

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie

Elke injectieflacon van 1 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a*.

De sterkte geeft de hoeveelheid van het interferon-alfa-2a-deel van het peginterferon-alfa-2a weer, zonder rekening te houden met de pegylering.

*Het actieve bestanddeel, peginterferon-alfa-2a, is een covalent conjugaat van het eiwit interferon-alfa-2a dat geproduceerd is door recombinant DNA-technologie in *Escherichia coli* met bis-[monomethoxypolyethyleenglycol].

De sterkte van dit geneesmiddel mag niet vergeleken worden met een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Hulpstof met bekend effect:

Benzylalcohol (10 mg/1 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van hepatitis B-envelop-antigeen (HBeAg)-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatische patiënten van 3 jaar en ouder

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van HBeAg-positieve CHB bij non-cirrotische kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met bewijs van virale replicatie en persistent verhoogd ALAT in het serum. Zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1 betreffende het besluit om een behandeling bij pediatische patiënten te initiëren.

Chronische hepatitis C

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij patiënten met gecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor activiteit per specifiek genotype van het hepatitis-C-virus (HCV) zie rubriek 4.2 en 5.1.

Pediatrische patiënten van 5 jaar en ouder

Pegasys in combinatie met ribavirine is geïndiceerd voor de behandeling van CHC bij kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder, die niet eerder behandeld zijn en die positief zijn voor serum HCV-RNA.

Wanneer besloten wordt de behandeling te starten tijdens de kindertijd, dan is het van belang er rekening mee te houden dat groeiremming geïnduceerd wordt door de combinatietherapie. Het is onduidelijk of deze groeiremming reversibel is. De beslissing om te behandelen moet op individuele basis genomen worden (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag uitsluitend worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis B of C.

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

Monotherapie voor hepatitis C moet alleen worden overwogen in het geval er een contra-indicatie is voor andere geneesmiddelen.

Dosering

Chronische hepatitis B – volwassen patiënten

De aanbevolen dosis en behandelduur voor Pegasys is, voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve CHB, 180 mcg eenmaal per week gedurende 48 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de voorspellende waarde van de behandelresultaten.

Chronische hepatitis C

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosis Pegasys bedraagt 180 mcg eenmaal per week gegeven in combinatie met orale ribavirine of als monotherapie.

De dosis ribavirine die gebruikt moet worden in combinatie met Pegasys wordt weergegeven in Tabel 1.

Ribavirine moet samen met voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling – combinatietherapie van Pegasys en ribavirine

De behandelduur van de combinatie met ribavirine bij CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten geïnficeerd met HCV-genotype 1 die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, ongeacht de “viral load” vóór de behandeling, moeten 48 weken behandeld worden.

Een behandelduur van 24 weken kan overwogen worden voor patiënten die geïnficeerd zijn met - genotype 1 met een lage “viral load” (LVL) bij aanvang (≤ 800.000 IE/ml) of

- genotype 4

die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24. Echter, een totale behandelduur van 24 weken kan geassocieerd zijn met een hoger risico op terugval dan een behandelduur van 48 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en additionele prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over de behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 1 en een hoge “viral load” (HVL) bij aanvang (> 800.000 IE/ml) die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat de beperkte beschikbare gegevens suggereren dat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 2 of 3 en die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, moeten ongeacht de “viral load” voorafgaand aan de behandeling gedurende 24 weken behandeld worden. Een behandeling van slechts 16 weken kan overwogen worden bij bepaalde patiënten die geïnfecteerd zijn met genotype 2 of 3 met LVL (≤ 800.000 IE/ml) bij aanvang en die HCV negatief zijn in behandelweek 4 en HCV negatief blijven tot week 16. In het algemeen kan een behandelduur van 16 weken geassocieerd worden met een verlaagde kans op een respons en wordt geassocieerd met een groter risico op terugval dan een behandelduur van 24 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en de aanwezigheid van additionele klinische of prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over afwijkingen van de standaard 24 weken behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 2 of 3 met bij aanvang HVL (> 800.000 IE/ml) die HCV negatief zijn in behandelweek 4, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons (zie Tabel 1).

De beschikbare gegevens zijn beperkt voor patiënten die met genotype 5 of 6 geïnfecteerd zijn. Daarom wordt combinatietherapie met 1000/1200 mg ribavirine gedurende 48 weken aanbevolen.

Tabel 1: Doseringsaanbevelingen voor combinatietherapie voor volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Pegasys dosis	Ribavirine dosis	Duur
Genotype 1 LVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 HVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 4 met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 of 4 zonder RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 2 of 3 zonder RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken
Genotype 2 of 3 LVL met RVR**	180 mcg	800 mg ^(a)	16 weken ^(a) of 24 weken
Genotype 2 of 3 HVL met RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken

*RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24;

**RVR = rapid viral response (HCV RNA negatief) in week 4

LVL = ≤ 800.000 IE/ml; HVL = > 800.000 IE/ml

^(a) Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag, gebaseerd op lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR waarden dan 800 mg/dag, wanneer de behandeling wordt verkort naar 16 weken.

Het uiteindelijk klinisch effect van een verkorte initiële behandeling van 16 weken in plaats van 24 weken is niet bekend, rekening houdend met de noodzaak om patiënten die niet reageren of terugvallen te herbehandelen.

De aanbevolen behandelduur voor monotherapie met Pegasys bedraagt 48 weken.

Eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosering voor Pegasys in combinatie met ribavirine is 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend. Bij patiënten van < 75 kg en \geq 75 kg moet, ongeacht het genotype, respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine per dag toegediend worden.

Patiënten die in week 12 aantoonbaar virus hebben, moeten stoppen met de behandeling. De aanbevolen totale behandelduur is 48 weken. Indien een behandeling wordt overwogen voor patiënten die geïnfecteerd zijn met virusgenotype 1 en die niet reageerden op voorafgaande behandeling met peginterferon en ribavirine, dan is de totale aanbevolen behandelduur 72 weken (zie rubriek 5.1).

Volwassen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie

De aanbevolen dosering voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, bedraagt 180 mcg eenmaal per week subcutaan gedurende 48 weken. Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 1 met een gewicht van < 75 kg en \geq 75 kg, moet een eenmaal daagse dosering van respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine worden gebruikt. Patiënten geïnfecteerd met een HCV-genotype anders dan genotype 1 moeten dagelijks 800 mg ribavirine gebruiken. Een behandelduur van minder dan 48 weken is niet voldoende onderzocht.

Duur van de behandeling wanneer Pegasys gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

De voorspelbaarheid van “respons” en “non-respons” bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine – niet eerder behandelde patiënten

Het is gebleken dat op basis van een vroege virologische respons in week 12, gedefinieerd als een 2 log “viral load” daling of als niet detecteerbare HCV RNA spiegels, de aanhoudende respons te voorspellen is (zie Tabel 2 en 13).

Tabel 2: Predictiewaarde van de virologische respons in week 12 bij de aanbevolen dosering van Pegasys combinatietherapie bij volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Negatief			Positief		
	geen respons in week 12	geen aanhoudende respons	predictie waarde	respons in week 12	aanhoudende respons	predictie waarde
Genotype 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotype 2 en 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

De negatieve predictiewaarde voor aanhoudende respons bij Pegasys monotherapie was 98%. Een vergelijkbare negatieve predictiewaarde is waargenomen bij patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met Pegasys monotherapie of in combinatie met ribavirine (respectievelijk 100% (130/130) of 98% (83/85)). Positieve predictiewaarden van 45% (50/110) en 70% (59/84) zijn waargenomen voor genotype 1- en genotype 2/3-patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met combinatietherapie.

De voorspelbaarheid van “respons” en “non-respons” bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine - eerder behandelde patiënten

Bij non-responder patiënten die gedurende 48 of 72 weken herbehandeld werden is aangetoond dat een virale onderdrukking in week 12 (niet aantoonbaar HCV RNA gedefinieerd als < 50 IE/ml) een

voorspellende waarde heeft voor aanhoudende virologische respons. De kansen om geen aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking niet werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 96% (363 van 380) en 96% (324 van 339). De kansen om een aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 35% (20/57) en 57% (57/100).

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten

Algemeen

Wanneer dosisaanpassing is vereist vanwege matige tot ernstige bijwerkingen (klinische en/of laboratorium) is een initiële dosisverlaging tot 135 mcg doorgaans voldoende bij volwassen patiënten. In sommige gevallen is een dosisverlaging tot 90 of 45 mcg noodzakelijk. Een dosisverhoging tot of naar de oorspronkelijke dosis kan overwogen worden als de bijwerkingen verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hematologisch (zie ook Tabel 3)

Bij volwassenen wordt een dosisverlaging aanbevolen als het absoluut neutrofielenaantal (ANC) 500 tot < 750 cellen/mm³ is. Bij patiënten met een ANC < 500 cellen/mm³ moet de behandeling worden onderbroken totdat de ANC-waarden zijn teruggekeerd tot > 1000 cellen/mm³. De behandeling moet aanvankelijk opnieuw worden ingesteld met 90 mcg Pegasys en het neutrofielenaantal moet worden gecontroleerd.

Als het trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm³ is, wordt een dosisverlaging tot 90 mcg aanbevolen. Als het trombocytenaantal daalt tot < 25.000 cellen/mm³ wordt stoppen van de behandeling aanbevolen.

Specifieke aanbevelingen voor volwassenen, voor de behandeling van anemie die urgente behandeling behoeft, zijn als volgt: ribavirine moet verlaagd worden tot 600 mg/dag (200 mg 's morgens en 400 mg 's avonds) als een van de volgende situaties van toepassing is:

(1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 10 g/dl en $\geq 8,5$ g/dl, of

(2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde met ≥ 2 g/dl gedurende een tijdsbestek van 4 weken op enig moment tijdens de behandeling.

Terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen.

Ribavirine moet worden gestaakt als een van de volgende situaties van toepassing is:

(1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 8,5 g/dl;

(2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening blijft de hemoglobinewaarde < 12 g/dl ondanks 4 weken op een verlaagde dosis.

Als de afwijking is verdwenen kan opnieuw begonnen worden met 600 mg ribavirine per dag en verder worden verhoogd tot 800 mg per dag naar goeddunken van de behandelend arts. Een terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen.

Tabel 3: Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten (voor verdere toelichting zie ook de tekst hierboven)

	Verlaag ribavirine tot 600 mg	Stop ribavirine	Verlaag Pegasys tot 135/90/45 mcg	Stop Pegasys	Stop de combinatie
ANC			500 tot < 750 cellen/mm ³	< 500 cellen/mm ³	
Aantal bloedplaatjes			25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³		< 25.000 cellen/mm ³
Hemoglobine - geen cardiovasculaire aandoening	< 10 g/dl, en ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobine - stabiele cardiovasculaire aandoening	daling ≥ 2 g/dl in elk tijdsbestek van 4 weken	< 12 g/dl ondanks 4 weken dosisverlaging			

In geval van ribavirine-intolerantie moet de behandeling met Pegasys in monotherapie worden voortgezet.

Leverfunctie

Bij patiënten met CHC komen fluctuaties in de afwijkingen bij leverfunctietesten vaak voor. Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons.

Bij 8 van 451 patiënten behandeld met combinatietherapie, werden in CHC klinische studies met volwassen patiënten incidentele toenames in ALAT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ (*upper limit of normal*) of $\geq 2 \times$ baseline bij patiënten met een ALAT $\geq 10 \times \text{ULN}$) waargenomen die verdwenen zonder dosisaanpassing. Als de ALAT-toename progressief of blijvend is, moet de dosis aanvankelijk tot 135 mcg worden verlaagd. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toenames in ALAT-waarden progressief zijn of gepaard gaan met verhoogd bilirubine of aanwijzingen voor leverdecompensatie, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met CHB zijn voorbijgaande verhogingen van de ALAT-spiegels die soms $10 \times \text{ULN}$ overschrijden, niet ongebruikelijk. Dit kan wijzen op immuunklaring. De behandeling mag in het algemeen niet gestart worden indien ALAT $> 10 \times \text{ULN}$ is. Het moet overwogen worden om de behandeling voort te zetten met frequentere controles van de leverfunctie tijdens de perioden met verhoogde ALAT-spiegels. Indien de Pegasys-dosering verlaagd wordt of de behandeling onderbroken wordt, kan de behandeling weer hervat worden wanneer de verhoging van de ALAT-spiegels afneemt (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassingen van de aanbevolen dosis van 180 mcg eenmaal per week zijn niet nodig wanneer een behandeling met Pegasys wordt ingesteld bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassen patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Een verlaagde dosis van 135 mcg eenmaal per week wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (zie rubriek 5.2). Ongeacht de aanvangsdosis of de mate van de verminderde nierfunctie, moeten de patiënten gecontroleerd worden en gepaste dosisverlagingen van Pegasys moeten worden toegepast tijdens de behandelingsperiode in geval van bijwerkingen.

Verminderde leverfunctie

Het is aangetoond dat Pegasys effectief en veilig is bij patiënten met een gecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh A). Pegasys is niet geëvalueerd bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh B of C of bloedende varices in de oesofagus) (zie rubriek 4.3).

De Child-Pugh classificatie verdeelt patiënten in de groepen A, B en C of “licht”, “matig” en “ernstig” wat respectievelijk overeenkomt met de scores 5-6, 7-9 en 10-15.

Gewijzigde beoordeling

Beoordeling	Mate van afwijking	Score
Encefalopathie	Geen	1
	Graad 1-2,	2
	Graad 3-4*	3
Ascites	Afwezig	1
	Licht	2
	Matig	3
S-Bilirubine (mg/dl)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
SI-eenheid (µmol/l)	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
S-Albumine (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

*Beoordeling volgens Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrische patiënten

Pegasys is gecontra-indiceerd voor gebruik bij neonaten en jonge kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Patiënten die met de behandeling beginnen vóór hun 18^e verjaardag moeten de pediatrische dosering voortzetten tot het einde van de behandeling.

De dosering van Pegasys bij pediatrische patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA). Het wordt aanbevolen om de Mosteller-vergelijking te gebruiken om de BSA te berekenen:

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

De aanbevolen duur van de behandeling is bij patiënten met CHB 48 weken.

Voordat er gestart wordt met de behandeling van CHB moet persistent verhoogd ALAT in het serum gedocumenteerd worden. Het responspercentage was lager bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie rubriek 5.1).

De duur van de behandeling met Pegasys in combinatie met ribavirine bij pediatrische patiënten met CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten die met viraal genotype 2 of 3 geïnfecteerd zijn, moeten 24 weken behandeld worden, terwijl patiënten geïnfecteerd met een ander genotype 48 weken behandeld moeten worden. Patiënten die nog steeds detecteerbare HCV-RNA-spiegels hebben ondanks een initiële behandeling van 24 weken, moeten de behandeling staken, aangezien het

onwaarschijnlijk is dat zij een aanhoudende virologische reactie op zullen bouwen als zij de behandeling voortzetten.

Bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar met CHB en een BSA groter dan 0,54 m² en bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC en een BSA groter dan 0,71 m² wordt de aanbevolen dosering voor Pegasys weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Aanbevolen dosering Pegasys bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis B en chronische hepatitis C

Lichaamsoppervlak (BSA) bereik (m ²)		Wekelijkse dosis (mcg)
CHC	CHB	
0,71 – 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
> 1,51		180

Bij pediatrie patiënten kunnen, op basis van toxiciteiten, dosisaanpassingen in 3 stappen plaatsvinden voordat onderbreking of staken van de behandeling overwogen wordt (zie Tabel 5).

