolist vel hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).



## Kyn

Lyfjahlvörf Pegasys eftir stakar innspýtingar undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum voru sambærileg hjá konum og körlum.

## Börn

Lyfjahlvörf Pegasys hafa verið skilgreind hjá börnum með langvinna lifrabólgu B (YV25718-rannsóknin) og börnum með langvinna lifrabólgu C (NR16141-rannsóknin) með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Í báðum rannsóknunum voru sýnileg úthreinsun og sýnilegt dreifingarrúmmál Pegasys í línulegu hlutfalli við líkamsstærð, þ.e. annað hvort líkamsyfirborð (NR16141) eða líkamsþyngd (YV25718).

Af þeim börnum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B sem tóku þátt í YV25718-rannsókninni, tóku 31 þátt í undirrannsókn á lyfjahlvörfum og fengu Pegasys í skömmtum sem reiknaðir voru út frá líkamsyfirborði. Á grundvelli þýðislíkans fyrir lyfjahlvörf var meðalgildi útsetningar (AUC) á skömmtunartímabilinu í hverjum flokki sem skipt var í eftir líkamsyfirborði sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu 180 míkrógramma skammt.

Í NR16141-rannsókninni fengu 14 börn á aldrinum 2 til 8 ára með langvinna lifrabólgu C Pegasys einlyfjameðferð í skammtinum: 180 míkrógrömm x líkamsyfirborð barnsins/1,73m<sup>2</sup>. PK líkanið sem þróaðist út frá þessari rannsókn sýnir línuleg áhrif líkamsyfirborðs á augljósan útskilnað lyfsins fyrir aldursbilið sem var skoðað. Þannig að með minna líkamsyfirborði minnkaði útskilnaður lyfsins sem leiddi til aukinnar útsetningar. Áætluð meðalútsetning (AUC) á tímabilinu milli skammta er 25% til 70% meiri en hjá fullorðnum sem fá fasta 180 míkrógramma skammta.

## Aldraðir

Hjá einstaklingum eldri en 62 ára tafðist frásog Pegasys eftir eina 180 míkrógramma innspýtingu undir húð, en var samt viðvarandi í samanburði við unga, heilbrigða einstaklinga ( $t_{max}$  var 115 klst. hjá eldri en 62 ára á móti 82 klst. hjá ungum einstaklingum). Lítils háttar aukning var á AUC (1663 á móti 1295 ng•h/ml), en hámarksþéttni (9,1 á móti 10,3 ng/ml) var svipuð hjá þeim sem voru eldri en 62 ára. Byggt á útsetningu lyfsins, lyfhrifa svörunum og þoli er ekki þörf á að lækka skammta af Pegasys hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

## Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf Pegasys voru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með lifrabólgu B eða C. Sambærileg útsetning og lyfjahlvörf sást hjá sjúklingum með skorpulifur (Child-Pugh stig A) og án skorpulifrar.

## Stungustaður

Gjöf Pegasys undir húð skal takmörkuð við kvið og læri þar sem frásog byggt á AUC var um 20% til 30% hærra við innspýtingu í kvið og læri. Útsetning fyrir Pegasys lækkaði í rannsóknum eftir gjöf Pegasys í upphandlegg samanborið við gjöf í kvið og læri.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar rannsóknir en klínískar á eituráhrifum með Pegasys voru takmarkaðar vegna mismunandi svörunar tegunda við interferónum. Bráðar og langtíma rannsóknir á eituráhrifum hafa verið gerðar á cynomolgus öpum og niðurstöðurnar sem fengust í dýrum sem fengu peginterferón skammta voru svipaðar að eðli og þeirra sem interferón alfa-2a framkallaði.

Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa ekki verið framkvæmdar með Pegasys. Eins og hjá öðrum alfa interferónum sást lenging á tíðahring hjá kvenöpum, sem hafði verið gefið peginterferón alfa-2a. Meðferð með interferóni alfa-2a leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á fósturlátum hjá

rhesusöpum. Þrátt fyrir að engin vansköpunaráhrif hafi sést í afkvæmum sem fæddust eftir eðlilegan meðgöngutíma, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á menn.

### *Pegasys ásamt ríbavírini*

Þegar notað í samsetningu með ríbavírini olli Pegasys engum áhrifum hjá öpum sem höfðu ekki sést áður með öðru hvoru efninu. Aðal meðferðartengda breytingin var afturkræft vægt til miðlungs alvarlegt blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem kom fram hjá öðru hvoru lyfinu fyrir sig.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Pólýsorbit 80  
Benzýlalkóhól  
Natríumasetat  
Ediksýra  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á ósamrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
3 ár.

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
4 ár.

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

0,5 ml af stungulyfi í áfylltri sprautu (kísilgler af gerð I) með tappa á stimplinum og loki á oddinum (úr bútýl gúmmí sem er húðað með flúorresíni á hliðinni sem snýr að lausninni) með nál.

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Sprautan er með kvarða og sýnir 90 míkrogrög, 65 míkrogrög, 45 míkrogrög, 30 míkrogrög, 20 míkrogrög og 10 míkrogrög. Lyfið fæst í pakkningum með 1 áfylltri sprautu.

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Sprautan er með kvarða og sýnir 135 míkrogrög, 90 míkrogrög og 45 míkrogrög. Lyfið fæst í pakkningum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkningu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 180 míkrog, 135 míkrog og 90 míkrog. Lyfið fæst í pakkningum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkingu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Stungulyfið er eingöngu til að nota í eitt skipti. Lausnina á að skoða með tilliti til agna og aflitunar áður en hún er gefin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
EU/1/02/221/005  
EU/1/02/221/006  
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
EU/1/02/221/007  
EU/1/02/221/008  
EU/1/02/221/010

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2002  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. júní 2007

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

LOBA Feinchemie GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austurríki

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 1 x 180 µg HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas með 1 ml inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 hettuglas  
180 míkrogrömm/1 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 180 µg HETTUGLÖS**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas með 1 ml lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
4 hettuglös  
180 míkrogrömm/1 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**180 µg HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Pegasys 180 µg stungulyf  
peginterferón alfa-2a  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

180 µg/1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI UMBÚÐIR – 1 x 90 µg ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 90 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 áfyllt sprauta + 1 nál til innspýtingar  
90 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/017

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 90 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**90 µg ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Pegasys 90 µg stungulyf  
peginterferón alfa-2a  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

90 µg/0,5 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 1 x 135 µg ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 135 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 áfyllt sprauta + 1 nál til innspýtingar  
135 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 135 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 135 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
4 áfylltar sprautur + 4 nálar til innspýtingar  
135 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 135 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 6 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (ÁN BLUE BOX)**

**Fjölpakkning**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 135 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, edíksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
6 áfylltar sprautur + 6 nálar til innspýtingar  
135 míkrogrömm/0,5 ml  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sérstaklega

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 135 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 12 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (MEÐ BLUE BOX) - Fjölpakkning**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 135 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
Fjölpakkning: 12 (2 pakkar með 6 sprautum) áfylltar sprautur + 12 nálar til innspýtingar  
135 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 135 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**135 µg ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Pegasys 135 µg stungulyf  
peginterferón alfa-2a  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

135 µg/0,5 ml

**6. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 1 x 180 µg ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 áfyllt sprauta + 1 nál til innspýtingar  
180 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 180 µg aÁFYLLTAR SPRAUTUR**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbát 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
4 áfylltar sprautur + 4 nálar til innspýtingar  
180 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/008

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 6 x 180 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (ÁN BLUE BOX)**

**Fjölpakkning**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, edíksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
6 áfylltar sprautur + 6 nálar til innspýtingar  
180 míkrogrömm/0,5 ml  
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sérstaklega