Tabel 5: Aanbevolen dosisaanpassing van Pegasys bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Startdosering (mcg)	Eerste dosisverlaging (mcg)	Tweede dosisverlaging (mcg)	Derde dosisverlaging (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Aanbevelingen voor dosisaanpassingen van Pegasys voor toxiciteiten in de CHB en CHC pediatrie populatie zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen van Pegasys voor toxiciteiten bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Toxiciteit	Dosisaanpassing van Pegasys
Neutropenie	500 tot < 750 cellen/mm ³ : onmiddellijk een 1 ^{ste} dosisverlaging. 250 tot < 500 cellen/mm ³ : onderbreek de dosering tot ≥ 1000 cellen/mm ³ , hervat vervolgens de behandeling met een 2 ^e dosisverlaging en controleer dit. < 250 cellen/mm ³ (of febriële neutropenie): staak de behandeling.
Trombocytopenie	Trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³ : 2 ^e dosisverlaging. Trombocytenaantal < 25.000 cellen/mm ³ : staak de behandeling.
Verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT)	Voor aanhoudende of toenemende verhoging ≥ 5 maar < 10 x ULN, verlaag de dosis met een 1 ^{ste} dosisverlaging en controleer wekelijks het ALAT-niveau om er zeker van te zijn dat het stabiel blijft of afneemt. Bij aanhoudende ALAT-waarden ≥ 10 x ULN, staak de behandeling.

Dosisaanpassingen bij pediatrie patiënten – combinatietherapie met Pegasys en ribavirine

Bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC is de aanbevolen dosis ribavirine gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, met een streefdosis van 15 mg/kg/dag, verdeeld over 2 dagelijkse doseringen. Bij kinderen en adolescenten van 23 kg of meer is een doseringsschema van 200 mg ribavirine tabletten weergegeven in Tabel 7. Patiënten en zorgverleners mogen de 200 mg tabletten niet breken.

Tabel 7: Aanbevolen dosering ribavirine bij pediatrie patiënten van 5 tot 17 jaar met chronische hepatitis C

Lichaamsgewicht in kg	Dagelijkse dosis ribavirine (ongeveer 15 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
23 – 33	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
34 – 46	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
47 – 59	800 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
60 – 74	1000 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends 3 x 200 mg tablet 's avonds
≥ 75	1200 mg/dag	3 x 200 mg tablet 's ochtends 3 x 200 mg tablet 's avonds

Het is van belang om op te merken dat ribavirine nooit als monotherapie gegeven kan worden. Bij het controleren van alle andere toxiciteiten moeten de aanbevelingen die voor volwassenen gelden opgevolgd worden, tenzij anders aangegeven.

Bij pediatrie patiënten worden toxiciteiten geassocieerd met de ribavirine-behandeling, zoals tijdens de behandeling optredende anemie, gecontroleerd door de volledige dosis te verlagen. De dosisverlagende stappen zijn weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: Aanbevolen dosisaanpassing van ribavirine bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis C

Volledige dosis (ongeveer 15 mg/kg/dag)	Dosisaanpassing per stap (ongeveer 7,5 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds

Er is beperkte ervaring met Pegasys bij de behandeling van pediatrie patiënten met CHC in de leeftijd van 3 tot 5 jaar, of diegenen waarbij eerder een adequate behandeling achterwege bleef. Er zijn geen gegevens over pediatrie patiënten met een co-infectie met HCV/HIV of met een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Pegasys wordt subcutaan toegediend in de buik of dij. Uit onderzoek is gebleken dat de blootstelling aan Pegasys verlaagd was na toediening van Pegasys in de arm (zie rubriek 5.2).

Pegasys is ontworpen voor toediening door de patiënt of zorgverlener. Elke flacon moet door één persoon gebruikt worden en is bestemd voor eenmalig gebruik.

Gepaste training wordt aanbevolen voor personen die geen zorgverlener zijn en dit geneesmiddel toedienen. De "Instructie voor de gebruiker" bijgevoegd in de verpakking moet nauwkeurig gevolgd worden door de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa-interferonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Auto-immuun hepatitis
- Ernstige leverdisfunctie of gedecompenseerde levercirrose
- Een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is, in de voorgaande zes maanden (zie rubriek 4.4)
- HIV-HCV-patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6 , behalve als deze volledig toegeschreven kan worden aan indirecte hyperbilirubinemie veroorzaakt door geneesmiddelen zoals atazanavir en indinavir
- Combinatie met telbivudine (zie rubriek 4.5)
- Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4 voor benzylalcohol)
- De aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische aandoening bij pediatrie patiënten, met name ernstige depressie, suïcidale gedachten of zelfmoordpoging

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische aandoeningen en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcidale gedachten en pogingen tot suïcide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Deze effecten zijn zelfs na het staken van de behandeling waargenomen, voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Andere effecten op het centraal zenuwstelsel waaronder agressief gedrag (soms tegen anderen gericht, zoals neiging tot moord), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van mentale staat zijn waargenomen met alfa-interferonen. Alle patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van psychiatrische aandoeningen. Indien symptomen van psychiatrische aandoeningen optreden moet de voorschrijvende arts denken aan de potentiële ernst van deze bijwerkingen en moet de noodzaak van een adequate therapeutische behandeling overwogen worden. Wanneer de symptomen aanhouden of verergeren, of wanneer suïcidale gedachten zijn waargenomen, wordt staken van de behandeling met Pegasys aanbevolen en moet de patiënt gecontroleerd worden, met psychiatrische interventie indien nodig.

Patiënten met bestaande, of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:
Wanneer behandeling met Pegasys noodzakelijk geacht wordt bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, dan moet de behandeling slechts begonnen worden nadat geschikte individuele diagnostische en therapeutische behandeling van de psychiatrische aandoening verzekerd is.
Het gebruik van Pegasys bij kinderen en adolescenten met een bestaande of eerdere ernstige psychiatrische aandoening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten die middelen gebruiken/misbruiken:

HCV-geïnfecteerde patiënten met een gelijktijdig optredende stoornis in het gebruik van middelen (alcohol, cannabis, etc.) hebben een verhoogd risico om psychiatrische stoornissen te ontwikkelen of een verergering van bestaande psychiatrische stoornissen te krijgen bij behandeling met interferon-alfa. Als behandeling met interferon-alfa nodig wordt geacht bij deze patiënten, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op andere verslavingen nauwgezet beoordeeld en adequaat gemanaged worden voordat begonnen wordt met behandeling. Indien nodig moet een interdisciplinaire aanpak, waarbij een psychiatrisch zorgverlener of verslavingsspecialist betrokken is, overwogen worden om de patiënt te evalueren, behandelen en te volgen. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden tijdens behandeling en zelfs na het stoppen van de behandeling. Vroege interventie bij heroptreden of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en middelengebruik is aanbevolen.

Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten):

Gedurende de behandeling met Pegasys +/- ribavirine tot 48 weken van patiënten van 3 tot 17 jaar kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Het te verwachten voordeel van de behandeling moet zorgvuldig op individuele basis afgewogen worden tegen de veiligheidsresultaten die gevonden zijn voor kinderen en adolescenten in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8 en 5.1). Het is van belang om in overweging te nemen dat de behandeling met Pegasys +/- ribavirine een groeiremming induceerde gedurende de behandeling, waarvan onduidelijk is of deze reversibel is.

Het risico op groeiremming moet afgewogen worden tegen de ziektekenmerken van het kind, zoals bewijs van ziekteprogressie (zichtbare fibrose), comorbiditeiten die de ziekte mogelijk negatief beïnvloeden (zoals een HIV-co-infectie), als ook prognostische factoren voor een respons (bij HBV-infectie vooral HBV-genotype en ALAT-waarden; bij HCV-infectie vooral HCV-genotype en HCV-RNA-waarden) (zie rubriek 5.1).

Waar mogelijk moet het kind na de puberale groeisput behandeld worden, om het risico op een groeiremming te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op seksuele rijping.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Laboratoriumtesten voor en tijdens de behandeling

Voorafgaand aan de Pegasys-behandeling worden bij alle patiënten standaard hematologische en biochemische laboratoriumtesten aanbevolen.

De volgende criteria kunnen als baseline voor het begin van de behandeling worden beschouwd:

- Trombocytenaantal ≥ 90.000 cellen/mm³
- ANC ≥ 1500 cellen/mm³
- Doeltreffende controle van de schildklierfunctie (TSH en T4).

Na 2 en na 4 weken moeten hematologische testen worden herhaald en na 4 weken moeten biochemische testen worden uitgevoerd. Verdere testen moeten periodiek tijdens de behandeling worden uitgevoerd (inclusief controle op glucose).

In klinische studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het totaal aantal witte bloedcellen (WBC) en ANC, doorgaans beginnend binnen de eerste 2 weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). Een voortschrijdende daling na 8 weken behandeling kwam niet vaak voor. De daling van het ANC was reversibel na verlaging van de dosis of na afbreken van de behandeling (zie rubriek 4.2). Het ANC bereikte bij de meerderheid van de patiënten in 8 weken normale waarden en keerde bij alle patiënten na ongeveer 16 weken terug naar de aanvangswaarde.

Pegasys-behandeling is in verband gebracht met een daling van het aantal trombocyten dat tijdens de observatieperiode na de behandeling terugkeerde tot het niveau van voor de behandeling (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan een wijziging van de dosis nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Anemie (hemoglobine < 10 g/dl) werd in klinische studies waargenomen bij tot 15% van de CHC-patiënten tijdens de gecombineerde behandeling van Pegasys en ribavirine. De frequentie hangt af van de behandelduur en de dosis ribavirine (zie rubriek 4.8). Bij de vrouwelijke populatie is het risico van de ontwikkeling van anemie hoger.

Men moet voorzichtig zijn wanneer Pegasys in combinatie met myelosuppressieve middelen wordt toegediend.

Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en ribavirine met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was reversibel binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale behandeling en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van de behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij CHC-patiënten waarbij eerdere behandeling ontoereikend was, is nog niet voldoende onderzocht bij patiënten waarbij eerdere behandeling door hematologische bijwerkingen werd onderbroken. Artsen die de behandeling bij deze patiënten overwegen, moeten de risico's nauwkeurig afwegen tegen de voordelen van herbehandeling.

Endocriene stelsel

Bij het gebruik van alfa-interferonen, waaronder Pegasys, zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van reeds bestaande schildklieraandoeningen gemeld. Voor aanvang van de Pegasys-behandeling moet een TSH- en T4-bepaling gedaan worden. Pegasys-behandeling kan ingesteld of voortgezet worden als de TSH-waarden door farmaceutische middelen binnen de normaalwaarden kunnen worden gehouden. Tijdens de behandeling moeten de TSH-waarden bepaald worden als zich bij een patiënt symptomen ontwikkelen die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie (zie rubriek 4.8). Hypoglykemie, hyperglykemie en diabetes mellitus zijn waargenomen na behandeling met Pegasys (zie rubriek 4.8). Patiënten met deze aandoeningen die niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie mogen niet met Pegasys monotherapie of Pegasys/ribavirine combinatietherapie beginnen. Patiënten die deze aandoeningen ontwikkelen tijdens de behandeling en waarbij de aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie moeten stoppen met de behandeling met Pegasys of Pegasys/ribavirine.

Cardiovasculair stelsel

Hypertensie, supraventriculaire aritmieën, decompensatio cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferonbehandelingen, waaronder Pegasys. Het wordt aanbevolen dat bij patiënten met reeds bestaande cardiale afwijkingen voorafgaand aan de behandeling met Pegasys een electrocardiogram wordt gemaakt. Bij elke verslechtering van de cardiovasculaire status moet de behandeling onderbroken of gestaakt worden. Anemie kan bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening een dosisverlaging of stoppen van ribavirine noodzakelijk maken (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, moet Pegasys gestaakt worden. Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toename in ALAT-spiegels progressief en klinisch significant is of gepaard gaat met verhoogd direct bilirubine, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2 en 4.8).

In tegenstelling tot bij CHC zijn bij CHB exacerbaties van de ziekte tijdens de behandeling niet ongebruikelijk en deze worden gekenmerkt door tijdelijke en mogelijk significante verhogingen van serum ALAT. In klinische studies met Pegasys bij HBV gingen sterke aminotransferaseverhogingen samen met milde veranderingen in andere waarden van de leverfunctie en zonder bewijs van leverdecompensatie. Bij ongeveer de helft van het aantal verhogingen dat 10 x ULN overschrijdt, werd de Pegasys-dosering verlaagd of de behandeling onderbroken totdat de aminotransferaseverhogingen afnamen, terwijl bij de overige gevallen de behandeling onveranderd voortgezet werd. Frequentere controle van de leverfunctie werd aanbevolen in alle gevallen.

Overgevoeligheid

Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie) zijn zelden waargenomen tijdens alfa-interferonbehandeling. Als dit gebeurt, moet de behandeling gestaakt worden en moet onmiddellijk de vereiste medische behandeling ingesteld worden. Onderbreking van de behandeling is niet nodig bij voorbijgaande huiduitslag.

Auto-immuunziekte

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens de behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met een predispositie voor het krijgen van auto-immuunziekten, kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met klachten of symptomen die overeenkomen met die van auto-immuunziekten moeten zorgvuldig geëvalueerd worden en de baat-risico balans van een voortgezette behandeling moet opnieuw beoordeeld worden (zie ook *Endocriene stelsel* in rubriek 4.4 en 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met CHC die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale behandeling worden gestopt en corticosteroidenbehandeling worden besproken (zie rubriek 4.8).

Koorts/infecties

Hoewel koorts gepaard kan gaan met het griepachtige syndroom dat vaak gemeld wordt tijdens interferonbehandeling, moeten andere oorzaken van persisterende koorts, voornamelijk ernstige infecties (bacterieel, viraal, mycotisch), worden uitgesloten, vooral bij patiënten met neutropenie. Ernstige infecties (bacterieel, viraal, mycotisch) en sepsis zijn gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen, waaronder Pegasys. Er moet onmiddellijk worden gestart met geschikte anti-infectieve behandeling en staken van de behandeling moet overwogen worden.

Veranderingen betreffende het oog

Retinopathie waaronder bloedingen van de retina, "cotton wool spots", papiloedeem, opticusneuropathie en obstructie van de arterie of vene van de retina die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, zijn in zeldzame gevallen gemeld bij Pegasys. Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een oogonderzoek ondergaan. Elke patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet direct een volledig oogonderzoek ondergaan. Volwassen en pediatrische patiënten met een reeds bestaande oogaandoening (bijv. diabetische of hypertensieve retinopathie) moeten tijdens de behandeling met Pegasys regelmatig oftalmologisch onderzocht worden. De behandeling met Pegasys moet gestaakt worden bij patiënten bij wie nieuwe oftalmologische aandoeningen ontstaan of bij wie deze aandoeningen verergeren.

Pulmonale veranderingen

Pulmonale symptomen waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumonitis zijn gemeld tijdens de behandeling met Pegasys. In geval van persisterende of onverklaarbare pulmonale infiltraten of een verminderde longfunctie moet de behandeling gestaakt worden.

Huidaandoening

Het gebruik van alfa-interferonen is in verband gebracht met exacerbatie of provocatie van psoriasis en sarcoïdose. Pegasys moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met psoriasis en in gevallen van nieuwe of verergering van psoriasislaesies moet staken van de behandeling overwogen worden.

Transplantatie

De veiligheid en de effectiviteit van een behandeling met Pegasys en ribavirine bij patiënten met een levertransplantatie of andere transplantaties zijn niet vastgesteld. Lever- en niertransplantaatafstotingen zijn gemeld met Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine.

HIV-HCV-co-infectie

Raadpleeg de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden met de HCV-behandeling om geïnformeerd te worden over toxiciteit, voor mogelijkheden om deze in de hand te houden en de mogelijkheid tot overlappende toxiciteit met Pegasys met of zonder ribavirine, specifiek voor ieder product. In studie NR15961 was de incidentie van pancreatitis en/of lactaatacidose 3% (12/398) voor patiënten die gelijktijdig behandeld werden met stavudine en interferonbehandeling, met of zonder ribavirine.

Bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met HIV en die behandeld worden met “Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART), kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van lactatacidose. Daarom is voorzichtigheid geboden als Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan een HAART behandeling (zie SmPC van ribavirine).

Bij patiënten met een co-infectie en met gevorderde cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van leverdecompensatie en mogelijk overlijden als ze behandeld worden met ribavirine in combinatie met interferonen, waaronder Pegasys. Uitgangsvaariabelen bij cirrosepatiënten met co-infectie die geassocieerd kunnen zijn met leverdecompensatie omvatten: verhoogd serum bilirubine, verlaagd hemoglobine, verhoogd alkalische fosfatase of verlaagd aantal trombocyten en behandeling met didanosine (ddI).

Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling moeten patiënten met co-infectie nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van leverdecompensatie (waaronder ascites, encefalopathie, varicesbloeding, verminderde synthesefunctie van de lever: bijv. Child-Pugh score van 7 of hoger). De Child-Pugh score kan beïnvloed worden door factoren gerelateerd aan de behandeling (bijv. indirecte hyperbilirubinemie, verlaagd albumine) en is niet noodzakelijkerwijs toe te schrijven aan leverdecompensatie. Behandeling met Pegasys moet onmiddellijk worden gestaakt bij patiënten met leverdecompensatie.

Voor patiënten met een HIV-HCV-co-infectie zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CD4-waarden van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-waarden.

Dentale en periodontale aandoeningen

Dentale en periodontale aandoeningen, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. Tevens kan een droge mond een ongunstige invloed hebben op het gebit en de slijmvliezen van de mond bij langetermijnbehandeling met de combinatie Pegasys en ribavirine. Patiënten moeten hun gebit tweemaal per dag grondig poetsen en hun gebit regelmatig laten controleren. Tevens kunnen enkele patiënten last krijgen van braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze geadviseerd worden hun mond na het braken grondig te spoelen.

Gebruik van peginterferon als langdurige onderhoudsmonotherapie (niet-goedgekeurd gebruik)

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie in de Verenigde Staten (HALT-C) van HCV non-responder patiënten met verschillende gradaties van fibrose, werd 3,5 jaar behandeling met 90 mcg/week Pegasys monotherapie bestudeerd. In deze studie werd geen significante afname gezien van de mate van fibroprogressie of hieraan gerelateerde klinische voorvallen.

Hulpstoffen

Pegasys bevat benzylalcohol. Mag niet aan te vroeg geboren baby's en neonaten gegeven worden. Kan toxische reacties en anafylactische reacties bij baby's en kinderen tot 3 jaar veroorzaken.

Pegasys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Toediening van 180 mcg Pegasys eenmaal per week gedurende 4 weken bij gezonde mannelijke personen toonde geen enkel effect op de farmacokinetische profielen van mefenytoïne, dapson, debrisoquine en tolbutamide, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat Pegasys geen effect heeft op de metabole activiteit *in vivo* van cytochroom P450 3A4, 2C9, 2C19 en 2D6 iso-enzymen.

In dezelfde studie werd een 25% toename van de AUC van theofylline (marker van cytochroom P450 1A2 activiteit) waargenomen, hetgeen aantoont dat Pegasys cytochroom P450 1A2-activiteit remt. Bij patiënten die theofylline en Pegasys tegelijkertijd gebruiken, moeten de serumconcentraties van theofylline gecontroleerd worden en moet de dosis van theofylline dienovereenkomstig worden aangepast. De interactie tussen theofylline en Pegasys is waarschijnlijk maximaal na meer dan 4 weken Pegasys-behandeling.

Patiënten met HCV-mono-infectie en patiënten met HBV-mono-infectie

Tijdens een farmacokinetisch onderzoek onder 24 patiënten met HCV die gelijktijdig een onderhoudsbehandeling met methadon (mediane dosering van 95 mg, variërend van 30 mg tot 150 mg) ontvingen, werd behandeling met Pegasys 180 mcg subcutaan eenmaal per week gedurende 4 weken geassocieerd met gemiddelde methadonspiegels die 10% tot 15% hoger waren ten opzichte van baseline. De klinische significantie van deze bevinding is onbekend, patiënten moeten echter gecontroleerd worden op symptomen van methadonvergiftiging. Met name bij patiënten die een hoge dosis methadon krijgen, moet rekening worden gehouden met het risico op QTc-verlenging.

Ribavirine kan interfereren met het azathioprinemetabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van peginterferon-alfa-2a en ribavirine met azathioprine moet worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van ribavirine met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen moet worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Resultaten uit farmacokinetische substudies van cruciale fase III-studies toonden geen farmacokinetische interactie aan van lamivudine op Pegasys bij HBV-patiënten of tussen Pegasys en ribavirine bij HCV-patiënten.

In een klinische studie is de combinatie van telbivudine 600 mg per dag met gepegyleerd interferon-alfa-2a 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend bij de behandeling van HBV onderzocht. Deze studie geeft aan dat de combinatie geassocieerd wordt met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze gebeurtenissen is niet bekend, waardoor de combinatiebehandeling met telbivudine en andere interferonen (gepegyleerd of standaard) ook een hoger risico met zich mee kan brengen. Bovendien is het voordeel van de combinatie van telbivudine met interferon-alfa (gepegyleerd of standaard) momenteel niet vastgesteld. Daarom is de combinatie van Pegasys met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Er is geen duidelijk bewijs van geneesmiddeleninteractie waargenomen bij 47 patiënten met HIV-HCV-co-infectie die een 12 weken durende farmacokinetische substudie naar de effecten van ribavirine op de intracellulaire fosforylering van enkele nucleoside reverse transcriptase remmers (lamivudine en zidovudine of stavudine) afrondden. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit, waren de betrouwbaarheidsintervallen zeer breed. Plasma blootstelling aan ribavirine bleek niet beïnvloed te zijn door gelijktijdige toediening van nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's).

Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Blootstelling aan didanosine of zijn actieve metaboliet (dideoxyadenosine 5'-trifosfaat) is *in-vitro* verhoogd wanneer didanosine gelijktijdig met ribavirine toegediend wordt. Meldingen van fataal leverfalen, perifere neuropathie, pancreatitis en symptomatische hyperlactemie/lactatacidose zijn gedaan bij gebruik van ribavirine.

Exacerbatie van anemie door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine onderdeel was van het gebruikte HIV behandelregime. Het exacte mechanisme moet echter nog opgehelderd worden. Het gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Het moet worden overwogen om zidovudine te vervangen in een antiretroviraal combinatiebehandelregime als dit reeds is ingesteld. Dit zou voornamelijk belangrijk zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van peginterferon-alfa-2a bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met interferon-alfa-2a is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) en het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of peginterferon-alfa-2a/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding voorafgaand aan de behandeling worden gestopt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van peginterferon-alfa-2a op de vruchtbaarheid van vrouwen. Een verlenging van de menstruele cyclus is waargenomen met peginterferon-alfa-2a bij vrouwelijke apen (zie rubriek 5.3).

Het gebruik samen met ribavirine

Bij alle diersoorten die blootgesteld werden aan ribavirine, werden aanzienlijke teratogene en/of embryocide effecten aangetoond. De behandeling met ribavirine is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Er moet de uiterste zorg besteed worden aan het voorkomen van zwangerschap bij vrouwelijke patiënten of bij de partners van mannelijke patiënten die Pegasys gebruiken in combinatie met ribavirine. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling. Lees ook de SmPC van ribavirine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pegasys heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten, bij wie zich duizeligheid, verwardheid, slaperigheid of vermoeidheid ontwikkelen, moeten erop gewezen worden het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Chronische hepatitis B bij volwassen patiënten

In klinische studies met 48 weken behandeling en 24 weken follow-up was het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de gemelde bijwerkingen opmerkelijk lager bij CHB-patiënten die behandeld werden met Pegasys-monotherapie in vergelijking tot CHC-patiënten die behandeld

werden met Pegasys-monotherapie (zie Tabel 9). Bijwerkingen kwamen voor bij 88% van de met Pegasys behandelde patiënten, in vergelijking met 53% van de patiënten uit de lamivudinevergelijkingsgroep, terwijl 6% van de met Pegasys behandelde en 4% van de met lamivudine behandelde patiënten ernstige bijwerkingen kregen tijdens de studies. Bijwerkingen of afwijkingen in de laboratoriumwaarden resulteerden bij 5% van de patiënten in beëindiging van de Pegasys-behandeling, terwijl minder dan 1% van de patiënten de lamivudinebehandeling beëindigde vanwege deze redenen. Het percentage patiënten met cirrose dat de behandeling beëindigde, was vergelijkbaar met dat voor de gehele populatie in elke behandelgroep.

Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

De frequentie en de ernst van de meest voorkomende bijwerkingen bij Pegasys komen overeen met die welke gemeld zijn met interferon-alfa-2a (zie Tabel 9). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij Pegasys 180 mcg waren meestal licht tot matig ernstig en ze waren behandelbaar zonder dat aanpassing van de dosis of stoppen van de behandeling noodzakelijk was.

Chronische hepatitis C in eerdere non-responder patiënten

In het algemeen was het veiligheidsprofiel van Pegasys in combinatie met ribavirine bij eerdere non-responder patiënten gelijk aan dat bij niet eerder behandelde patiënten. In een klinische studie werden patiënten die niet gereageerd hadden op gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine behandeling, behandeld gedurende 48 of 72 weken. De frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de studie in verband met bijwerkingen of abnormale laboratoriumwaarden door de Pegasys-behandeling en ribavirine-behandeling was respectievelijk 6% en 7% in de 48 weken arm en respectievelijk 12% en 13% in de 72 weken arm. Evenzo was bij patiënten met cirrose of transitie naar cirrose, de frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de Pegasys-behandeling en ribavirine-behandeling hoger in de 72 weken behandelarm (13% en 15%) dan in de 48 weken arm (6% en 6%). Patiënten die zich terugtrokken uit voorafgaande behandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine vanwege hematologische toxiciteit werden uitgesloten van deelname aan deze studie.

In een andere klinische studie werden non-responder patiënten, met gevorderde fibrose of cirrose (Ishak-score van 3 tot 6) en een trombocytenaantal bij aanvang zo laag als 50.000 cellen/mm³, behandeld gedurende 48 weken. Abnormale hematologische laboratoriumwaarden die werden gezien tijdens de eerste 20 weken van de studie waren anemie (26% van de patiënten ervoer een hemoglobinewaarde van < 10 g/dl), neutropenie (30% ervoer een ANC < 750 cellen/mm³) en trombocytopenie (13% ervoer een trombocytenaantal van < 50.000 cellen/mm³) (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C- en HIV-co-infectie

Bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie waren de klinische bijwerkingsprofielen gemeld voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan de profielen waargenomen bij patiënten met HCV-mono-infectie. Bij HIV-HCV-patiënten die Pegasys en ribavirine als combinatietherapie gebruikten zijn nog andere bijwerkingen gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 2\%$ van de patiënten: hyperlactacidemie/lactaatacidose, influenza, pneumonie, affectlabiliteit, apathie, tinnitus, faryngolaryngeale pijn, cheilitis, verworven lipodystrofie en chromaturie. Behandeling met Pegasys was geassocieerd met een verlaging van het absolute aantal CD4+ cellen binnen de eerste 4 weken zonder een reductie van het percentage CD4+ cellen. De afname van het aantal CD4+ cellen was reversibel na verlaging van de dosis of staken van de behandeling. Het gebruik van Pegasys had geen waarneembare negatieve invloed op de controle van de HIV viremie gedurende de behandeling of follow-up. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de veiligheid voor patiënten met een co-infectie en < 200 CD4+ cellen/ μ l.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 9 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens Pegasys monotherapie bij volwassen patiënten met CHB of CHC en met Pegasys in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC. Bijwerkingen gemeld in klinische studies worden als volgt in frequentie gecategoriseerd: zeer

vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Voor spontane meldingen van bijwerkingen afkomstig van post-marketing ervaring, is de frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden weergegeven in afnemende mate van ernst binnen elke frequentie-categorie.

Tabel 9: Bijwerkingen gemeld tijdens Pegasys monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC in klinische studies en na het in de handel brengen

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, orale candidiasis, herpes simplex, schimmel-, virale en bacteriële infecties	Pneumonie, huidinfectie	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasmata, benigne en maligne			Hepatisch neoplasma			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocyto- penie, anemie, lymfadenopath ie		Pancytopenie	Aplastische anemie	Pure red cell aplasia
Immuunsysteem- aandoeningen			Sarcoïdose, ontsteking van de schildklier	Anafylaxie, systemische lupus erythematosus , reumatoïde arthritis	Idiopathische of trombotische trombocytope nische purpura	Afstoting lever- en nier- transplantaat, ziekte van Vogt- Koyanagi- Harada
Endocriene aandoeningen		Hypo- thyreoïdie, hyper- thyreoïdie	Diabetes	Diabetische ketoacidose		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie		Dehydratie			
Psychische stoornissen	Depressie*, angst, slapeloos- heid*	Agressie, stemmings- verandering, emotionele stoornissen, nervositeit, verminderd libido	Suïcideneigin g, hallucinaties	Suïcide, psychotische stoornis		Manie, bipolaire stoornissen, moordneiging
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid *, verminderde concentratie	Syncope, migraine, verminderd geheugen, zwakte, hypo- esthesie, hyperesthesie, paresthesie, tremor, smaakstoornis, nachtmerries, slaperigheid	Perifere neuropathie	Coma, convulsies, aangezichts- verlamming		Cerebrale ischemie

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Oogaandoeningen		Troebel zien, pijn in het oog, oogontsteking, xeroftalmie	Retinale bloeding	Optische neuropathie, papiloedeem, retinale vasculaire aandoening, retinopathie, corneaal ulcer	Verlies van het gezichtsvermo- gen	Sereuze netvlies- loslating
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen		Vertigo, oorpijn	Gehoorverlie- s			
Hartaandoeningen		Tachycardie, perifeer oedeem, palpitaties		Myocard infarct, congestief hartfalen, cardiomyopat hie, angina, aritmie, boezem fibrilleren, pericarditis, supraventricul aire tachycardie		
Bloedvat- aandoeningen		Opvliegers	Hypertensie	Cerebrale hemorragie, vasculitis		Perifere ischemie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspnoe, hoest	Inspannings- dyspnoe, epistaxis, nasofaryngitis, sinus congestie, nasale congestie, rhinitis, keelpijn	Piepende ademhaling	Interstitiële pneumonitis, inclusief fataal verloop, pulmonale embolie		Pulmonale arteriële hypertensie [§]
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree*, misselijkheid*, buikpijn*	Braken, dyspepsie, dysfagie, mondulceratie, bloedend tandvlees, tongontsteking, stomatitis, flatulentie, droge mond	Gastro- intestinale bloeding	Maagzweer, pancreatitis		Ischemische colitis, tongpigmentat ie
Lever- en galaandoeningen			Leverdis- functie	Leverfalen, cholangitis, lever- vervetting		

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia, dermatitis, pruritus, droge huid	Psoriasis, urticaria, eczeem, uitslag, toegenomen zweeten, huidaandoenin- g, lichtover- gevoeligheids- reactie, nachtelijk zweeten			Stevens- johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio- oedeem, multiform erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie, artralgie	Rugpijn, artritis, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, pijn in de skeletspieren, spierkrampen		Myositis		Rabdo- myolyse
Nier- en urine- aandoeningen				Nierinsufficië- ntie		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Impotentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Pyrexie, rillingen*, pijn*, asthenie, vermoeid- heid, reactie op de injectie- plaats*, irriteerbaar- heid*	Pijn op de borst, influenza achtige aandoening, malaise, lethargie, opvliegers, dorst				
Onderzoeken		Gewichtsafna- me				
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties				Overdosering		

* Deze bijwerkingen werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld bij patiënten met CHB die zijn behandeld met Pegasys monotherapie

§ Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, HIV-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Laboratoriumwaarden

De behandeling met Pegasys ging gepaard met afwijkende laboratoriumwaarden: verhoogd ALAT, verhoogd bilirubine, verstoring van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie), hyperglykemie, hypoglykemie en verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4). Zowel

bij Pegasys monotherapie als bij de gecombineerde behandeling met ribavirine kwamen bij tot 2% van de patiënten verhoogde ALAT-spiegels voor die leidden tot dosisaanpassing of stoppen van de behandeling.