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR – 12 x 180 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (MEÐ BLUE BOX) - Fjölpakkning**

**1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
peginterferón alfa-2a

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli), natríumasetat, ediksýru og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
Fjölpakkning: 12 (2 pakkar með 6 sprautum) áfylltar sprautur + 12 nálar til innspýtingar  
180 míkrogrömm/0,5 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/02/221/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

pegasys 180 mcg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**180 µg ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Pegasys 180 µg stungulyf  
peginterferón alfa-2a  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

180 µg/0,5 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn peginterferón alfa-2a

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pegasys
3. Hvernig nota á Pegasys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pegasys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað

Pegasys inniheldur virka innihaldsefnið peginterferón alfa-2a sem er langvirkt interferón. Interferón er prótein sem breytir svörun ónæmiskerfis líkamans þannig að það hjálpar við að vinna bug á sýkingum og alvarlegum sjúkdómum. Pegasys er notað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B eða langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum. Lyfið er einnig notað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá börnum og unglíngum 3 ára og eldri og langvinnri lifrabólgu C hjá börnum og unglíngum 5 ára og eldri, sem ekki hafa fengið meðferð áður. Langvinn lifrabólga B og langvinn lifrabólga C eru veirusýkingar í lifur.

**Langvinn lifrabólga B:** Pegasys er yfirleitt notað eitt sér.

**Langvinn lifrabólga C:** Pegasys er notað í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (CHC).

Vísað er til fylgiseðla fyrir öll önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

### 2. Áður en byrjað er að nota Pegasys

#### Ekki má nota Pegasys

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir peginterferóni alfa-2a, einhverju interferóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur einhvern tímunn fengið hjartaáfall eða hefur lagst inn á spítala vegna alvarlegra brjóstverkja á síðustu sex mánuðum.
- Ef þú ert með svokallaða sjálfsónæmis lifrabólgu.
- Ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef sjúklingurinn er barn yngra en 3 ára að aldri.
- Ef sjúklingurinn er barn sem hefur haft alvarlega geðræna sjúkdóma svo sem alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir.
- Ef þú ert sýkt/sýktur af lifrabólgu C veiru og HIV og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef þú ert á lyfjameðferð með telbivudíni, lyf við lifrabólgu B veiru (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys“).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pegasys er notað.

- Ef þú hefur haft alvarlega tauga- eða geðsjúkdóma.
- Ef þú hefur áður haft þunglyndi eða einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.).
- Ef þú ert fullorðinn einstaklingur sem ert í eða hefur sögu um vímuefnaneyslu (t.d. áfengi eða eiturylf).
- Ef þú ert með psoriasis; hann getur versnað meðan á meðferð með Pegasys stendur.
- Ef þú ert með lifrарvandanámál önnur en lifrарbólgu B eða C.
- Ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting, kann að vera að lækurinn biðji þig um að gangast undir augnskoðun.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni.
- Ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst góð stjórn á með lyfjum.
- Ef þú hefur einhvern tímunn verið með blóðleysi.
- Ef þú hefur fengið ígrætt líffæri (lifur eða nýra) eða áformað er að þú fái fljótlega ígrætt líffæri.
- Ef þú ert einnig með alnæmissýkingu og á meðferð með alnæmislyfjum.
- Ef hætt hefur verið við fyrri meðferð hjá þér við langvinnri lifrарbólgu C vegna blóðleysis eða of fárra blóðkorna.

Eftir að meðferð með Pegasys hefst skaltu ræða við læknum, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing:

- Ef fram koma einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.) (sjá kafla 4).
- Ef vart verður við breytingar á sjón.
- Ef fram koma einkenni tengd kvefi eða annarri öndunarfærasýkingu (svo sem hósti, sótthiti eða erfiðleikar við öndun).
- Ef þú heldur að þú sért að fá sýkingu (svo sem lungnabólgu), þar sem hætta á sýkingu getur verið aukin tímabundið meðan Pegasys er notað.
- Ef fram koma merki um blæðingu eða óvenjulegt mar skal strax hafa samband við læknum.
- Ef fram koma merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (svo sem erfiðleikar við öndun, öngljóð eða ofsakláði) meðan á notkun lyfsins stendur skal leita læknaaðstoðar tafarlaust.
- Ef þú færð einkenni Vogt-Koyanagi-Harada heilkennis; sambland af kvillum svo sem hnakkastirðleika, höfuðverk, missi á lit á húð eða hári, augnsjúkdóma (svo sem þökukenna sjón) og/eða óeðlilega heyrn (svo sem suð í eyrum).

Lækurinn mun taka blóðprufur reglulega meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með breytingum á hvítum blóðfrumum (frumur sem berjast við sýkingar), rauðum blóðfrumum (frumur sem bera súrefni), blóðflögum (frumur sem valda blóðstorknun), lifrарstarfsemi, blóðsykursgildum eða breytingum á öðrum rannsóknargildum.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannmissi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langtíma meðferð með Pegasys og ríbavírinn samsetningu. Bursta skal tennur vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Uppköst geta einnig komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma skal hreinsa munninn vel á eftir.

## Börn og unglingar

Notkun Pegasys er einskorðuð við börn og unglunga 5 ára og eldri með langvinna lifrарbólgu C og börn og unglunga 3 ára og eldri með langvinna lifrарbólgu B. Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára Pegasys þar sem lyfið inniheldur benzýlalkóhól og getur valdið eitruverkunum og ofnæmisviðbrögðum hjá börnum á þessum aldri.

- **Ef barnið þitt er með eða hefur verið með geðræna kvilla skaltu ræða við læknum, sem mun fylgjast með því hvort vart verður við einkenni þunglyndis hjá barninu (sjá kafla 4).**
- **Hægt gæti á vexti og þroska barnsins þíns meðan það fær Pegasys (sjá kafla 4).**

### **Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys**

Ef þú ert á telbivudín meðferð skaltu ekki nota Pegasys (sjá „Ekki má nota Pegasys“) þar sem samsetning þessarra lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, stingir og/eða brunatilfinning í handleggjum og/eða fótum). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending. Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú ert á telbivudín meðferð. Látið lækninn vita ef tekin eru astmalyf þar sem nauðsynlegt gæti verið að breyta astmalyfjaskammtinum.

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveirunni: Láttu lækninn vita ef þú ert á lyfjameðferð við alnæmi. Mjólkurblóðsýring og versnun lifrarstarfsemi eru aukaverkanir sem tengjast mjög virkri andretróveirulyfjameðferð (HAART), sem er alnæmislyfjameðferð. Ef þú ert á mjög virkri andretróveirulyfjameðferð getur viðbót Pegasys og ríbavírins aukið hættuna á mjólkurblóðsýringu og lifrabilun. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum um slíka kvilla. Sjúklingar sem fá zídóvúdín í samsetningu með ríbavírini og alfa interferónum eru í aukinni hættu á að þróa blóðleysi. Sjúklingar sem fá azatíoprín í samsetningu með ríbavírini og peginterferóni eru í aukinni hættu á að þróa alvarlega blóðsjúkdóma. Vinsamlega lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Gæta verður sérstakrar varúðar til þess að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum eða rekkjunautum karlkyns sjúklinga meðan á meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini stendur, þar sem ríbavírinn getur verið ófæddu barni mjög skaðlegt:

- ef þú ert **kona** á barneignaraldri sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini verður að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst, hvern mánuð á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þetta má ræða við lækninn.
- ef þú ert **karlmaður** sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini á ekki að hafa samfarir við þungaða konu nema að nota verju. Þetta dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar. Ef kvenkyns rekkjunautur er ekki þunguð en á barneignaraldri verður að gera þungunarpróf hvern mánuð sem meðferð varir og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þú eða rekkjunautur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta má ræða við lækninn.