De behandeling met Pegasys ging gepaard met een vermindering van de hematologische waarden (leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie en hemoglobine), die zich in het algemeen herstelden na dosisaanpassing en binnen 4-8 weken na het beëindigen van de behandeling terugkeerden tot de waarden van voor de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Matige (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) en ernstige (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenie werd gezien bij respectievelijk 24% (216/887) en 5% (41/887) van de patiënten die gedurende 48 weken 180 mcg Pegasys en 1000/1200 mg ribavirine kregen.

Anti-interferonantilichamen

1-5% van de patiënten die behandeld werden met Pegasys ontwikkelden neutraliserende anti-interferonantilichamen. Zoals bij andere interferonen was er een hogere incidentie van neutraliserende antilichamen waarneembaar bij CHB. Dit correleerde echter bij geen van beide ziekten met een gebrek aan therapeutische respons.

Schildklierfunctie

Behandeling met Pegasys ging gepaard met klinisch significante afwijkingen in de laboratoriumwaarden van de schildklier die een klinische interventie vereisten (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die Pegasys/ribavirine (NV15801) kregen, kwam de waargenomen frequentie (4,9%) overeen met die welke wordt waargenomen bij andere interferonen.

Laboratoriumwaarden voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Alhoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwam bij HIV-HCV-patiënten, kon de meerderheid onder controle worden gehouden door aanpassing van de dosis en het gebruik van groeifactoren, en was slechts zelden vroegtijdige beëindiging van de behandeling noodzakelijk. Een verlaging van de ANC-waarden tot onder 500 cellen/mm^3 is waargenomen bij 13% en 11% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Een afname in het aantal trombocyten tot onder de $50.000 \text{ cellen/mm}^3$ is waargenomen bij 10% en 8% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Anemie (hemoglobine $< 10\text{g/dl}$) is gemeld bij 7% en 14% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie ontvingen.

Pediatriese patiënten

Chronische hepatitis B

In een klinische studie (YV25718) met 111 pediatriese patiënten (3 tot 17 jaar) die behandeld werden met Pegasys gedurende 48 weken was het veiligheidsprofiel consistent met dat van volwassenen met CHB en dat van pediatriese patiënten met CHC.

In studie YV25718 waren in week 48 van de behandeling ten opzichte van baseline de gemiddelde veranderingen in lengte en gewicht voor leeftijd Z-scores $-0,07$ en $-0,21$ (respectievelijk $n=108$ en $n=106$) bij patiënten behandeld met Pegasys in vergelijking met $-0,01$ en $-0,08$ (beiden $n=47$) bij onbehandelde patiënten. In week 48 van de Pegasys-behandeling werd een daling van lengte of gewicht waargenomen van meer dan 15 percentielen van de normatieve groeicurven, bij 6% van de patiënten in lengte en 11% van de patiënten in gewicht, terwijl dit in de onbehandelde groep 2% van de patiënten in lengte en 9% in gewicht was. Er zijn van deze patiënten geen gegevens beschikbaar over de langetermijnfollow-up na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C

In een klinische studie met 114 pediatriese patiënten (5 tot 17 jaar oud) die behandeld werden met Pegasys alleen of in combinatie met ribavirine (zie rubriek 5.1), waren dosisaanpassingen nodig bij

ongeveer een derde van de patiënten, meestal vanwege neutropenie en anemie. In het algemeen was het veiligheidsprofiel waargenomen bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van volwassenen. In de pediatrie studie waren de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met combinatietherapie gedurende 48 weken met Pegasys en ribavirine influenza-achtig ziektebeeld (91%), hoofdpijn (64%), gastro-intestinale aandoening (56%) en reactie op de injectieplaats (45%). Een volledige lijst van gemelde bijwerkingen in deze behandelgroep (n = 55) wordt gegeven in Tabel 10. Zeven patiënten die behandeld werden met de combinatietherapie Pegasys en ribavirine gedurende 48 weken stakten de behandeling vanwege veiligheidsredenen (depressie, afwijkende psychiatrische beoordeling, blindheid van voorbijgaande aard, retinaal exsudaat, hyperglykemie, diabetes mellitus type I en anemie). De meeste bijwerkingen gemeld in deze studie waren licht of matig van ernst. Bij 2 patiënten in de combinatietherapiegroep Pegasys en ribavirine werden ernstige bijwerkingen gemeld (hyperglykemie en cholecystectomie).

Bij pediatrie patiënten werd groeiremming waargenomen (zie rubriek 4.4). Pediatrie patiënten behandeld met een combinatietherapie van Pegasys en ribavirine vertoonden een vertraging in gewichts- en lengtetoeename na 48 weken behandeling ten opzichte van baseline. 'Gewicht voor leeftijd'- en 'lengte voor leeftijd'-percentielen van patiënten uit de normatieve populatie namen af gedurende de behandeling. Aan het einde van 2 jaar follow-up na de behandeling waren de meeste patiënten weer terug op baseline van de normatieve groeicurvepercentielen voor gewicht en lengte (gemiddeld gewichtpercentiel was 64% op baseline en 60% 2 jaar na behandeling; gemiddeld lengtepercentiel was 54% op baseline en 56% 2 jaar na behandeling). Aan het einde van de behandeling had 43% van de patiënten een verlaging in gewichtpercentiel van 15 percentiel of meer en 25% (13 van de 53) had een verlaging in lengtepercentiel van 15 percentiel of meer op de normatieve groeicurves. Twee jaar na de behandeling bleef 16% van de patiënten (6 van de 38) 15 percentiel of meer onder hun baseline gewichtscurve en 11% (4 van de 38) bleef 15 percentiel of meer onder hun baseline lengtecurve.

Van de patiënten die de originele studie voltooiden, nam 55% (21 van de 38) deel aan de langetermijnfollow-up die doorliep tot aan 6 jaar na de behandeling. De studie toonde aan dat het herstel in groei 2 jaar na de behandeling aanhield tot 6 jaar na de behandeling. Enkele patiënten die 2 jaar na de behandeling meer dan 15 percentielen onder hun baseline lengtecurve zaten, keerden 6 jaar na de behandeling terug op percentielen vergelijkbaar met de baseline lengtecurve, of er werd een veroorzakende factor geïdentificeerd die niet gerelateerd was aan de behandeling. De hoeveelheid beschikbare gegevens is niet voldoende om te kunnen concluderen dat groeiremming door blootstelling aan Pegasys altijd reversibel is.

Tabel 10: Bijwerkingen gemeld onder pediatrische patiënten geïnfecteerd met HCV en ingedeeld in de ‘Pegasys plus ribavirine’-groep in studie NV17424

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Besmettelijke mononucleose, faryngitis door Streptococcus, influenza, virale gastroenteritis, candidiasis, gastro-enteritis, tandabces, hordeolum, urineweginfectie, nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hyperglykemie, type 1-diabetes mellitus
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie, angst, hallucinaties, abnormaal gedrag, agressie, boosheid, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, verstoorde aandacht, migraine
Oogaandoeningen		Tijdelijke blindheid, retinale exsudaten, gezichtsvermindering, oogirritatie, pijn in het oog, pruritus aan het oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe, epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale stoornissen	Pijn in de bovenbuik, stomatitis, misselijkheid, afteuze stomatitis, mondaandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, pruritus, alopecia	Gezwellen gezicht, erythema fixatum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de skeletspieren	Rugpijn, pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysuria, incontinentie, urinewegaandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vaginale afscheiding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Influenza-achtige ziekteverschijnselen, reactie op de injectieplaats, prikkelbaarheid, vermoeidheid	Pyrexia, hematoom door het aanprikken van een bloedvat, pijn
Onderzoeken		Abnormale psychische evaluatie
Chirurgische en medische verrichtingen		Trekken van tanden, cholecystectomie
Sociale omstandigheden		Onderwijsproblemen

Laboratoriumwaarden

Bij verlaging in hemoglobine, neutrofielen, trombocyten of verhoogd ALAT kan dosisverlaging of het permanent staken van de behandeling nodig zijn (zie rubriek 4.2). De meeste laboratoriumafwijkingen, waargenomen tijdens de klinische studie, keerden terug naar baseline kort na het staken van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Er zijn overdoseringen gemeld van twee injecties op opeenvolgende dagen (in plaats van een wekelijks interval) tot dagelijkse injecties gedurende 1 week (d.w.z. 1260 mcg/week). Bij geen van deze patiënten traden ongebruikelijke, ernstige of behandlingsbeperkende bijwerkingen op. Er zijn in klinische studies bij respectievelijk niercelcarcinoom en chronische myeloïde leukemie, wekelijkse doses tot 540 en 630 mcg toegediend. Dosisbeperkende toxiciteiten waren vermoeidheid, verhoogde leverenzymen, neutropenie en trombocytopenie, overeenstemmend met interferonbehandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, interferon, ATC-code L03A B11

Werkingsmechanisme

De conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxypolyethyleen glycol) aan interferon-alfa-2a vormt een gepegyleerd interferon-alfa-2a (Pegasys). Pegasys bezit de antivirale en antiproliferatieve *in-vitro*-activiteiten die karakteristiek zijn voor interferon-alfa-2a.

Interferon-alfa-2a is geconjugeerd met bis-[monomethoxypolyethyleenglycol] tot een substitutiegraad van één mol polymeer/mol eiwit. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 60.000 waarvan het eiwitgedeelte ongeveer 20.000 is.

Farmacodynamische effecten

HCV RNA waarden dalen op een bifasische wijze bij responderende patiënten met hepatitis C die behandeld werden met 180 mcg Pegasys. De eerste dalingsfase doet zich voor 24 tot 36 uur na de eerste dosis Pegasys en wordt gevolgd door de tweede dalingsfase die zich voortzet gedurende de volgende 4 tot 16 weken bij patiënten die een aanhoudende respons bereiken. Ribavirine had geen significant effect op de initiële virale kinetiek gedurende de eerste 4 tot 6 weken bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2a of interferon-alfa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronische hepatitis B

Voorspelbaarheid van de respons

Een meta-analyse op patiëntniveau van 9 klinische onderzoeken (n = 1423) met Pegasys bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten toonde aan dat HBsAg en HBV-DNA-waarden in week 12 van de behandeling bij bepaalde genotypes voorspellend zijn voor de eindresultaten in week 24 van de behandeling. De operationele kenmerken van deze biomarkers worden weergegeven in tabel 11. Er kan geen enkele biomarker met een cut-off geïdentificeerd worden om alle operationele kenmerken (negatieve voorspellende waarde [NPV], gevoeligheid, specificiteit) en praktische kenmerken (eenvoud, gemak) te optimaliseren. De overweging om de behandeling vroegtijdig te beëindigen moet in de context van een specifieke klinische situatie worden geëvalueerd.

Bij HBeAg-positieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B en C wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 8 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBeAg-seroconversie en HBV-DNA < 2000 IE/ml na 24 weken behandeling (NPV > 90%) niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A en D was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd.

Bij HBeAg-negatieve patiënten met HBV-genotype D-infectie wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBV-DNA < 2000 IE/ml en ALAT-normalisatie na 24 weken behandeling niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd. Er kan geen biomarker geïdentificeerd worden met een toereikend resultaat bij HBeAg-negatieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B of C.

Andere gepubliceerde ‘on treatment’-biomarkers die voorspellend zijn voor het uiteindelijke resultaat van de Pegasys-behandeling kunnen overwogen worden.

Tabel 11: Prestatie van individuele biomarkers in week 12 van de behandeling bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten per genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Gevoeligheid	Specificiteit
HBeAg-positief^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatief^(a)				
D	HBsAg > 20,000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6.5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatieve voorspellende waarde; gevoeligheid = % van alle responders die niet voldoen aan de stopregel;

specificiteit = % van alle non-responders die wel voldoen aan de stopregel

(a) De behandelrespons bij HBeAg-positieve patiënten werd gedefinieerd als HBeAg seroconversie (gedefinieerd als verlies van HBeAg en aanwezigheid van anti-HBe) + HBV-DNA < 2000 IE/ml 6 maanden na de behandeling. De behandelrespons bij HBeAg-negatieve patiënten werd gedefinieerd als HBV-DNA < 2000 IE/ml + ALAT-normalisatie 6 maanden na de behandeling.

In alle klinische studies werden patiënten opgenomen met CHB met een actieve virale replicatie gemeten via HBV-DNA, verhoogde ALAT-spiegels en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. Studie WV16240 betrof patiënten die positief waren voor HBeAg, terwijl studie WV16241 patiënten betrof die negatief waren voor HBeAg en positief voor anti-HBe. De duur van de behandeling was in beide studies 48 weken met 24 weken behandelingsvrije follow-up. Beide studies vergeleken Pegasys plus placebo vs Pegasys plus lamivudine vs lamivudine alleen. Er werden geen patiënten met HBV-HIV-co-infectie opgenomen in deze klinische studies.

De responswaarden aan het eind van de follow-up voor de twee studies zijn weergegeven in Tabel 12. Voor studie WV16240 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid HBeAg seroconversie en HBV-DNA lager dan 10⁵ kopieën/ml. Voor studie WV16241 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid normalisatie van ALAT en HBV DNA onder 2 x 10⁴ kopieën/ml. HBV-DNA werd bepaald met behulp van de COBAS AMPLICOR HBV MONITOR Assay (detectiegrens 200 kopieën/ml).

Een totaal van 283/1351 (21%) van de patiënten had gevorderde fibrose of cirrose, 85/1351 (6%) had cirrose. Er was geen verschil in de mate van respons tussen deze patiënten en patiënten zonder fibrose of cirrose.

Tabel 12: Serologische, virologische en biochemische respons bij CHB

Respons-parameter	HBeAg-positief Studie WV16240			HBeAg-negatief / anti-HBe-positief Studie WV16241		
	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
HBeAg Sero-conversie	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA-respons *	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
ALAT-normalisatie	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HBsAg Sero-conversie	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Voor HBeAg-positieve patiënten: HBV-DNA < 10⁵ kopieën/ml

Voor HBeAg-negatieve/anti-HBe-positieve patiënten: HBV-DNA < 2 x 10⁴ kopieën/ml

p-waarde (vs. lamivudine) ≤ 0,01 (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologische respons was gelijk voor de drie behandelgroepen in iedere studie; echter patiënten die 24 weken na afloop van de behandeling een aanhoudende respons vertoonden, hadden ook significant vaker een histologische verbetering.

Alle patiënten die de fase III studies afgerond hadden, kwamen in aanmerking deel te nemen aan een langetermijn follow-up studie (WV16866). Onder de patiënten uit studie WV16240 die Pegasys monotherapie ontvingen en deelnamen aan de langetermijn follow-up studie, was de mate van aanhoudende HBeAg seroconversie 12 maanden na afloop van de behandeling 48% (73/153). Voor patiënten uit studie WV16241 die Pegasys monotherapie ontvingen, was de mate van HBV-DNA-respons en ALAT-normalisatie 12 maanden na afloop van de behandeling respectievelijk 42% (41/97) en 59% (58/99).

Chronische hepatitis C

Voorspelbaarheid van de respons

Zie rubriek 4.2, in Tabel 2.

Dosisrespons bij monotherapie

De dosis van 180 mcg ging in een directe vergelijking met 90 mcg gepaard met een betere aanhoudende virologische respons bij patiënten met cirrose, maar sterk overeenkomende resultaten werden verkregen in een studie bij non-cirrotische patiënten met doses van 135 mcg en 180 mcg.

Bevestigende klinische studies bij niet eerder behandelde volwassen patiënten

In alle klinische studies werden nog niet eerder met interferon behandelde patiënten opgenomen met CHC die bevestigd was door detecteerbare spiegels van serum HCV RNA, verhoogde ALAT-spiegels (met uitzondering van studie NR16071) en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. In studie NV15495 werden specifiek patiënten opgenomen met een histologische diagnose van cirrose (ongeveer 80%) of overgang naar cirrose (ongeveer 20%). Alleen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie waren opgenomen in studie NR15961 (zie Tabel 21). Deze patiënten hadden een stabiele HIV-infectie en het gemiddelde aantal CD4 T-cellen was ongeveer 500 cellen/µl.

Voor patiënten met HCV-mono-infectie en HIV-HCV-co-infectie, voor behandelingschema's, behandelduur en studieresultaten zie respectievelijk Tabel 13, 14, 15 en 21. Virologische respons werd gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV RNA, gemeten door de COBAS AMPLICOR™ HCV Test, versie 2.0 (detectiegrens 100 kopieën/ml equivalent aan 50 Internationale Eenheden/ml) en een negatief monster, ongeveer 6 maanden na beëindiging van de behandeling, werd gedefinieerd als aanhoudende respons.

Tabel 13: Virologische respons bij CHC-patiënten

	Pegasys monotherapie				Pegasys combinatietherapie		
	niet-cirrotisch en cirrotisch		cirrotisch		niet-cirrotisch en cirrotisch		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg	interferon-alfa-2a 6 MIU/3 MIU & 3 MIU	Pegasys 180 mcg	interferon-alfa-2a 3 MIU	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg	interferon-alfa-2b 3 MIU & ribavirine 1000/1200 mg
(N=701) 48 weken	(N=478) 48 weken	(N=87) 48 weken	(N=88) 48 weken	(N=436) 48 weken	(N=453) 48 weken	(N=444) 48 weken	
Respons aan het eind van behandeling	55 - 69%	22 – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Totaal aanhoudende respons	28 - 39%	11 – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% BI voor het verschil: 11% tot 33%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% BI voor het verschil: 3% tot 16%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

De virologische respons van patiënten met HCV mono-infectie behandeld met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en “viral load” vóór behandeling, en in relatie tot genotype, “viral load” vóór behandeling en een “rapid viral reponse” in week 4, is samengevat in respectievelijk Tabel 14 en 15. De resultaten van studie NV15942 verschaffen de rationale voor het op basis van genotype, “viral load” bij aanvang en “viral reponse” in week 4 aanbevolen behandelingschema (zie Tabel 1, 14 en 15).

Het verschil tussen de behandelingschema's werd in het algemeen niet beïnvloed door het al dan niet aanwezig zijn van cirrose; daarom zijn de aanbevelingen voor behandeling voor genotype 1, 2 of 3 niet afhankelijk van aanwezigheid van dit kenmerk bij aanvang van de behandeling.

Tabel 14: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en “viral load” vóór behandeling, na combinatietherapie van Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Interferon- alfa-2b 3 MIU & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
	Genotype 1 Lage “viral load” Hoge “viral load”	29% (29/101) 41% (21/51) 16% (8/50)	42% (49/118)* 52% (37/71) 26% (12/47)	41% (102/250)* 55% (33/60) 36% (69/190)	52% (142/271)* 65% (55/85) 47% (87/186)	45% (134/298) 53% (61/115) 40% (73/182)
Genotype 2/3 Lage “viral load” Hoge “viral load”	84% (81/96) 85% (29/34) 84% (52/62)	81% (117/144) 83% (39/47) 80% (78/97)	79% (78/99) 88% (29/33) 74% (49/66)	80% (123/153) 77% (37/48) 82% (86/105)	71% (100/140) 76% (28/37) 70% (72/103)	61% (88/145) 65% (34/52) 58% (54/93)
Genotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg, 48 weken: Odds Ratio (95% BI) = 1,52 (1,07 tot 2,17). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 24 weken: Odds Ratio (95% BI) = 2,12 (1,30 tot 3,46). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 1- en 4-patiënten te verkorten tot 24 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende “rapid viral response” waargenomen bij patiënten met een “rapid viral response” in week 4 in studies NV15942 en ML17131 (zie Tabel 15).

Tabel 15: Aanhoudende virologische respons gebaseerd op een “rapid viral response” in week 4 bij genotype 1 en 4 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken
Genotype 1 RVR Lage “viral load” Hoge “viral load”	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
Genotype 1 zonder RVR Lage “viral load” Hoge “viral load”	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- - -
Genotype 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotype 4 zonder RVR	(3/6)	(4/6)	-

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24

Hoewel beperkt beschikbaar, duiden de gegevens er op dat verkorting van de behandelduur tot 24 weken geassocieerd kan zijn met een hoger risico op terugval (zie Tabel 16).

Tabel 16: Terugval van de virologische respons aan het eind van de behandeling van de “rapid viral response” populatie

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Genotype 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Lage “viral load”	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Hoge “viral load”	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotype 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 2- en 3-patiënten te verkorten tot 16 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende “viral response” waargenomen bij patiënten met een “rapid viral response” in week 4 in onderzoek NV17317 (zie Tabel 17).

In onderzoek NV17317 bij patiënten die geïnfecteerd zijn met viraal genotype 2 of 3, kregen alle patiënten 180 mcg Pegasys subcutaan eenmaal per week en een ribavirine dosis van 800 mg. De patiënten waren gerandomiseerd naar een behandeling van 16 of 24 weken. Een behandeling van 16 weken resulteerde in een lagere aanhoudende virologische respons (65%) dan een behandeling van 24 weken (76%) ($p < 0,0001$).

De aanhoudende virale respons die werd bereikt met 16 weken behandeling en met 24 weken behandeling werd ook onderzocht in een retrospectieve subgroep analyse van patiënten die HCV RNA negatief waren op week 4 en een LVL hadden bij aanvang (zie Tabel 17).

Tabel 17: Totale aanhoudende virologische respons gebaseerd op een “rapid viral response” in week 4 bij genotype 2 of 3 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Verskil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$P < 0,0001$
Genotype 2 of 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$P = 0,0006$
Lage "viral load"	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$P = 0,11$
Hoge "viral load"	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$P = 0,002$

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4

Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag op basis van lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR-percentages dan 800 mg/dag wanneer de behandeling wordt verkort tot 16 weken.

De gegevens duiden aan dat verkorten van de behandelduur tot 16 weken geassocieerd wordt met een groter risico op terugval (zie Tabel 18).

Tabel 18: Terugval van de virologische respons na afloop van de behandeling bij genotype 2- of 3-patiënten met een “rapid viral response”

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Verskil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Lage "viral load"	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P = 0,04
Hoge "viral load"	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P = 0,0002

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml

RVR = rapid viral response (HCV RNA niet detecteerbaar) in week 4

In vergelijking met interferon-alfa-2a werd ook een superieure effectiviteit van Pegasys aangetoond met betrekking tot de histologische respons, inclusief patiënten met cirrose en/of HIV-HCV-co-infectie.

Volwassen non-responder patiënten die eerder behandeld zijn voor chronische hepatitis C

In studie MV17150, werden non-responder patiënten op voorgaande behandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b plus ribavirine gerandomiseerd naar vier verschillende behandelingen:

- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 60 weken
- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 36 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 72 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 48 weken.

Alle patiënten kregen ribavirine (1000 of 1200 mg/dag) in combinatie met Pegasys. Alle behandelarmen hadden een 24 weken durende behandelingsvrije follow-up.

Meervoudige regressie en gepoolde groepsanalyses die de invloed van de behandelduur en het gebruik van inductiedosering evalueerden, lieten duidelijk zien dat de behandelduur van 72 weken de primaire driver was voor het bereiken van een aanhoudende virologische respons. Verschillen in aanhoudende virologische respons (SVR) die zijn gebaseerd op de behandelduur, demografieën en de beste respons op eerdere behandeling zijn weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19: Virologische respons (VR) en aanhoudende virologische respons (SVR) in week 12 bij patiënten met virologische respons in week 12 na behandeling met Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij non-responders op peginterferon-alfa-2b plus ribavirine.

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 of 48 weken (N = 942) Pt met VR in wk 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 weken (N = 473) SVR in pt met VR in wk 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken (N = 469) SVR in pt met VR in wk 12^b (N = 57)
Totaal	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Lage "viral load"	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Hoge "viral load"	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotype 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Lage "viral load"	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Hoge "viral load"	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotype 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Lage "viral load"	(2/5)	—	(1/2)
Hoge "viral load"	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirroze status			
Cirroze	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Non-cirroze	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Beste respons tijdens eerdere behandeling			
≥ 2log ₁₀ afname in HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
< 2log ₁₀ afname in HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Beste eerdere respons ontbreekt	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml, lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml.

a Patiënten die een virale onderdrukking bereikten (niet aantoonbaar HCV RNA, < 50 IE/ml) in week 12 werden beschouwd als hebbende een virologische respons in week 12. Patiënten waarbij HCV RNA resultaten ontbraken in week 12 werden uitgesloten van de analyse.

b Patiënten die een virale onderdrukking bereikten in week 12 maar bij wie HCV RNA resultaten ontbraken aan het einde van de follow-up werden beschouwd als non-responders.

In de HALT-C studie, werden patiënten met CHC en gevorderde fibrose of cirrose die non-responders waren op eerdere behandeling met interferon-alfa of gepegyleerd interferon-alfa monotherapie of in combinatie met ribavirine behandeld met Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 1000/1200 mg/dag. Patiënten die een niet aantoonbaar niveau van HCV RNA bereikten na 20 weken behandeling, bleven op de Pegasys plus ribavirine combinatietherapie gedurende in totaal 48 weken en werden na het einde van de behandeling gedurende 24 weken gevolgd. De kans op aanhoudende virologische respons varieerde, afhankelijk van het voorafgaande behandelregime, zie Tabel 20.

Tabel 20: Aanhoudende virologische respons in HALT-C per voorafgaand behandelregime bij non-responder populatie

Voorafgaande behandeling	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Interferon	27% (70/255)
Gepegyleerd interferon	34% (13/38)
Interferon met ribavirine	13% (90/692)
Gepegyleerd interferon met ribavirine	11% (7/61)

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

De virologische respons van patiënten behandeld met Pegasys monotherapie en met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en de “viral load” voorafgaand aan de behandeling voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie is hieronder in Tabel 21 weergegeven.

Tabel 21: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en “viral load” vóór behandeling na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Studie NR15961			
	Interferon-alfa-2a 3 MIU & ribavirine 800 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & placebo 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 48 weken
Alle patiënten	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotype 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Lage “viral load”	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Hoge “viral load”	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotype 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Lage “viral load”	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Hoge “viral load”	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg: Odds Ratio (95% BI) = 5,40 (3,42 tot 8,54), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 2,89 (1,93 tot 4,32), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 0,53 (0,33 tot 0,85), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

In een volgende studie (NV18209) bij patiënten met HIV/HCV-genotype 1-co-infectie, werd behandeling met Pegasys 180 mcg/week vergeleken met ribavirine 800 mg of 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) per dag gedurende 48 weken. De studie was niet voldoende statistisch onderbouwd voor werkzaamheidsbepalingen. Het veiligheidsprofiel in beide ribavirine groepen kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Pegasys plus ribavirine combinatietherapie en liet geen relevante verschillen zien, met uitzondering van een lichte stijging in de incidentie van anemie in de groep die de hoge dosis ribavirine gebruikte.

HCV-patiënten met normaal ALAT

In studie NR 16071 werden HCV-patiënten met normale ALAT-spiegels gerandomiseerd om Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 800 mg/dag gedurende 24 of 48 weken te krijgen, gevolgd door een 24 weken durende behandelvrije follow-upperiode of geen behandeling gedurende 72 weken. De SVR's gerapporteerd in de behandelarmen van deze studie waren vergelijkbaar met de overeenkomstige behandelarmen van studie NV15942.

Pediatrie patiënten

Chronische hepatitis B

Studie YV25718 is uitgevoerd bij niet eerder behandelde pediatrie patiënten van 3 tot 17 jaar ($51\% < 12$ jaar) met HBeAg-positieve CHB en ALAT $> ULN$ maar $< 10 ULN$, bepaald in 2 bloedtesten die ≥ 14 dagen van elkaar zijn afgenomen gedurende 6 maanden voor de eerste dosis van studiemedicatie. Patiënten met cirrose werden niet in deze studie geïncludeerd. Een totaal van 151 patiënten zonder gevorderde fibrose werden 2:1 gerandomiseerd respectievelijk naar Pegasys (groep A, $n = 101$) of onbehandelde controlegroep (groep B, $n = 50$). Patiënten met gevorderde fibrose werden toegewezen aan de Pegasys-behandeling (groep C, $n = 10$). Patiënten in groep A en C ($n = 111$) werden eenmaal per week behandeld met Pegasys gedurende 48 weken volgens BSA-categorieën, terwijl patiënten in groep B geobserveerd werden gedurende een periode van 48 weken (hoofd-observatieperiode). Patiënten in groep B hadden de keuze om na week 48 van de hoofd-

observatieperiode omgezet te worden naar behandeling met Pegasys. Alle patiënten werden gedurende 24 weken na de behandeling (groep A en C) of na de hoofd-observatieperiode (groep B) gevolgd. Na het follow-upbezoek in week 24 kwamen de patiënten uit groep A, B en C in een langetermijnfollow-upperiode (met een duur van 5 jaar na beëindiging van de behandeling). Responspercentages in groep A en B aan het eind van de 24 weken follow-up worden weergegeven in Tabel 22. De werkzaamheidsrespons op de Pegasys-behandeling in groep C was in lijn met de respons die werd gezien in groep A. Bij pediatrische patiënten is de werkzaamheid niet vastgesteld in andere HBV-genotypes dan genotype A-D.

Tabel 22: Serologische, virologische en biochemische respons bij pediatrische patiënten met CHB

	Groep A (Pegasys-behandeling) (N = 101)	Groep B** Onbehandeld (N = 50)	Odds ratio (95% BI)	p-waarde
HBeAg-seroconversie	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20.000 IE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2.000 IE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT-normalisatie	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-seroconversie	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Verlies van HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Gelijk aan eindpunt HBV-DNA < 10⁵ kopieën/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IE/ml) = HBV-DNA (kopieën/ml) / 5,26)

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd naar genotype (A vs. niet-A) en baseline ALAT (< 5 × ULN en ≥ 5 × ULN)

² Fisher's Exact Test

Het responspercentage van HBeAg-seroconversie was lager bij patiënten met HBV-genotype D, ook bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie Tabel 23).

Tabel 23: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij HBV-genotype en baseline ALAT-waarden

	Groep A (Pegasys-behandeling) (N=101)	Groep B** Onbehandeld (N=50)	Odds ratio (95% BI)
HBV-genotype 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)
Anders	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT < 1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1xULN - < 1,5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5xULN - < 2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2xULN - < 5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 ; 383,0)
≥ 5xULN - < 10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 ; 20,7)
≥ 10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Patiëntensubgroep met genotype D had een hoger aandeel met baseline ALAT < 1,5x ULN (13/31) vergeleken met andere genotypegroepen (16/70).