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð. Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Því skal ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að nota Pegasys. Í meðferð samtímis ríbavírini skal taka tillit til texta fyrir lyf sem innihalda ríbavírinn.

Vísað er til fylgiseðla fyrir öll lyf sem eru notuð í samsetningu með Pegasys.

### **Akstur og notkun véla**

Stjórnið hvorki tækjum né vélum ef fram kemur syfja, þreyta eða rugl meðan Pegasys er tekið.

### **Benzýlalkóhól**

Pegasys inniheldur 10 mg af benzýlalkóhóli í hverju hettuglasi, sem jafngildir 10 mg/ml.

Benzýlalkóhól getur valdið eiturverkunum og ofnæmisviðbrögðum.

Benzýlalkóhól hefur verið tengt hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarvandamáli (sem nefnist „andkafaheilkenni“) hjá ungum börnum. Ekki má gefa fyrirburum, nýburum né börnum allt að 3 ára aldri Pegasys.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Þetta er vegna þess að mikið magn benzýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkun (sem nefnist „efnaskiptablóðsýring“).

## **Natríum**

Pegasys inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Pegasys**

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Skömmun Pegasys**

Lækurinn hefur ákvarðað nákvæmlega skammt Pegasys og mun segja þér hversu oft á að nota lyfið. Ef nauðsyn krefur má breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ekki skal nota stærri skammt en þann sem hefur verið ráðlagður.

Pegasys er aðeins notað eitt sér ef þú mátt ekki fá ribavírín af einhverjum ástæðum.

**Pegasys gefið eitt sér eða í samsetningu með ribavírini er venjulega gefið í 180 míkrogramma skammti einu sinni í viku.**

**Lengd samsettrar meðferðar er á bilinu 4 til 18 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni, meðferðarsvörun og hvort meðhöndlað hefur verið áður. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd.**

**Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.**

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Lækurinn hefur ákvarðað réttan skammt af Pegasys handa barninu þínu og mun segja þér hve oft á að nota lyfið. Venjulegur skammtur af Pegasys er ákvarðaður út frá hæð barnsins og þyngd. Ef nauðsyn krefur er hægt að breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota Pegasys áfylltar sprautur hjá börnum og unglungum því að með þeim er hægt að stilla skammta. Notið ekki stærri skammta en ráðlagt er.

Lengd samsettrar meðferðar hjá börnum með langvinna lifrabólgu C er á bilinu 6 til 12 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni hjá barni þínu og meðferðarsvörun. Lengd meðferðar með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B er 48 vikur. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd. Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Pegasys er ætlað til notkunar undir húð. Þetta þýðir að Pegasys er sprautað með stuttri nál í fituvef undir húð á kvíð eða læri. Ef þú sprautar þig sjálf/ur verður þér leiðbeint hvernig á að sprauta. Nákvæmar leiðbeiningar eru aftar í þessum fylgiseðli (sjá „Hvernig á að sprauta Pegasys“).

Nota skal Pegasys nákvæmlega eins og lækurinn hefur fyrirskipað, eins lengi og lækurinn hefur ákveðið. Ef þú telur að áhrif Pegasys séu of mikil eða of lítil skaltu ræða það við læknum eða lyfjafræðing.

#### **Samsett meðferð með ribavírini við langvinnri lifrabólgu C**

**Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis ribavírini, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum.**

#### **Samsett meðferð með öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C**

**Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis öðrum lyfjum, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum og lesið einnig fylgiseðla lyfja sem eru notuð samhliða Pegasys.**

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Hafa skal samband við læknum eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

## Ef gleymist að taka Pegasys

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 1 eða 2 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst. Næstu sprautu á að sprauta samkvæmt venjulegri áætlun.*

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 3 til 5 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst. Næstu sprautur á að sprauta með 5 daga millibili þar til þú getur aftur byrjað á hefðbundnum ráðgerðum degi vikunnar.*

Dæmi: Hefðbundin vikuleg Pegasys innspýting er á mánudegi. Þú manst eftir á föstudegi að þú hefur gleymt að sprauta þig á mánudeginum (4 dögum of seint). Þú skalt sprauta þínum hefðbundna ráðgerða skammti strax á föstudeginum og næsta innspýting skal gerð á miðvikudegi (5 dögum eftir föstudagsskammtinn). Næsta innspýting verður þá á mánudegi, 5 dögum síðar en miðvikudagsskammturinn. Þú ert nú aftur komin á þinn hefðbundna ráðgerða dag og skalt halda áfram með innspýtingarnar á mánudögum.

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 6 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að bíða og sprauta næsta skammti næsta dag, sem er hefðbundinn ráðgerður dagur. Hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú þarfnast hjálpar við að ákvarða hvernig bregðast eigi við gleymdum skammti af Pegasys.*

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumir einstaklingar verða þunglyndir þegar þeir taka Pegasys eitt sér eða ásamt ríðavírini og í sumum tilvikum hafa komið fram sjálfsvígshugsanir eða árásgirni (stundum beint gegn öðrum eins og hugsanir um að ógna lífi annarra). Nokkrir sjúklingar hafa í raun svipt sig lífi. Leita skal tafarlausrar læknishjálpar ef vart verður við þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir koma fram eða breytingar verða á hegðun. Íhuga má að biðja ættingja eða náninn vin að aðstoða við að fylgjast með einkennum þunglyndis eða hegðunarbreytinga.

*Vöxtur og þroski (börn og unglingar):*

Hjá sumum börnum og unglíngum sem fengu meðferð með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B í 48 vikur var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni en búast mátti við miðað við aldur. Ekki er enn vitað hvort þau ná aftur spáðri hæð eða þyngd þegar meðferð er lokið.

Þegar börn og unglingar með langvinna lifrabólgu C fengu meðferð með Pegasys í samsetningu með ríðavírini í allt að eitt ár, var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni hjá sumum barnanna og unglínganna en búast mátti við. Flest barnanna höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð þegar tvö ár voru liðin frá meðferðarlokum og meirihluti barna sem höfðu ekki gert það höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð sex árum eftir meðferðarlok, það er því mögulegt að Pegasys geti haft áhrif á fullorðinshæð.

Látið lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar eftirfarandi aukaverkana: Alvarlegur verkur fyrir brjósti; þrálátur hósti; óreglulegur hjartsláttur; öndunarerfiðleikar; rugl; þunglyndi; alvarlegir kvíðverkir; blóð í hægðum (eða svartar, tjörukenndar hægðir), alvarlegar blóðnasir; sótthiti eða hrollur; sjóntruflanir. Þessar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þú getur þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda.