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

Verkennde analyses van beperkte gegevens laten zien dat pediatrische patiënten met een grotere daling in HBV-DNA na 12 weken behandeling meer kans hadden op HBeAg-seroconversie na 24 weken follow-up (Tabel 24).

Tabel 24: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij afname in HBV-DNA tussen baseline en week 12 van de Pegasys-behandeling bij pediatrische patiënten

	Percentage HBeAg-seroconversie	Bij HBV-DNA (IE/ml) daling tussen baseline en week 12		
		<1 log ₁₀ daling	1 - <2 log ₁₀ daling	≥2 log ₁₀ daling
Alle genotypes (N=101)				
Responder	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotype A (N=9)				
Responder	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotype B (N=21)				
Responder	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotype C (N=34)				
Responder	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotype D (N=31)				
Responder	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Chronische hepatitis C

In de onderzoeker-gesponsorde CHIPS studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) werden 65 kinderen en adolescenten (6-18 jaar) met chronische HCV-infectie behandeld met eenmaal per week subcutaan 100 mcg/m² Pegasys en 15 mg/kg/dag ribavirine gedurende 24 weken (genotype 2 en 3) of 48 weken (alle andere genotypes). Beperkte voorlopige veiligheidsgegevens toonden geen duidelijk verschil met het bekende veiligheidsprofiel van de combinatie bij volwassenen met een chronische HCV-infectie, maar het is belangrijk om te melden dat een mogelijke invloed op de groei niet is gerapporteerd. Gegevens met betrekking tot de werkzaamheid waren vergelijkbaar met de gegevens die werden gemeld bij volwassenen.

In de NV17424 (PEDS-C) studie werden voorheen onbehandelde patiënten in de leeftijd van 5 tot 17 jaar (55% < 12 jaar) met gecompenseerde CHC en detecteerbaar HCV-RNA behandeld met wekelijks 180 mcg x BSA/1,73 m² Pegasys gedurende 48 weken met of zonder 15 mg/kg/dag ribavirine. Alle patiënten werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. In totaal kregen 55 patiënten aanvankelijk de combinatietherapie Pegasys en ribavirine, van wie 51% vrouw, 82% Kaukasisch en 82% geïnfecteerd met HCV-genotype 1. De studieresultaten betreffende werkzaamheid voor deze patiënten zijn samengevat in Tabel 25.

Tabel 25: Aanhoudende virologische respons (SVR) in de NV17424 studie

	Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m ² + Ribavirine 15 mg/kg (N = 55)*
Alle HCV-genotypes**	29 (53%)
HCV-genotype 1	21/45 (47%)
HCV-genotype 2 en 3	8/10 (80%)

*Resultaten wijzen op ondetecteerbaar HCV-RNA gedefinieerd als HCV-RNA minder dan 50 IE/ml 24 weken na behandeling, gebruikmakend van de AMPLICOR HCV-test v2.

**Geplande behandelduur was 48 weken ongeacht het genotype

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane toediening van 180 mcg Pegasys bij gezonde vrijwilligers zijn serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a binnen 3 tot 6 uur meetbaar. Binnen 24 uur wordt ongeveer 80% van de piekconcentratie in het serum bereikt. De absorptie van Pegasys houdt aan met piekconcentraties in het serum die 72 tot 96 uur na toediening worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van Pegasys is 84% en komt overeen met die van interferon-alfa-2a.

Distributie

Peginterferon-alfa-2a wordt voornamelijk in het bloed en het extracellulair vocht aangetroffen hetgeen blijkt uit het verdelingsvolume bij "steady-state" (V_d) van 6 tot 14 liter bij de mens na intraveneuze toediening. Uit bij ratten uitgevoerde massabalans-, weefseldistributiestudies en autoradioluminografiestudies van het gehele lichaam blijkt dat peginterferon-alfa-2a, naast de hoge concentratie in het bloed, wordt verdeeld naar de lever, nieren en het beenmerg.

Biotransformatie

Het metabolisme van Pegasys is niet volledig bekend. Studies bij de rat duiden er echter op dat de nier een belangrijk uitscheidingsorgaan is voor radioactief gemerkt materiaal.

Eliminatie

Bij de mens is de systemische klaring van peginterferon-alfa-2a ongeveer 100 keer lager dan die van het oorspronkelijke interferon-alfa-2a. Na intraveneuze toediening is de terminale halfwaardetijd van peginterferon-alfa-2a bij gezonde vrijwilligers ongeveer 60 tot 80 uur terwijl die voor standaardinterferon 3-4 uur bedraagt. De terminale halfwaardetijd na subcutane toediening bij patiënten is langer, met een gemiddelde waarde van 160 uur (84 tot 353 uur). De terminale halfwaardetijd zou niet alleen de eliminatiefase van de stof kunnen weergeven maar ook de verlengde absorptie van Pegasys.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde personen en patiënten met chronische hepatitis B of C is na toediening eenmaal per week de toename van de blootstelling aan Pegasys dosisproportioneel.

Bij CHB of CHC patiënten cumuleert na 6 tot 8 weken toediening eenmaal per week, de serumconcentratie van peginterferon-alfa-2a twee- tot drievoudig in vergelijking met waarden na enkelvoudige toediening. Na 8 weken toediening eenmaal per week treedt geen verdere cumulatie op. Na 48 weken behandeling is de verhouding tussen piek- en dalconcentratie ongeveer 1,5 tot 2. De serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a houden gedurende een hele week aan (168 uur).

Patiënten met verminderde nierfunctie

In een klinisch onderzoek werden 50 CHC-patiënten geëvalueerd met een matig (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) of ernstig (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (ESRD) die chronische hemodialyse (HD) nodig hadden. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, waren de peginterferon-alfa-2a-plasmablootstellingen vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, was de peginterferon-alfa-2a-blootstelling 60% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Daarom wordt een verlaagde dosis van 135 mcg Pegasys eenmaal per week aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Bij 13 patiënten met ESRD die chronische HD nodig hadden, resulteerde toediening van Pegasys 135 mcg eenmaal per week in 34% lagere peginterferon-alfa-2a-blootstelling dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Diverse onafhankelijke studies hebben echter aangetoond dat bij patiënten met ESRD de 135 mcg dosis veilig en effectief is, en goed wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

Geslacht

De farmacokinetiek van Pegasys is bij gezonde mannen en vrouwen na enkelvoudige subcutane toediening vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Met behulp van populatie-farmacokinetiek is de farmacokinetiek van Pegasys bij pediatrische patiënten met CHB (YV25718) en bij pediatrische patiënten met CHC (NR16141) in kaart gebracht. In beide onderzoeken was de schijnbare klaring en het schijnbaar verdelingsvolume van Pegasys lineair gerelateerd met lichaamsgrootte, d.w.z. ofwel BSA (NR16141) of lichaamsgewicht (YV25718).

Uit studie YV25718 namen 31 pediatrische patiënten van 3 tot 17 jaar met CHB deel aan de PK-substudie en zij kregen Pegasys volgens een BSA-categoriedoseringsregime. Gebaseerd op het populatiefarmacokinetische model was de gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval voor elke BSA-categorie vergelijkbaar met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die een dosis van 180 mcg kregen.

Uit studie NR16141 kregen 14 kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar met CHC Pegasys monotherapie met de volgende dosis: 180 mcg x BSA van het kind/1,73 m². Het PK-model ontwikkeld in deze studie toont een lineair verband tussen de BSA en de klaarlijklijke klaring van het geneesmiddel in het bestudeerde leeftijdsbereik. Dus hoe lager de BSA van het kind, hoe lager de klaring van het geneesmiddel en hoe hoger de uiteindelijke blootstelling. De gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval wordt geschat 25 tot 70% hoger te zijn dan die waargenomen bij volwassenen die een vaste dosering van 180 mcg krijgen.

Ouderen

In vergelijking met jongere gezonde personen was de absorptie van Pegasys na een enkelvoudige subcutane injectie van 180 mcg Pegasys bij personen ouder dan 62 jaar vertraagd maar hield aan (t_{max} 115 uur vs 82 uur bij respectievelijk ouderen > 62 jaar vs jongeren). De AUC was iets toegenomen (1663 vs 1295 ng•h/ml) maar de piekconcentraties (9,1 vs 10,3 ng/ml) waren gelijk bij personen ouder dan 62 jaar. Op basis van blootstelling aan medicijn, farmacodynamische respons en verdraagbaarheid, is een lagere dosis bij geriatrische patiënten niet nodig (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van Pegasys was hetzelfde bij gezonde personen en bij patiënten met hepatitis B of C. Vergelijkbare blootstelling en farmacokinetische profielen werden gezien bij cirrotische (Child-Pugh graad A) en niet cirrotische patiënten.

Plaats van toediening

Subcutane toediening van Pegasys moet beperkt blijven tot buik en dijbeen omdat op basis van de AUC de mate van absorptie ongeveer 20% tot 30% hoger was na een injectie in de buik en het dijbeen. Blootstelling aan Pegasys was afgenomen in studies die de toediening van Pegasys in de arm vergeleken met toediening in de buik of de dij.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met Pegasys was beperkt als gevolg van de species specificiteit van interferonen. Acute en chronische toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd op cynomolgusapen en de bevindingen bij dieren die peginterferon-alfa-2a kregen, waren van dezelfde aard als de bevindingen bij interferon-alfa-2a.

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met Pegasys. Net als bij andere alfa-interferonen, werd verlenging van de menstruele cyclus waargenomen na toediening van peginterferon-alfa-2a aan vrouwelijke apen. Behandeling met interferon-alfa-2a resulteerde in een statisch significante toename van de abortieve activiteit bij resusapen. Alhoewel er geen teratogene effecten werden waargenomen bij aterm geboren nakomelingen, kunnen ongunstige effecten bij mensen niet worden uitgesloten.

Pegasys plus ribavirine

Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine had bij apen geen effecten die nog niet eerder waren gezien bij één van de actieve stoffen alleen. De belangrijkste behandelingsgerelateerde verandering

was reversibele milde tot matige anemie, waarvan de ernst groter was dan veroorzaakt door elk van de beide actieve stoffen alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Polysorbaat 80
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie
4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing voor injectie in een injectieflacon (type I-glas) met stop (rubberbutyl). Verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 4 flacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie is slechts voor enkelvoudige toediening. De oplossing moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2002

Datum van laatste verlenging: 20 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 90 microgram peginterferon-alfa-2a*.

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a*.

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a*.

De sterkte geeft de hoeveelheid van het interferon-alfa-2a-deel van het peginterferon-alfa-2a weer, zonder rekening te houden met de pegylering.

*Het actieve bestanddeel, peginterferon-alfa-2a, is een covalent conjugaat van het eiwit interferon-alfa-2a dat geproduceerd is door recombinant DNA-technologie in *Escherichia coli* met bis-[monomethoxypolyethyleenglycol].

De sterkte van dit geneesmiddel mag niet vergeleken worden met een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Hulpstof met bekend effect:

Benzylalcohol (10 mg/1 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van hepatitis B-envelop-antigeen (HBeAg)-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatische patiënten van 3 jaar en ouder

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van HBeAg-positieve CHB bij non-cirrotische kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met bewijs van virale replicatie en persistent verhoogd ALAT in serum. Zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1 betreffende het besluit om een behandeling bij pediatische patiënten te initiëren.

Chronische hepatitis C

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij patiënten met gecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor activiteit per specifiek genotype van het hepatitis-C-virus (HCV) zie rubriek 4.2 en 5.1.

Pediatische patiënten van 5 jaar en ouder

Pegasys in combinatie met ribavirine is geïndiceerd voor de behandeling van CHC bij kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder, die niet eerder behandeld zijn en die positief zijn voor serum HCV-RNA.

Wanneer besloten wordt de behandeling te starten tijdens de kindertijd, dan is het van belang er rekening mee te houden dat groeiremming geïnduceerd wordt door de combinatietherapie. Het is onduidelijk of deze groeiremming reversibel is. De beslissing om te behandelen moet op individuele basis genomen worden (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag uitsluitend worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis B of C.

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

Monotherapie voor hepatitis C moet alleen worden overwogen in het geval er een contra-indicatie is voor andere geneesmiddelen.

Dosering

Chronische hepatitis B – volwassen patiënten

De aanbevolen dosis en behandelduur voor Pegasys is, voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve CHB, 180 mcg eenmaal per week gedurende 48 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de voorspellende waarde van de behandelresultaten.

Chronische hepatitis C

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosis Pegasys bedraagt 180 mcg eenmaal per week gegeven in combinatie met orale ribavirine of als monotherapie.

De dosis ribavirine die gebruikt moet worden in combinatie met Pegasys wordt weergegeven in Tabel 1.

Ribavirine moet samen met voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling – combinatietherapie van Pegasys en ribavirine

De behandelduur van de combinatie met ribavirine bij CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, ongeacht de “viral load” vóór de behandeling, moeten 48 weken behandeld worden.

Een behandelduur van 24 weken kan overwogen worden voor patiënten die geïnfecteerd zijn met

- genotype 1 met een lage “viral load” (LVL) bij aanvang (≤ 800.000 IE/ml) of
- genotype 4

die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24. Echter, een totale behandelduur van 24 weken kan geassocieerd zijn met een hoger risico op terugval dan een behandelduur van 48 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en additionele prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over de behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 1 en een hoge “viral load” (HVL) bij aanvang (> 800.000 IE/ml) die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat de beperkte beschikbare gegevens suggereren dat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 2 of 3 en die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, moeten ongeacht de “viral load” voorafgaand aan de behandeling gedurende 24 weken behandeld worden. Een behandeling van slechts 16 weken kan overwogen worden bij bepaalde patiënten die geïnfecteerd zijn met genotype 2 of 3 met LVL (≤ 800.000 IE/ml) bij aanvang en die HCV negatief zijn in behandelweek 4 en HCV negatief blijven tot week 16. In het algemeen kan een behandelduur van 16 weken geassocieerd worden met een verlaagde kans op een respons en wordt geassocieerd met een groter risico op terugval dan een behandelduur van 24 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en de aanwezigheid van additionele klinische of prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over afwijkingen van de standaard 24 weken behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 2 of 3 met bij aanvang HVL (> 800.000 IE/ml) die HCV negatief zijn in behandelweek 4, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons (zie Tabel 1).

De beschikbare gegevens zijn beperkt voor patiënten die met genotype 5 of 6 geïnfecteerd zijn. Daarom wordt combinatietherapie met 1000/1200 mg ribavirine gedurende 48 weken aanbevolen.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor combinatietherapie voor volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Pegasys dosis	Ribavirine dosis	Duur
Genotype 1 LVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 HVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 4 met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 of 4 zonder RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 2 of 3 zonder RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken
Genotype 2 of 3 LVL met RVR**	180 mcg	800 mg ^(a)	16 weken ^(a) of 24 weken
Genotype 2 of 3 HVL met RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken

*RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24;

**RVR = rapid viral response (HCV RNA negatief) in week 4

LVL = ≤ 800.000 IE/ml; HVL = > 800.000 IE/ml

^(a) Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag, gebaseerd op lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR waarden dan 800 mg/dag, wanneer de behandeling wordt verkort naar 16 weken.

Het uiteindelijk klinisch effect van een verkorte initiële behandeling van 16 weken in plaats van 24 weken is niet bekend, rekening houdend met de noodzaak om patiënten die niet reageren of terugvallen te herbehandelen.

De aanbevolen behandelduur voor monotherapie met Pegasys bedraagt 48 weken.

Eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosering voor Pegasys in combinatie met ribavirine is 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend. Bij patiënten van < 75 kg en ≥ 75 kg moet, ongeacht het genotype, respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine per dag toegediend worden.