Mjög algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Efnaskipti: Lystarleysi

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Þunglyndi (vera niðurdreginn, óánægður með sjálfan sig eða með vonleysistilfinningu), kvíði, erfiðleikar við svefn, höfuðverkur, einbeitingarerfiðleikar og sundl

Öndunarfæri: Hósti, mæði

Meltingarfæri: Niðurgangur, ógleði, kviðverkir

Húð: Hárlós og húðviðbrögð (þar með talið kláði, húðbólga og þurr húð)

Vöðvar og bein: Verkir í liðamótum og vöðvum

Almennar aukaverkanir: Hiti, þróttleysi, þreyta, hrollur, kuldahrollur, verkir, viðbrögð á stungustað og skapstygð (æstist auðveldlega)

Algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar. Sýking í efri hluta öndunarvegjar, berkjubólga, sveppasýking í munni og áblástur (algeng veirusýking í vörum og munni sem kemur aftur og aftur)

Blóð: Fækkun blóðflagna (hefur áhrif á blóðstorknun), blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) og eitlastækkarir

Hormónakerfi: Vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Tilfinningatruflanir, skapbreytingar, árásgirni, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt, lélegt minni, yfirlíð, minnkaður vöðvastyrkleiki, mígreni, dofi, náladofi, sviðatilfinning, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefntruungi

Augu: Þokusýn, augnverkir, augnbólga og augnþurrkur

Eyru: Eyrnaverkur

Hjarta og æðakerfi: Hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, þroti í útlimum, roði

Öndunarfæri: Áreynslumæði, blóðnasir, bólga í nefi og hálsi, sýking í nefi og skútum (loftfyllt rými í beinum í höfði og andliti), nefrennsli, hálsbólga

Meltingarfæri: Uppköst, meltingartruflanir, erfiðleikar við að kyngja, sár í munni, blæðing í tannholdi, bólga í tungu og munni, uppþemba (mikið magn af lofti eða gasi), munnþurrkur og þyngdartap

Húð: Útbrot, aukin svitamyndun, psoriasis, ofsakláði, exem, aukið ljósnæmi, nætursviti

Vöðvar og bein: Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, vöðvaverkir, sinadráttur

Æxlunarfæri: Getuleysi (stinning viðhelst ekki)

Almennar aukaverkanir: Verkur fyrir brjósti, influensulík veikindi, slappleiki (vanlíðan), svefnhöfgi, hitakóf, þorsti

Sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í lungum, húðsýking

Æxli, góðkynja og illkynja: Lifraræxli

Ónæmiskerfi: Sarklíki (bólgin vefsvæði víðsvegar um líkamann), bólga í skjaldkirtli

Hormónakerfi: Sykursýki (hár blóðsykur)

Efnaskipti: Vessapurrð

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, úttaugakvillar (truflanir í taugum sem hafa áhrif á útlimi)

Augu: Blæðing í sjónhimnu (bak við augað)

Eyru: Heyrnartap

Hjarta og æðakerfi: Háþrýstingur

Öndunarfæri: Öngljóð

Meltingarfæri: Blæðingar í maga og þörmum

Lifur: Léleg lifrarstarfsemi



Mjög sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1000 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í hjarta, sýking í ytra eyra

Blóð: Alvarleg fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna

Ónæmiskerfi: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, rauðir úlfar (veikindi þar sem líkaminn ræðst á sínar eigin frumur), iktsýki (sjálfsónæmissjúkdómur)

Hormónakerfi: Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sem er kvilli vanstýrðrar sykursýki

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvíg, geðrofssjúkdómar (alvarleg persónuleika vandamál og versnun í félagslegri færni), dá (djúpt, langvinnt meðvitundarleysi), krampar, andlitslömum (slappir andlitsvöðvar)

Augu: Bólga og þroti í sjóntaug, bólga í sjónhimnu, sár í hornhimnu

Hjarta og æðakerfi: Hjartaáfall, hjartabilun, hjartaverkur, hraður hjartsláttur, takttruflanir eða bólga í pöknum sem umlykur hjartað (gollurshússbólga) og hjartavöðva, heilablæðing og æðabólga

Öndunarfæri: Millivefslungnabólga (sem getur verið banvæn), blóðtappar í lungum

Meltingarfæri: Magasár, brisbólga

Lifur: Lifrabíllun, gallrásarbólga, fitulifur

Vöðvar og bein: Bólga í vöðvum

Nýru: Nýrnabilun

Áverkar og eitranir: Ofskömmtnun lyfs

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum) eru:

Blóð: Vanmyndunarblóðleysi (brestir í framleiðslu beinmergs á rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum)

Ónæmiskerfi: Sjálfvakinn (eða segamyndunar) blóðflagnafæðarpurpuri (aukning á marblettum, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og mikið þröttleysi)

Augu: Sjóntap

Húð: Eitrunardreplos í húðþekju/Stevens-Johnson heilkenni/regnbogaroðapot (útbrot af ýmsum toga, misalvarleg að meðtöldum dauða, sem tengja má blóðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum og flögnun viðkomandi húðsvæðis), ofsabjúgur (bólga í húð og slímhimnu)

Aukaverkanir af óþekktri tíðni:

Blóð: Hreinn rauðkornabrestur (alvarlegt blóðleysi þar sem framleiðsla rauðra blóðkorna minnkar eða stöðvast alveg) sem getur orsakað einkenni eins og mikla þreytutilfinningu með orkuleysi

Ónæmiskerfi: Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur – mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af sjónleysi, heyrnarleysi og litarmyndun í húð; höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Geðhæð (tilfelli af ýktri geðhæð) og geðhvarfaröskun (tilfelli af ýktri geðhæð sem skiptist á við depurð og vonleysi); manndrápshugsanir, heilablóðfall

Augu: Sjaldgæft form af sjónulosi ásamt vökva í sjónu

Hjarta og æðakerfi: Blóðþurrð í útlimum (of lítið blóðflæði til útlima)

Meltingarfæri: Blóðþurrðarritilbólga (ekki nægjanlegt blóðflæði til þarma), litabreytingar á tungu

Vöðvar og bein: Alvarlegar vöðvaskemmdir og verkir

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulifur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með Pegasys hefst.

Þegar Pegasys er notað eitt sér hjá sjúklingum með lifrabólgu B eða C eru minni líkur á að sum þessara einkenna komi fram.

## **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Pegasys**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að hettuglasið eða umbúðir eru skemmdar, ef lausnin er skýjuð, ef agnir eru í henni eða ef hún hefur annan lit en glæran til ljósgulan.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Pegasys inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er peginterferón alfa-2a. Hvert hettuglas með 1,0 ml af lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól, natríumasetat, ediksýra og vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti og pakkningastærðir**

Pegasys er stungulyf í hettuglasi (1 ml) sem fæst í pakkningum sem innihalda 1 eða 4 stakskammta hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

zr pharma& GmbH  
Hietzinger Hauptstrasse 37  
1130 Wien  
Austurríki

### **Framleiðandi**

LOBA Feinchemie GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austurríki

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.europa.eu>.

## Hvernig á að sprauta Pegasys

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig sjálf(ur) eða barnið með Pegasys stakskammta hettuglösum. Lesa skal leiðbeiningarnar gaumgæfilega og fylgja þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða aðstoðarfólk hans mun leiðbeina þér um hvernig á að sprauta.

### Undirbúningur

Þvo ið hendur vandlega áður en einhverjir af hlutunum eru meðhöndlaðir.

Takið fram það sem með þarf áður en byrjað er:

#### **Fylgir í pakkingunni:**

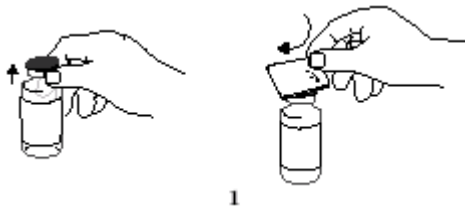
- hettuglas með Pegasys stungulyfi

#### **Fylgir ekki í pakkingunni:**

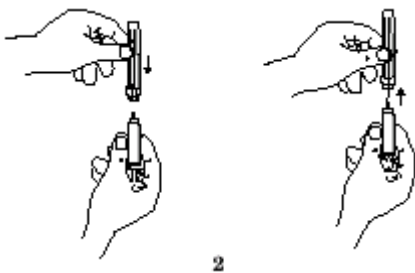
- 1 ml sprauta
- löng nál til þess að draga Pegasys upp úr hettuglasinu
- stutt nál til þess að sprauta undir húð
- bómullarhnoðri til hreinsunar
- lítið sárabindi eða sæfð grisja
- plástur
- ílát fyrir úrgangsefni

### Mæling á skammti Pegasys

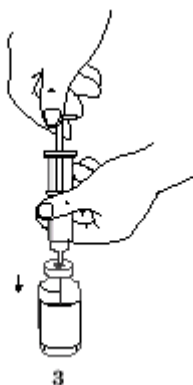
- Fjarlægðu hlífðarhettuna af Pegasys hettuglasinu (1).



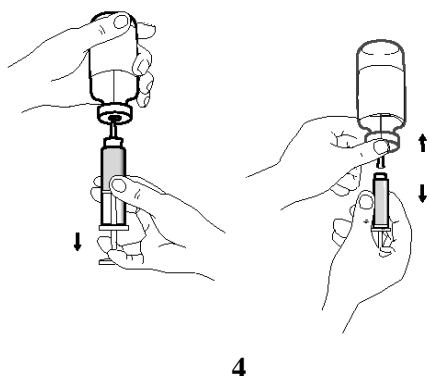
- Hreinsið gúmmilok hettuglassins með bómullarhnoðra til hreinsunar. Þú getur geymt bómullarhnoðrann til þess að hreinsa húðsvæðið sem sprauta á Pegasys í.
- Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki oddinn á sprautunni.
- Takið löngu nálina og festið nálina þéttingsfast á sprautuoddinn (2).



- Fjarlægjið nálarhlífina af nálinni á sprautunni án þess að snerta nálina og haldið sprautunni með nálinni í hendinni.
- Stingið nálinni í gegnum gúmmílok Pegasys hettuglassins (3).

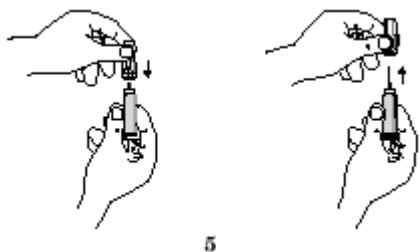


- Haldið hettuglasinu og sprautunni í annarri hendinni og snúið hettuglasinu og sprautunni við (4).



Sprautan á að snúa upp og fullvissa á sig að oddur nálarinnar sé í Pegasys lausninni. Með hinni hendinni getur þú þá hreyft stimpil sprautunnar.

- Hægt og rólega skal toga stimpilinn til baka, til þess að draga aðeins meira magn en læknirinn ráðlagði þér, upp í sprautuna.
- Haldið sprautunni með nálinni í hettuglasinu uppréttu; fjarlægjið löngu nálina frá sprautunni á meðan nálin er í hettuglasinu og án þess að snerta odd sprautunnar.
- Takið stuttu nálina og setjið hana á odd sprautunnar (5).

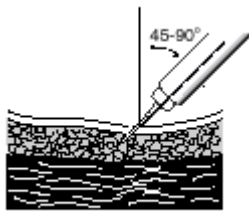


- Fjarlægjið nálarhlífina af sprautunálinni.
- Athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef þú sérð einhverjar loftbólur, togið stimpilinn aðeins til baka. Til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunum, haldið sprautunni með nálinni uppréttu. Bankið laust á sprautuna til þess að loftbólurnar fari upp á við. Hreyfið stimpilinn hægt upp að réttum skammti. Setjið nálarhlífina á sinn stað og komið sprautunni fyrir í láréttri stöðu þar til hún verður notuð.
- Leyfið lausninni að ná stofuhita fyrir innspýtingu eða velgið sprautuna milli lófanna.

- Skoða skal lausnina áður en hún er gefin: Hana á ekki að nota ef hún er aflituð eða ef agnir eru til staðar. Skammturinn er nú reiðubúinn til innspýtingar.

### **Innspýting lausnarinnar**

- Veljið stungustað á kvið eða læri (ekki nafla eða mitti). Breytið um stungustað í hvert skipti.
- Þrífið og sótthreinsið húðina á stungustað með bómullarhnoðra til hreinsunar.
- Bíðið þess að svæðið þorni.
- Fjarlægjið nálarhlífina.
- Klípið saman lausa húðfellinguna með annarri hendi. Haldið á sprautunni með hinni eins og um blýant væri að ræða.
- Stingið nálinni alla leið inn í húðfellinguna í 45° til 90° boga (6).



6

- Dælið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum varlega alla leið í botn.
- Kippið nálinni beint út úr húðinni.
- Þrýstið á stungustað með litlum umbúðum eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef með þarf.

Nuddið ekki stungustað. Ef blæðing verður á að nota plástur.

### **Förgun innspýtingaráhalda**

Sprautan, nálin og allt innspýtingarefni eru einnota og verður að fleygja því að lokinni innspýtingu. Losið ykkur við sprautuna og nálina á öruggan hátt í lokað ílát. Biðja skal lækinn, sjúkrahúsið eða lyfjafraeðing um viðeigandi ílát.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
**Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
**Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
peginterferón alfa-2a

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pegasys
3. Hvernig nota á Pegasys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pegasys
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað**

Pegasys inniheldur virka innihaldsefnið peginterferón alfa-2a sem er langvirkt interferón. Interferón er prótein sem breytir svörun ónæmiskerfis líkamans þannig að það hjálpar við að vinna bug á sýkingum og alvarlegum sjúkdómum. Pegasys er notað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B eða langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum. Lyfið er einnig notað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá börnum og unglíngum 3 ára og eldri og langvinnri lifrabólgu C hjá börnum og unglíngum 5 ára og eldri, sem ekki hafa fengið meðferð áður. Langvinn lifrabólga B og langvinn lifrabólga C eru veirusýkingar í lifur.

**Langvinn lifrabólga B:** Pegasys er yfirleitt notað eitt sér.

**Langvinn lifrabólga C:** Pegasys er notað í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (CHC).

Lesið einnig fylgiseðla fyrir öll lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

### **2. Áður en byrjað er að nota Pegasys**

**Ekki má nota Pegasys**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir peginterferóni alfa-2a, einhverju interferóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið hjartaáfall eða hefur lagst inn á spítala vegna alvarlegra brjóstverkja á síðustu sex mánuðum.
- Ef þú ert með svokallaða sjálfsónæmis lifrabólgu.
- Ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef sjúklingurinn er barn yngra en 3 ára að aldri.
- Ef sjúklingurinn er barn sem hefur haft alvarlega geðræna sjúkdóma svo sem alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir.
- Ef þú ert sýkt/sýktur af lifrabólgu C veiru og HIV og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).

- Ef þú ert á lyfjameðferð með telbivudíni, lyf við lifrabólgu B veiru (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys“).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pegasys er notað.

- Ef þú hefur haft alvarlega tauga- eða geðsjúkdóma.
- Ef þú hefur áður haft þunglyndi eða einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.).
- Ef þú ert fullorðinn einstaklingur sem ert í eða hefur sögu um vímuefnaneyslu (t.d. áfengi eða eiturylf).
- Ef þú ert með psoriasis; hann getur versnað meðan á meðferð með Pegasys stendur.
- Ef þú ert með lifravandamál önnur en lifrabólgu B eða C.
- Ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting, kann að vera að lækningin biðji þig um að gangast undir augnskoðun.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með VKH heilkenni.
- Ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst góð stjórn á með lyfjum.
- Ef þú hefur einhvern tímunn verið með blóðleysi.
- Ef þú hefur fengið ígrætt líffæri (lifur eða nýra) eða áformað er að þú fái fljótlega ígrætt líffæri.
- Ef þú ert einnig með alnæmissýkingu og á meðferð með alnæmislyfjum.
- Ef hætt hefur verið við fyrri meðferð hjá þér við langvinnri lifrabólgu C vegna blóðleysis eða of fárra blóðkorna.