Patiënten die in week 12 aantoonbaar virus hebben, moeten stoppen met de behandeling. De aanbevolen totale behandelduur is 48 weken. Indien een behandeling wordt overwogen voor patiënten die geïnfecteerd zijn met virusgenotype 1 en die niet reageerden op voorafgaande behandeling met peginterferon en ribavirine, dan is de totale aanbevolen behandelduur 72 weken (zie rubriek 5.1).

Volwassen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie

De aanbevolen dosering voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, bedraagt 180 mcg eenmaal per week subcutaan gedurende 48 weken. Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 1 met een gewicht van < 75 kg en ≥ 75 kg, moet een eenmaal daagse dosering van respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine worden gebruikt. Patiënten geïnfecteerd met een HCV-genotype anders dan genotype 1 moeten dagelijks 800 mg ribavirine gebruiken. Een behandelduur van minder dan 48 weken is niet voldoende onderzocht.

Duur van de behandeling wanneer Pegasys gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

De voorspelbaarheid van “respons” en “non-respons” bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine – niet eerder behandelde patiënten

Het is gebleken dat op basis van een vroege virologische respons in week 12, gedefinieerd als een 2 log “viral load” daling of als niet detecteerbare HCV RNA spiegels, de aanhoudende respons te voorspellen is (zie Tabel 2 en 13).

Tabel 2: Predictiewaarde van de virologische respons in week 12 bij de aanbevolen dosering van Pegasys combinatietherapie bij volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Negatief			Positief		
	geen respons in week 12	geen aanhoudende respons	predictie waarde	respons in week 12	aanhoudende respons	predictie waarde
Genotype 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotype 2 en 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

De negatieve predictiewaarde voor aanhoudende respons bij Pegasys monotherapie was 98%. Een vergelijkbare negatieve predictiewaarde is waargenomen bij patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met Pegasys monotherapie of in combinatie met ribavirine (respectievelijk 100% (130/130) of 98% (83/85)). Positieve predictiewaarden van 45% (50/110) en 70% (59/84) zijn waargenomen voor genotype 1- en genotype 2/3-patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met combinatietherapie.

De voorspelbaarheid van “respons” en “non-respons” bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine - eerder behandelde patiënten

Bij non-responder patiënten die gedurende 48 of 72 weken herbehandeld werden is aangetoond dat een virale onderdrukking in week 12 (niet aantoonbaar HCV RNA gedefinieerd als < 50 IE/ml) een voorspellende waarde heeft voor aanhoudende virologische respons. De kansen om geen aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking niet werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 96% (363 van 380) en 96% (324 van 339). De kansen om een aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 35% (20/57) en 57% (57/100).

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten

Algemeen

Wanneer dosisaanpassing is vereist vanwege matige tot ernstige bijwerkingen (klinische en/of laboratorium) is een initiële dosisverlaging tot 135 mcg doorgaans voldoende bij volwassen patiënten. In sommige gevallen is een dosisverlaging tot 90 of 45 mcg noodzakelijk. Een dosisverhoging tot of naar de oorspronkelijke dosis kan overwogen worden als de bijwerkingen verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hematologisch (zie ook Tabel 3)

Bij volwassenen wordt een dosisverlaging aanbevolen als het absoluut neutrofielenaantal (ANC) 500 tot < 750 cellen/mm³ is. Bij patiënten met een ANC < 500 cellen/mm³ moet de behandeling worden onderbroken totdat de ANC-waarden zijn teruggekeerd tot > 1000 cellen/mm³. De behandeling moet aanvankelijk opnieuw worden ingesteld met 90 mcg Pegasys en het neutrofielenaantal moet worden gecontroleerd.

Als het trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm³ is, wordt een dosisverlaging tot 90 mcg aanbevolen. Als het trombocytenaantal daalt tot < 25.000 cellen/mm³ wordt stoppen van de behandeling aanbevolen.

Specifieke aanbevelingen voor volwassenen, voor de behandeling van anemie die urgente behandeling behoeft, zijn als volgt: ribavirine moet verlaagd worden tot 600 mg/dag (200 mg 's morgens en 400 mg 's avonds) als een van de volgende situaties van toepassing is:

(1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 10 g/dl en $\geq 8,5$ g/dl, of

(2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde met ≥ 2 g/dl gedurende een tijdsbestek van 4 weken op enig moment tijdens de behandeling.

Terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen.

Ribavirine moet worden gestaakt als een van de volgende situaties van toepassing is:

(1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 8,5 g/dl;

(2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening blijft de hemoglobinewaarde < 12 g/dl ondanks 4 weken op een verlaagde dosis.

Als de afwijking is verdwenen kan opnieuw begonnen worden met 600 mg ribavirine per dag en verder worden verhoogd tot 800 mg per dag naar goeddunken van de behandelend arts. Een terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen.

Tabel 3: Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten (voor verdere toelichting zie ook de tekst hierboven)

	Verlaag ribavirine tot 600 mg	Stop ribavirine	Verlaag Pegasys tot 135/90/45 mcg	Stop Pegasys	Stop de combinatie
ANC			500 tot < 750 cellen/mm ³	< 500 cellen/mm ³	
Aantal bloedplaatjes			25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³		< 25.000 cellen/mm ³
Hemoglobine - geen cardiovasculaire aandoening	< 10 g/dl, en $\geq 8,5$ g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobine - stabiele cardiovasculaire aandoening	daling ≥ 2 g/dl in elk tijdsbestek van 4 weken	< 12 g/dl ondanks 4 weken dosisverlaging			

In geval van ribavirine-intolerantie moet de behandeling met Pegasys in monotherapie worden voortgezet.

Leverfunctie

Bij patiënten met CHC komen fluctuaties in de afwijkingen bij leverfunctietesten vaak voor.

Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons.

Bij 8 van 451 patiënten behandeld met combinatietherapie, werden in CHC klinische studies met volwassen patiënten incidentele toenames in ALAT (≥ 10 x ULN (*upper limit of normal*) of ≥ 2 x baseline bij patiënten met een ALAT ≥ 10 x ULN) waargenomen die verdwenen zonder dosisaanpassing. Als de ALAT-toename progressief of blijvend is, moet de dosis aanvankelijk tot 135 mcg worden verlaagd. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toenames in ALAT-waarden progressief zijn of gepaard gaan met verhoogd bilirubine of aanwijzingen voor leverdecompensatie, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met CHB zijn voorbijgaande verhogingen van de ALAT-spiegels die soms 10 x ULN overschrijden, niet ongebruikelijk. Dit kan wijzen op immuunklaring. De behandeling mag in het algemeen niet gestart worden indien ALAT > 10 x ULN is. Het moet overwogen worden om de behandeling voort te zetten met frequentere controles van de leverfunctie tijdens de perioden met

verhoogde ALAT-spiegels. Indien de Pegasys-dosering verlaagd wordt of de behandeling onderbroken wordt, kan de behandeling weer hervat worden wanneer de verhoging van de ALAT-spiegels afneemt (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassingen van de aanbevolen dosis van 180 mcg eenmaal per week zijn niet nodig wanneer een behandeling met Pegasys wordt ingesteld bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassen patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Een verlaagde dosis van 135 mcg eenmaal per week wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (zie rubriek 5.2). Ongeacht de aanvangsdosis of de mate van de verminderde nierfunctie, moeten de patiënten gecontroleerd worden en gepaste dosisverlagingen van Pegasys moeten worden toegepast tijdens de behandelingsperiode in geval van bijwerkingen.

Verminderde leverfunctie

Het is aangetoond dat Pegasys effectief en veilig is bij patiënten met een gecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh A). Pegasys is niet geëvalueerd bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh B of C of bloedende varices in de oesofagus) (zie rubriek 4.3).

De Child-Pugh classificatie verdeelt patiënten in de groepen A, B en C of “licht”, “matig” en “ernstig” wat respectievelijk overeenkomt met de scores 5-6, 7-9 en 10-15.

Gewijzigde beoordeling

Beoordeling	Mate van afwijking	Score
Encefalopathie	Geen	1
	Graad 1-2,	2
	Graad 3-4*	3
Ascites	Afwezig	1
	Licht	2
	Matig	3
S-Bilirubine (mg/dl)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
SI-eenheid (µmol/l)	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
S-Albumine (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

*Beoordeling volgens Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrie patiënten

Pegasys is gecontra-indiceerd voor gebruik bij neonaten en jonge kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Patiënten die met de behandeling beginnen vóór hun 18^e verjaardag moeten de pediatrie dosering voortzetten tot het einde van de behandeling.

De dosering van Pegasys bij pediatrie patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA). Het wordt aanbevolen om de Mosteller-vergelijking te gebruiken om de BSA te berekenen:

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

De aanbevolen duur van de behandeling is bij patiënten met CHB 48 weken.

Voordat er gestart wordt met de behandeling van CHB moet persistent verhoogd ALAT in het serum gedocumenteerd worden. Het responspercentage was lager bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie rubriek 5.1).

De duur van de behandeling met Pegasys in combinatie met ribavirine bij pediatrie patiënten met CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten die met viraal genotype 2 of 3 geïnfecteerd zijn, moeten 24 weken behandeld worden, terwijl patiënten geïnfecteerd met een ander genotype 48 weken behandeld moeten worden. Patiënten die nog steeds detecteerbare HCV-RNA-spiegels hebben ondanks een initiële behandeling van 24 weken, moeten de behandeling staken, aangezien het onwaarschijnlijk is dat zij een aanhoudende virologische reactie op zullen bouwen als zij de behandeling voortzetten.

Bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar met CHB en een BSA groter dan 0,54 m² en bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC en een BSA groter dan 0,71 m² wordt de aanbevolen dosering voor Pegasys weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Aanbevolen dosering Pegasys bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis B en chronische hepatitis C

Lichaamsoppervlak (BSA) bereik (m ²)		Wekelijkse dosis (mcg)
CHC	CHB	
0,71 – 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
> 1,51		180

Bij pediatrie patiënten kunnen, op basis van toxiciteiten, dosisaanpassingen in 3 stappen plaatsvinden voordat onderbreking of staken van de behandeling overwogen wordt (zie Tabel 5).

Tabel 5: Aanbevolen dosisaanpassing van Pegasys bij pediatrie patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Startdosering (mcg)	Eerste dosisverlaging (mcg)	Tweede dosisverlaging (mcg)	Derde dosisverlaging (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Aanbevelingen voor dosisaanpassingen van Pegasys voor toxiciteiten in de CHB en CHC pediatrie populatie zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen van Pegasys voor toxiciteiten bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Toxiciteit	Dosisaanpassing van Pegasys
Neutropenie	500 tot < 750 cellen/mm ³ : onmiddellijk een 1 ^{ste} dosisverlaging. 250 tot < 500 cellen/mm ³ : onderbreek de dosering tot ≥ 1000 cellen/mm ³ , hervat vervolgens de behandeling met een 2 ^e dosisverlaging en controleer dit. < 250 cellen/mm ³ (of febrile neutropenie): staak de behandeling.
Trombocytopenie	Trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³ : 2 ^e dosisverlaging. Trombocytenaantal < 25.000 cellen/mm ³ : staak de behandeling.
Verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT)	Voor aanhoudende of toenemende verhoging ≥ 5 maar < 10 x ULN, verlaag de dosis met een 1 ^{ste} dosisverlaging en controleer wekelijks het ALAT-niveau om er zeker van te zijn dat het stabiel blijft of afneemt. Bij aanhoudende ALAT-waarden ≥ 10 x ULN, staak de behandeling.

Dosisaanpassingen bij pediatrische patiënten – combinatietherapie met Pegasys en ribavirine

Bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC is de aanbevolen dosis ribavirine gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, met een streefdosis van 15 mg/kg/dag, verdeeld over 2 dagelijkse doseringen. Bij kinderen en adolescenten van 23 kg of meer is een doseringsschema van 200 mg ribavirine tabletten weergegeven in Tabel 7. Patiënten en zorgverleners mogen de 200 mg tabletten niet breken.

Tabel 7: Aanbevolen dosering ribavirine bij pediatrische patiënten van 5 tot 17 jaar met chronische hepatitis C

Lichaamsgewicht in kg	Dagelijkse dosis ribavirine (ongeveer 15 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
23 – 33	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
34 – 46	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
47 – 59	800 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
60 – 74	1000 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends 3 x 200 mg tablet 's avonds
≥ 75	1200 mg/dag	3 x 200 mg tablet 's ochtends 3 x 200 mg tablet 's avonds

Het is van belang om op te merken dat ribavirine nooit als monotherapie gegeven kan worden. Bij het controleren van alle andere toxiciteiten moeten de aanbevelingen die voor volwassenen gelden opgevolgd worden, tenzij anders aangegeven.

Bij pediatrische patiënten worden toxiciteiten geassocieerd met de ribavirine-behandeling, zoals tijdens de behandeling optredende anemie, gecontroleerd door de volledige dosis te verlagen. De dosisverlagende stappen zijn weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: Aanbevolen dosisaanpassing van ribavirine bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis C

Volledige dosis (ongeveer 15 mg/kg/dag)	Dosisaanpassing per stap (ongeveer 7,5 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 1 x 200 mg tablet 's avonds
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends 2 x 200 mg tablet 's avonds

Er is beperkte ervaring met Pegasys bij de behandeling van pediatrische patiënten met CHC in de leeftijd van 3 tot 5 jaar, of diegenen waarbij eerder een adequate behandeling achterwege bleef. Er zijn geen gegevens over pediatrische patiënten met een co-infectie met HCV/HIV of met een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Pegasys wordt subcutaan toegediend in de buik of dij. Uit onderzoek is gebleken dat de blootstelling aan Pegasys verlaagd was na toediening van Pegasys in de arm (zie rubriek 5.2).

Pegasys is ontworpen voor toediening door de patiënt of zorgverlener. Elke spuit moet door één persoon gebruikt worden en is bestemd voor eenmalig gebruik.

Gepaste training wordt aanbevolen voor personen die geen zorgverlener zijn en dit geneesmiddel toedienen. De "Instructie voor de gebruiker" bijgevoegd in de verpakking moet nauwkeurig gevolgd worden door de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa-interferonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Auto-immuun hepatitis
- Ernstige leverdisfunctie of gedecompenseerde levercirrose
- Een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is, in de voorgaande zes maanden (zie rubriek 4.4)
- HIV-HCV-patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6 , behalve als deze volledig toegeschreven kan worden aan indirecte hyperbilirubinemie veroorzaakt door geneesmiddelen zoals atazanavir en indinavir
- Combinatie met telbivudine (zie rubriek 4.5)
- Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4 voor benzylalcohol)
- De aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische aandoening bij pediatrische patiënten, met name ernstige depressie, suïcidale gedachten of zelfmoordpoging

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische aandoeningen en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcidale gedachten en pogingen tot suïcide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Deze effecten zijn zelfs na het staken van de behandeling waargenomen, voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Andere effecten op het centraal zenuwstelsel waaronder agressief gedrag (soms tegen anderen gericht, zoals neiging tot moord), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van mentale staat zijn waargenomen met alfa-interferonen. Alle patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van psychiatrische aandoeningen. Indien symptomen van psychiatrische aandoeningen optreden moet de voorschrijvende arts denken aan de potentiële ernst van deze bijwerkingen en moet de noodzaak van een adequate therapeutische behandeling overwogen worden. Wanneer de symptomen aanhouden of verergeren, of wanneer suïcidale gedachten zijn waargenomen, wordt staken van de behandeling met Pegasys aanbevolen en moet de patiënt gecontroleerd worden, met psychiatrische interventie indien nodig.