Eftir að meðferð með Pegasys hefst skaltu ræða við lækning, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing:

- Ef fram koma einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.) (sjá kafla 4).
- Ef vart verður við breytingar á sjón.
- Ef fram koma einkenni tengd kvefi eða annarri öndunarfærasýkingu (svo sem hósti, sótthiti eða erfiðleikar við öndun).
- Ef þú heldur að þú sért að fá sýkingu (svo sem lungnabólgu), þar sem hætta á sýkingu getur verið aukin tímabundið meðan Pegasys er notað.
- Ef fram koma merki um blæðingu eða óvenjulegt mar skal strax hafa samband við lækning.
- Ef fram koma merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (svo sem erfiðleikar við öndun, öngljóð eða ofsakláði) meðan á notkun lyfsins stendur skal leita læknaaðstoðar tafarlaust.
- Ef þú færð einkenni Vogt-Koyanagi-Harada heilkennis; sambland af kvillum svo sem hnakkastirðleika, höfuðverk, missi á lit á húð eða hári, augnsjúkdóma (svo sem þökukenna sjón) og/ eða óeðlilega heyrn (svo sem suð í eyrum).

Lækningin mun taka blóðprufur reglulega meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með breytingum á hvítum blóðfrumum (frumur sem berjast við sýkingar), rauðum blóðfrumum (frumur sem bera súrefni), blóðflögum (frumur sem valda blóðstorknun), lifrarstarfsemi, blóðsykursgildum eða breytingum á öðrum rannsóknargildum.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannmissi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langtíma meðferð með Pegasys og ríbavírinn samsetningu. Bursta skal tennur vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Uppköst geta einnig komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þessi viðbrögð koma fram skal hreinsa munninn vel á eftir.

### Börn og unglingar

Notkun Pegasys er einskorðuð við börn og unglinga 5 ára og eldri með langvinna lifrabólgu C og börn og unglinga 3 ára og eldri með langvinna lifrabólgu B. Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára Pegasys þar sem lyfið inniheldur benzýlalkóhól og getur valdið eitruverkunum og ofnæmisviðbrögðum hjá börnum á þessum aldri.

- **Ef barnið þitt er með eða hefur verið með geðræna kvilla skaltu ræða við lækning, sem mun fylgjast með því hvort vart verður við einkenni þunglyndis hjá barninu (sjá kafla 4).**
- **Hægt gæti á vexti og þroska barnsins þíns meðan það fær Pegasys (sjá kafla 4).**

### **Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys**

Ef þú ert á telbivudín meðferð skaltu ekki nota Pegasys (sjá „Ekki má nota Pegasys“) þar sem samsetning þessarra lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, stingir og/eða brunatilfinning í handleggjum og/eða fótum). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert á telbivudín meðferð. Látið lækinn vita ef tekin eru astmalyf þar sem nauðsynlegt gæti verið að breyta astmalyfjaskammtinum.

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveirunni: Láttu lækinn vita ef þú ert á lyfjameðferð við alnæmi. Mjólkurblóðsýring og versnun lifrarstarfsemi eru aukaverkanir sem tengjast mjög virkri andretróveirulyfjameðferð (HAART), sem er alnæmislyfjameðferð. Ef þú ert á mjög virkri andretróveirulyfjameðferð getur viðbót Pegasys og ríbavírins aukið hættuna á mjólkurblóðsýringu og lifrabilun. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum um slíka kvilla. Sjúklingar sem fá zídóvúdín í samsetningu með ríbavírini og alfa interferónum eru í aukinni hættu á að þróa blóðleysi. Sjúklingar sem fá azatíoprín í samsetningu með ríbavírini og peginterferóni eru í aukinni hættu á að þróa alvarlega blóðsjúkdóma. Vinsamlega lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Gæta verður sérstakrar varúðar til þess að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum eða rekkjunautum karlkyns sjúklinga meðan á meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini stendur, þar sem ríbavírinn getur verið ófæddu barni mjög skaðlegt:

- ef þú ert **kona** á barneignaraldri sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini verður að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst, hvern mánuð meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þetta má ræða við lækinn.
- ef þú ert **karlmaður** sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini á ekki að hafa samfarir við þungaða konu nema að nota verju. Þetta dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar. Ef kvenkyns rekkjunautur er ekki þunguð en á barneignaraldri verður að gera þungunarpróf hvern mánuð sem meðferð varir og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þú eða rekkjunautur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta má ræða við lækinn.

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð. Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Því skal ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að nota Pegasys. Í meðferð samtímis ríbavírini skal taka tillit til texta fyrir lyf sem innihalda ríbavírinn.

Lesið einnig fylgiseðla fyrir öll lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

### **Akstur og notkun véla**

Stjórnið hvorki tækjum né vélum ef fram kemur syfja, þreyta eða rugl meðan Pegasys er notað.

### **Benzýlalkóhól**

Pegasys inniheldur 5 mg af benzýlalkóhóli í hverri áfylltri sprautu, sem jafngildir 10 mg/ml.

Benzýlalkóhól getur valdið eiturverkunum og ofnæmisviðbrögðum.

Benzýlalkóhól hefur verið tengt hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarvandamáli (sem nefnist „andkafaheilkenni“) hjá ungum börnum. Ekki má gefa fyrirburum, nýburum né börnum allt að 3 ára aldri Pegasys.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Þetta er vegna þess að mikið magn benzýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkun (sem nefnist „efnaskiptablóðsýring“).



## **Natríum**

Pegasys inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Pegasys**

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Skömmtun Pegasys**

Lækurinn hefur ákvarðað nákvæmlega skammt Pegasys og mun segja þér hversu oft á að nota lyfið. Ef nauðsyn krefur má breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ekki skal nota stærri skammt en þann sem hefur verið ráðlagður.

Pegasys er aðeins notað eitt sér ef þú mátt ekki fá ribavírín af einhverjum ástæðum.

**Pegasys gefið eitt sér eða í samsetningu með ribavírini er venjulega gefið í 180 míkrogramma skammti einu sinni í viku.**

**Lengd samsettrar meðferðar er á bilinu 4 til 18 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni, meðferðarsvörun og hvort meðhöndlað hefur verið áður. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd.**

**Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.**

#### **Notkun handa börnum og unglungum**

Lækurinn hefur ákvarðað réttan skammt af Pegasys handa barninu þínu og mun segja þér hve oft á að nota lyfið. Venjulegur skammtur af Pegasys er ákvarðaður út frá hæð barnsins og þyngd. Ef nauðsyn krefur er hægt að breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota Pegasys áfylltar sprautur hjá börnum og unglungum því að með þeim er hægt að stilla skammta. Notið ekki stærri skammta en ráðlagt er.

Lengd samsettrar meðferðar hjá börnum með langvinna lifrabólgu C er á bilinu 6 til 12 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni hjá barni þínu og meðferðarsvörun. Lengd meðferðar með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B er 48 vikur. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd. Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Pegasys er ætlað til notkunar undir húð. Þetta þýðir að Pegasys er sprautað með stuttri nál í fituvef undir húð á kvíð eða læri. Ef þú sprautar þig sjálf/ur verður þér leiðbeint hvernig á að sprauta. Nákvæmar leiðbeiningar eru aftar í þessum fylgiseðli (sjá „Hvernig á að sprauta Pegasys“).

Nota skal Pegasys nákvæmlega eins og lækurinn hefur fyrirskipað, eins lengi og lækurinn hefur ákveðið. Ef þú telur að áhrif Pegasys séu of mikil eða of lítil skaltu ræða það við læknum eða lyfjafræðing.

#### **Samsett meðferð með ribavírini við langvinnri lifrabólgu C**

**Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis ribavírini, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum.**

#### **Samsett meðferð með öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C**

**Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis öðrum lyfjum, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum og lesið einnig fylgiseðla lyfja sem eru notuð samhliða Pegasys.**

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Hafa skal samband við læknum eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

## Ef gleymist að taka Pegasys

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 1 eða 2 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst eftir. Næstu sprautu á að sprauta samkvæmt venjulegri áætlun.*

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 3 til 5 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst eftir. Næstu sprautur á að sprauta með 5 daga millibili þar til þú getur aftur byrjað á hefðbundnum ráðgerðum degi vikunnar.*

Dæmi: Hefðbundin vikuleg Pegasys innspýting er á mánudegi. Þú manst eftir á föstudegi að þú hefur gleymt að sprauta þig á mánudeginum (4 dögum of seint). Þú skalt sprauta þínum hefðbundna ráðgerða skammti strax á föstudeginum og næsta innspýting skal gerð á miðvikudegi (5 dögum eftir föstudagsskammtinn). Næsta innspýting verður þá á mánudegi, 5 dögum síðar en miðvikudagsskammturinn. Þú ert nú aftur komin á þinn hefðbundna ráðgerða dag og skalt halda áfram með innspýtingarnar á mánudögum.

*Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 6 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að bíða og sprauta næsta skammti næsta dag, sem er hefðbundinn ráðgerður dagur.*

Hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú þarfnast hjálpar við að ákvarða hvernig bregðast eigi við gleymdum skammti af Pegasys.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumir einstaklingar verða þunglyndir þegar þeir taka Pegasys eitt sér eða ásamt ríðavírini og í sumum tilvikum hafa komið fram sjálfsvígshugsanir eða árásgirni (stundum beint gegn öðrum eins og hugsanir um að ógna lífi annarra). Nokkrir sjúklingar hafa í raun svipt sig lífi. Leita skal tafarlausrar læknishjálpar ef vart verður við þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir koma fram eða breytingar verða á hegðun. Íhuga má að biðja ættingja eða náninn vin að aðstoða við að fylgjast með einkennum þunglyndis eða hegðunarbreytinga.

*Vöxtur og þroski (börn og unglingar):*

Hjá sumum börnum og unglिंगum sem fengu meðferð með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B í 48 vikur var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni en búast mátti við miðað við aldur. Ekki er enn vitað hvort þau ná aftur spáðri hæð eða þyngd þegar meðferð er lokið.

Þegar börn og unglingar með langvinna lifrabólgu C fengu meðferð með Pegasys í samsetningu með ríðavírini í allt að eitt ár, var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni hjá sumum barnanna og unglिंगanna en búast mátti við. Flest barnanna höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð þegar tvö ár voru liðin frá meðferðarlokum og meirihluti barna sem höfðu ekki gert það höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð sex árum eftir meðferðarlok, það er því mögulegt að Pegasys geti haft áhrif á fullorðinshæð.

Látið lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar eftirfarandi aukaverkana: Alvarlegur verkur fyrir brjósti; þrálátur hósti; óreglulegur hjartsláttur; öndunarerfiðleikar; rugl; þunglyndi; alvarlegir kviðverkir; blóð í hægðum (eða svartar, tjörukenndar hægðir), alvarlegar blóðnasir; sótthiti eða hrollur; sjóntruflanir. Þessar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þú getur þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda.

Mjög algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Efnaskipti: Lystarleysi

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Þunglyndi (vera niðurdreginn, óánægður með sjálfan sig eða með vonleysistilfinningu), kvíði, erfiðleikar við svefn, höfuðverkur, einbeitingarerfiðleikar og sundl

Öndunarfæri: Hósti, mæði

Meltingarfæri: Niðurgangur, ógleði, kviðverkir

Húð: Hárlós og húðviðbrögð (þar með talið kláði, húðbólga og þurr húð)

Vöðvar og bein: Verkir í liðamótum og vöðvum

Almennar aukaverkanir: Hiti, þróttleysi, þreyta, hrollur, kuldahrollur, verkir, viðbrögð á stungustað og skapstyggið (æðis auðveldlega)

Algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar. Sýking í efri hluta öndunarvegjar, berkjubólga, sveppasýking í munni og áblástur (algeng veirusýking í vörum og munni sem kemur aftur og aftur)

Blóð: Fækkun blóðflagna (hefur áhrif á blóðstorknun), blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) og eitlastækkarir

Hormónakerfi: Vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Tilfinningatruflanir, skapbreytingar, árásgirni, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt, lélegt minni, yfirlíð, minnkaður vöðvastyrkleiki, mígreni, dofi, náladofi, sviðatilfinning, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefntruungi

Augu: Þokusýn, augnverkir, augnbólga og augnþurrkur

Eyru: Eyrnaverkur

Hjarta og æðakerfi: Hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, þroti í útlimum, roði

Öndunarfæri: Áreynslumæði, blóðnasir, bólga í nefi og hálsi, sýking í nefi og skútum (loftfyllt rými í beinum í höfði og andliti), nefrennsli, hálsbólga

Meltingarfæri: Uppköst, meltingartruflanir, erfiðleikar við að kyngja, sár í munni, blæðing í tannholdi, bólga í tungu og munni, uppþemba (mikið magn af lofti eða gasi), munnþurrkur og þyngdartap

Húð: Útbrot, aukin svitamyndun, psoriasis, ofsakláði, exem, aukið ljósnæmi, nætursviti

Vöðvar og bein: Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, vöðvaverkir, sinadráttur

Æxlunarfæri: Getuleysi (stinning viðhelst ekki)

Almennar aukaverkanir: Verkur fyrir brjósti, influensulík veikindi, slappleiki (vanlíðan), svefnhöfgi, hitakóf, þorsti

Sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í lungum, húðsýking

Æxli, góðkynja og illkynja: Lifraræxli

Ónæmiskerfi: Sarklíki (bólgin vefsvæði víðsvegar um líkamann), bólga í skjaldkirtli

Hormónakerfi: Sykursýki (hár blóðsykur)

Efnaskipti: Vessapurrð

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, úttaugakvillar (truflanir í taugum sem hafa áhrif á útlimi)

Augu: Blæðing í sjónhimnu (bak við augað)

Eyru: Heyrnartap

Hjarta og æðakerfi: Háþrýstingur

Öndunarfæri: Öngljóð

Meltingarfæri: Blæðingar í maga og þörmum

Lifur: Léleg lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríðavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1000 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í hjarta, sýking í ytra eyra

Blóð: Alvarleg fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna

Ónæmiskerfi: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, rauðir úlfar (veikindi þar sem líkaminn ræðst á sínar eigin frumur), iktsýki (sjálfsónæmissjúkdómur)

Hormónakerfi: Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sem er kvilli vanstýrðrar sykursýki

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvíg, geðrofssjúkdómar (alvarleg persónuleika vandamál og versnun í félagslegri færni), dá (djúpt, langvinnt meðvitundarleysi), krampar, andlitslömum (slappir andlitsvöðvar)

Augu: Bólga og þroti í sjóntaug, bólga í sjónhimnu, sár í hornhimnu

Hjarta og æðakerfi: Hjartaáfall, hjartabilun, hjartaverkur, hraður hjartsláttur, takttruflanir eða bólga í pöknum sem umlykur hjartað (gollurshússbólga) og hjartavöðva, heilablæðing og æðabólga

Öndunarfæri: Millivefslungnabólga (sem getur verið banvæn), blóðtappar í lungum

Meltingarfæri: Magasár, brisbólga

Lifur: Lifrabíllun, gallrásabólga, fitulífur

Vöðvar og bein: Bólga í vöðvum

Nýru: Nýrnabilun

Áverkar og eitranir: Ofskömmtnun lyfs

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir við samsetningu af Pegasys og ríðavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum) eru:

Blóð: Vanmyndunarblóðleysi (brestir í framleiðslu beinmergs á rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum)

Ónæmiskerfi: Sjálfvakinn (eða segamyndunar) blóðflagnafæðarpurpuri (aukning á marblettum, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og mikið þröttleysi)

Augu: Sjóntap

Húð: Eitrunardreplos í húðþekju/Stevens-Johnson heilkenni/regnbogaroðapot (útbrot af ýmsum toga, misalvarleg að meðtöldum dauða, sem tengja má blóðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum og flögnun viðkomandi húðsvæðis), ofsabjúgur (bólga í húð og slímhimnu)

Aukaverkanir af óþekktri tíðni:

Blóð: Hreinn rauðkornabrestur (alvarlegt blóðleysi þar sem framleiðsla rauðra blóðkorna minnkar eða stöðvast alveg) sem getur orsakað einkenni eins og mikla þreytutilfinningu með orkuleysi

Ónæmiskerfi: Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur – mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af sjónleysi, heyrnarleysi og litarmyndun í húð; höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Geðhæð (tilfelli af ýktri geðhæð) og geðhvarfaröskun (tilfelli af ýktri geðhæð sem skiptist á við depurð og vonleysi); manndrápshugsanir, heilablóðfall

Augu: Sjaldgæft form af sjónulosi ásamt vökva í sjónu

Hjarta og æðakerfi: Blóðþurrð í útlimum (of lítið blóðflæði til útlima)

Meltingarfæri: Blóðþurrðarrístilbólga (ekki nægjanlegt blóðflæði til þarma), litabreytingar á tungu

Vöðvar og bein: Alvarlegar vöðvaskemmdir og verkir

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með Pegasys hefst.

Þegar Pegasys er notað eitt sér hjá sjúklingum með lifrabólgu B eða C eru minni líkur á að sum þessara einkenna komi fram.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Pegasys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að sprautu- eða nálarumbúðir eru skemmdar, ef lausnin er skýjuð, ef agnir eru í henni eða ef hún hefur annan lit en glæran til ljósgulan.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Pegasys inniheldur

- Virkt innihaldsefni er peginterferón alfa-2a. Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 90, 135 eða 180 míkrógrömm af peginterferóni alfa-2a.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól, natríumasetat, ediksýra og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Pegasys og pakkningastærðir

Pegasys er stungulyf í áfylltri sprautu (0,5 ml) með meðfylgjandi nál.

Pegasys 90 míkrógrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 90 míkrógrömm (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg og 10 µg. Lyfið fæst í pakkningum sem innihalda 1 áfyllta sprautu.

Pegasys 135 míkrógrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 135 míkrógrömm (µg), 90 µg og 45 µg. Lyfið fæst í pakkningum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkningu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Pegasys 180 míkrógrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 180 míkrógrömm (µg), 135 µg og 90 µg. Lyfið fæst í pakkningum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkningu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

zr pharma& GmbH

Hietzinger Hauptstrasse 37

1130 Wien

Austurríki

**Framleiðandi**

LOBA Feinchemie GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austurríki

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.europa.eu>.

## Hvernig á að sprauta Pegasys

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig sjálf(ur) eða barnið með Pegasys áfylltum sprautum. Lesa skal leiðbeiningarnar gaumgæfilega og fylgja þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða aðstoðarfolk hans mun leiðbeina þér um hvernig á að sprauta.

### Undirbúningur

Þvo ið hendur vandlega áður en einhverjir af hlutunum eru meðhöndlaðir.

Takið fram það sem með þarf áður en byrjað er:

#### **Fylgir með í pakkningunni:**

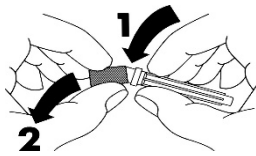
- áfyllt sprauta með Pegasys
- nál fyrir innspýtinguna

#### **Fylgir ekki með í pakkningunni:**

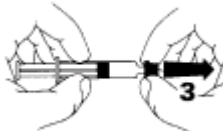
- bómullarhnoðri til hreinsunar
- lítið sárabindi eða sæfð grisja
- plástur
- ílát fyrir úrgangsefni

### Sprautan og nálin undirbúnað fyrir innspýtingu

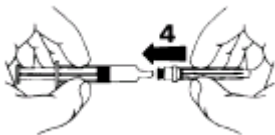
- Fjarlæg ið hlífðarhettuna aftan á nálinni (1-2).



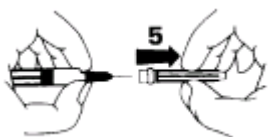
- Takið gúmmíhettuna af sprautunni (3). Snertið ekki oddinn á sprautunni.



- Festið nálina þéttingsfast á sprautuoddinn (4).



- Takið nálarhlífina af nálinni á sprautunni (5).

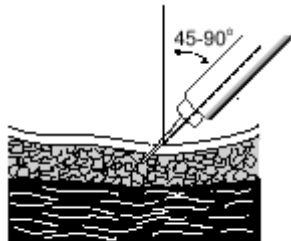


- Til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunni á að halda henni þannig að nálin snúi upp. Bankið laust á sprautuna til þess að loftbólurnar fari upp á við. Hreyfið stimpilinn hægt upp að réttum skammti, þar sem brún stimpilsins snertir sprautuna. Setjið nálarhlífina á sinn stað og komið sprautunni fyrir í láréttri stöðu þar til hún verður notuð.
- Leyfið lausninni að ná stofuhita fyrir innspýtingu eða velgið sprautuna milli lófanna.
- Skoða skal lausnina áður en hún er gefin: Hana á ekki að nota ef hún er aflituð eða ef agnir eru til staðar.

Skammturinn er nú reiðubúinn til innspýtingar.

### **Innspýting lausnarinnar**

- Veljið stungustað á kvið eða læri (ekki nafla eða mitti). Breytið um stungustað í hvert skipti.
- Þrífið og sótthreinsið húðina á stungustað með bómullarhnoðra til hreinsunar.
- Bíðið þess að svæðið þorni.
- Fjarlægið nálarhlífina.
- Klípið saman lausa húðfellinguna með annarri hendi. Haldið á sprautunni með hinn eins og um blýant væri að ræða.
- Stingið nálinni alla leið inn í húðfellinguna í 45° til 90° boga (6).



6

- Dælið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum varlega alla leið í botn, frá viðeigandi kvörðunarstriki.
- Kippið nálinni beint út úr húðinni.
- Þrýstið á stungustað með litlum umbúðum eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef með þarf.

Nuddið ekki stungustað. Ef blæðing verður á að nota plástur.

### **Förgun innspýtingaráhalda**

Sprautan, nálin og allt innspýtingarefni eru einnota og verður að fleygja því að lokinni innspýtingu. Losið ykkur við sprautuna og nálina á öruggan hátt í lokað ílát. Biðja skal lækinn, sjúkrahúsið eða lyfjafræðing um viðeigandi ílát.