Patiënten met bestaande, of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen: Wanneer behandeling met Pegasys noodzakelijk geacht wordt bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, dan moet de behandeling slechts begonnen worden nadat geschikte individuele diagnostische en therapeutische behandeling van de psychiatrische aandoening verzekerd is. Het gebruik van Pegasys bij kinderen en adolescenten met een bestaande of eerdere ernstige psychiatrische aandoening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten die middelen gebruiken/misbruiken:

HCV-geïnfecteerde patiënten met een gelijktijdig optredende stoornis in het gebruik van middelen (alcohol, cannabis, etc.) hebben een verhoogd risico om psychiatrische stoornissen te ontwikkelen of een verergering van bestaande psychiatrische stoornissen te krijgen bij behandeling met interferon-alfa. Als behandeling met interferon-alfa nodig wordt geacht bij deze patiënten, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op andere verslavingen nauwgezet beoordeeld en adequaat gemanaged worden voordat begonnen wordt met behandeling. Indien nodig moet een interdisciplinaire aanpak, waarbij een psychiatrisch zorgverlener of verslavingspecialist betrokken is, overwogen worden om de patiënt te evalueren, behandelen en te volgen. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden tijdens behandeling en zelfs na het stoppen van de behandeling. Vroege interventie bij heroptreden of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en middelengebruik is aanbevolen.

Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten):

Gedurende de behandeling met Pegasys +/- ribavirine tot 48 weken van patiënten van 3 tot 17 jaar kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Het te verwachten voordeel van de behandeling moet zorgvuldig op individuele basis afgewogen worden tegen de veiligheidsresultaten die gevonden zijn voor kinderen en adolescenten in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8 en 5.1). Het is van belang om in overweging te nemen dat de behandeling met Pegasys +/- ribavirine een groeiremming induceerde gedurende de behandeling, waarvan onduidelijk is of deze reversibel is.

Het risico op groeiremming moet afgewogen worden tegen de ziektekenmerken van het kind, zoals bewijs van ziekteprogressie (zichtbare fibrose), comorbiditeiten die de ziekte mogelijk negatief beïnvloeden (zoals een HIV-co-infectie), als ook prognostische factoren voor een respons (bij HBV-infectie vooral HBV-genotype en ALAT-waarden; bij HCV-infectie vooral HCV-genotype en HCV-RNA-waarden) (zie rubriek 5.1).

Waar mogelijk moet het kind na de puberale groeispurt behandeld worden, om het risico op een groeiremming te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op seksuele rijping.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Laboratoriumtesten voor en tijdens de behandeling

Voorafgaand aan de Pegasys-behandeling worden bij alle patiënten standaard hematologische en biochemische laboratoriumtesten aanbevolen.

De volgende criteria kunnen als baseline voor het begin van de behandeling worden beschouwd:

- Trombocytenaantal ≥ 90.000 cellen/ mm^3
- ANC ≥ 1500 cellen/ mm^3
- Doeltreffende controle van de schildklierfunctie (TSH en T4)

Na 2 en na 4 weken moeten hematologische testen worden herhaald en na 4 weken moeten biochemische testen worden uitgevoerd. Verdere testen moeten periodiek tijdens de behandeling worden uitgevoerd (inclusief controle op glucose).

In klinische studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het totaal aantal witte bloedcellen (WBC) en ANC, doorgaans beginnend binnen de eerste 2 weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). Een voortschrijdende daling na 8 weken behandeling kwam niet vaak voor. De daling van het ANC was reversibel na verlaging van de dosis of na afbreken van de behandeling (zie rubriek 4.2). Het ANC bereikte bij de meerderheid van de patiënten in 8 weken normale waarden en keerde bij alle patiënten na ongeveer 16 weken terug naar de aanvangswaarde.

Pegasys-behandeling is in verband gebracht met een daling van het aantal trombocyten dat tijdens de observatieperiode na de behandeling terugkeerde tot het niveau van voor de behandeling (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan een wijziging van de dosis nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Anemie (hemoglobine < 10 g/dl) werd in klinische studies waargenomen bij tot 15% van de CHC-patiënten tijdens de gecombineerde behandeling van Pegasys en ribavirine. De frequentie hangt af van de behandelduur en de dosis ribavirine (zie rubriek 4.8). Bij de vrouwelijke populatie is het risico van de ontwikkeling van anemie hoger.

Men moet voorzichtig zijn wanneer Pegasys in combinatie met myelosuppressieve middelen wordt toegediend.

Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en ribavirine met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was reversibel binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale behandeling en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van de behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij CHC-patiënten waarbij eerdere behandeling ontoereikend was, is nog niet voldoende onderzocht bij patiënten waarbij eerdere behandeling door hematologische bijwerkingen werd onderbroken. Artsen die de behandeling bij deze patiënten overwegen, moeten de risico's nauwkeurig afwegen tegen de voordelen van herbehandeling.

Endocriene stelsel

Bij het gebruik van alfa-interferonen, waaronder Pegasys, zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van reeds bestaande schildklieraandoeningen gemeld. Voor aanvang van de Pegasys-behandeling moet een TSH- en T4-bepaling gedaan worden. Pegasys-behandeling kan ingesteld of voortgezet worden als de TSH-waarden door farmaceutische middelen binnen de normaalwaarden kunnen worden gehouden. Tijdens de behandeling moeten de TSH-waarden bepaald worden als zich bij een patiënt symptomen ontwikkelen die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie (zie rubriek 4.8). Hypoglykemie, hyperglykemie en diabetes mellitus zijn waargenomen na behandeling met Pegasys (zie rubriek 4.8). Patiënten met deze aandoeningen die niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie mogen niet met Pegasys monotherapie of

Pegasys/ribavirine combinatietherapie beginnen. Patiënten die deze aandoeningen ontwikkelen tijdens de behandeling en waarbij de aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie moeten stoppen met de behandeling met Pegasys of Pegasys/ribavirine.

Cardiovasculair stelsel

Hypertensie, supraventriculaire aritmieën, decompensatio cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferonbehandelingen, waaronder Pegasys. Het wordt aanbevolen dat bij patiënten met reeds bestaande cardiale afwijkingen voorafgaand aan de behandeling met Pegasys een electrocardiogram wordt gemaakt. Bij elke verslechtering van de cardiovasculaire status moet de behandeling onderbroken of gestaakt worden. Anemie kan bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening een dosisverlaging of stoppen van ribavirine noodzakelijk maken (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, moet Pegasys gestaakt worden. Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toename in ALAT-spiegels progressief en klinisch significant is of gepaard gaat met verhoogd direct bilirubine, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2 en 4.8).

In tegenstelling tot bij CHC zijn bij CHB exacerbaties van de ziekte tijdens de behandeling niet ongebruikelijk en deze worden gekenmerkt door tijdelijke en mogelijk significante verhogingen van serum ALAT. In klinische studies met Pegasys bij HBV gingen sterke aminotransferaseverhogingen samen met milde veranderingen in andere waarden van de leverfunctie en zonder bewijs van leverdecompensatie. Bij ongeveer de helft van het aantal verhogingen dat 10 x ULN overschrijdt, werd de Pegasys-dosering verlaagd of de behandeling onderbroken totdat de aminotransferaseverhogingen afnamen, terwijl bij de overige gevallen de behandeling onveranderd voortgezet werd. Frequentere controle van de leverfunctie werd aanbevolen in alle gevallen.

Overgevoeligheid

Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie) zijn zelden waargenomen tijdens alfa-interferonbehandeling. Als dit gebeurt, moet de behandeling gestaakt worden en moet onmiddellijk de vereiste medische behandeling ingesteld worden. Onderbreking van de behandeling is niet nodig bij voorbijgaande huiduitslag.

Auto-immuunziekte

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens de behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met een predispositie voor het krijgen van auto-immuunziekten, kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met klachten of symptomen die overeenkomen met die van auto-immuunziekten moeten zorgvuldig geëvalueerd worden en de baat-risico balans van een voortgezette behandeling moet opnieuw beoordeeld worden (zie ook *Endocriene stelsel* in rubriek 4.4 en 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met CHC die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale behandeling worden gestopt en corticosteroïdenbehandeling worden besproken (zie rubriek 4.8).

Koorts/infecties

Hoewel koorts gepaard kan gaan met het griepachtige syndroom dat vaak gemeld wordt tijdens interferonbehandeling, moeten andere oorzaken van persisterende koorts, voornamelijk ernstige infecties (bacterieel, viraal, mycotisch), worden uitgesloten, vooral bij patiënten met neutropenie. Ernstige infecties (bacterieel, viraal, mycotisch) en sepsis zijn gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen, waaronder Pegasys. Er moet onmiddellijk worden gestart met geschikte anti-infectieve behandeling en staken van de behandeling moet overwogen worden.

Veranderingen betreffende het oog

Retinopathie waaronder bloedingen van de retina, "cotton wool spots", papiloedeem, opticusneuropathie en obstructie van de arterie of vene van de retina die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, zijn in zeldzame gevallen gemeld bij Pegasys. Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een oogonderzoek ondergaan. Elke patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet direct een volledig oogonderzoek ondergaan. Volwassen en pediatrische patiënten met een reeds bestaande oogaandoening (bijv. diabetische of hypertensieve retinopathie) moeten tijdens de behandeling met Pegasys regelmatig oftalmologisch onderzocht worden. De behandeling met Pegasys moet gestaakt worden bij patiënten bij wie nieuwe oftalmologische aandoeningen ontstaan of bij wie deze aandoeningen verergeren.

Pulmonale veranderingen

Pulmonale symptomen waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumonitis, zijn gemeld tijdens de behandeling met Pegasys. In geval van persisterende of onverklaarbare pulmonale infiltraten of een verminderde longfunctie moet de behandeling gestaakt worden.

Huidaandoening

Het gebruik van alfa-interferonen is in verband gebracht met exacerbatie of provocatie van psoriasis en sarcoïdose. Pegasys moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met psoriasis en in gevallen van nieuwe of verergering van psoriasislaesies moet staken van de behandeling overwogen worden.

Transplantatie

De veiligheid en de effectiviteit van een behandeling met Pegasys en ribavirine bij patiënten met een levertransplantatie of andere transplantaties zijn niet vastgesteld. Lever- en niertransplantaatafstotingen zijn gemeld met Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine.

HIV-HCV-co-infectie

Raadpleeg de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden met de HCV-behandeling om geïnformeerd te worden over toxiciteit, voor mogelijkheden om deze in de hand te houden en de mogelijkheid tot overlappende toxiciteit met Pegasys met of zonder ribavirine, specifiek voor ieder product. In studie NR15961 was de incidentie van pancreatitis en/of lactaatacidose 3% (12/398) voor patiënten die gelijktijdig behandeld werden met stavudine en interferonbehandeling, met of zonder ribavirine.

Bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met HIV en die behandeld worden met "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART), kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van lactaatacidose. Daarom is voorzichtigheid geboden als Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan een HAART behandeling (zie SmPC van ribavirine).

Bij patiënten met een co-infectie en met gevorderde cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van leverdecompensatie en mogelijk overlijden als ze behandeld worden met ribavirine in combinatie met interferonen, waaronder Pegasys. Uitgangsv variabelen bij cirrosepatiënten met co-infectie die geassocieerd kunnen zijn met leverdecompensatie omvatten: verhoogd serum bilirubine, verlaagd hemoglobine, verhoogd alkalische fosfatase of verlaagd aantal trombocyten en behandeling met didanosine (ddI).

Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling moeten patiënten met co-infectie nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van leverdecompensatie (waaronder ascites, encefalopathie, varicesbloeding, verminderde synthese functie van de lever: bijv. Child-Pugh score van 7 of hoger). De Child-Pugh score kan beïnvloed worden door factoren gerelateerd aan de behandeling (bijv. indirecte hyperbilirubinemie, verlaagd albumine) en is niet noodzakelijkerwijs toe te schrijven aan leverdecompensatie. Behandeling met Pegasys moet onmiddellijk worden gestaakt bij patiënten met leverdecompensatie.

Voor patiënten met een HIV-HCV-co-infectie zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CD4-waarden van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-waarden.

Dentale en periodontale aandoeningen

Dentale en periodontale aandoeningen, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. Tevens kan een droge mond een ongunstige invloed hebben op het gebit en de slijmvliezen van de mond bij langetermijnbehandeling met de combinatie Pegasys en ribavirine. Patiënten moeten hun gebit tweemaal per dag grondig poetsen en hun gebit regelmatig laten controleren. Tevens kunnen enkele patiënten last krijgen van braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze geadviseerd worden hun mond na het braken grondig te spoelen.

Gebruik van peginterferon als langdurige onderhoudsmonotherapie (niet-goedgekeurd gebruik)

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie in de Verenigde Staten (HALT-C) van HCV non-responder patiënten met verschillende gradaties van fibrose, werd 3,5 jaar behandeling met 90 mcg/week Pegasys monotherapie bestudeerd. In deze studie werd geen significante afname gezien van de mate van fibroseprogressie of hieraan gerelateerde klinische voorvallen.

Hulpstoffen

Pegasys bevat benzylalcohol. Mag niet aan te vroeg geboren baby's en neonaten gegeven worden. Kan toxische reacties en anafylactische reacties bij baby's en kinderen tot 3 jaar veroorzaken.

Pegasys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Toediening van 180 mcg Pegasys eenmaal per week gedurende 4 weken bij gezonde mannelijke personen toonde geen enkel effect op de farmacokinetische profielen van mefenytoïne, dapson, debrisoquine en tolbutamide, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat Pegasys geen effect heeft op de metabole activiteit *in vivo* van cytochroom P450 3A4, 2C9, 2C19 en 2D6 iso-enzymen.

In dezelfde studie werd een 25% toename van de AUC van theofylline (marker van cytochroom P450 1A2 activiteit) waargenomen, hetgeen aantoont dat Pegasys cytochroom P450 1A2-activiteit remt. Bij patiënten die theofylline en Pegasys tegelijkertijd gebruiken, moeten de serumconcentraties van theofylline gecontroleerd worden en moet de dosis van theofylline dienovereenkomstig worden aangepast. De interactie tussen theofylline en Pegasys is waarschijnlijk maximaal na meer dan 4 weken Pegasys-behandeling.

Patiënten met HCV-mono-infectie en patiënten met HBV-mono-infectie

Tijdens een farmacokinetisch onderzoek onder 24 patiënten met HCV die gelijktijdig een onderhoudsbehandeling met methadon (mediane dosering van 95 mg, variërend van 30 mg tot 150 mg) ontvingen, werd behandeling met Pegasys 180 mcg subcutaan eenmaal per week gedurende 4 weken geassocieerd met gemiddelde methadonspiegels die 10% tot 15% hoger waren ten opzichte van baseline. De klinische significantie van deze bevinding is onbekend, patiënten moeten echter gecontroleerd worden op symptomen van methadonvergiftiging. Met name bij patiënten die een hoge dosis methadon krijgen, moet rekening worden gehouden met het risico op QTc-verlenging.

Ribavirine kan interfereren met het azathioprinemetabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van peginterferon-alfa-2a en ribavirine

met azathioprine moet worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van ribavirine met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen moet worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Resultaten uit farmacokinetische substudies van cruciale fase III-studies toonden geen farmacokinetische interactie aan van lamivudine op Pegasys bij HBV-patiënten of tussen Pegasys en ribavirine bij HCV-patiënten.

In een klinische studie is de combinatie van telbivudine 600 mg per dag met gepegyleerd interferon-alfa-2a 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend bij de behandeling van HBV onderzocht. Deze studie geeft aan dat de combinatie geassocieerd wordt met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze gebeurtenissen is niet bekend, waardoor de combinatiebehandeling met telbivudine en andere interferonen (gepegyleerd of standaard) ook een hoger risico met zich mee kan brengen. Bovendien is het voordeel van de combinatie van telbivudine met interferon-alfa (gepegyleerd of standaard) momenteel niet vastgesteld. Daarom is de combinatie van Pegasys met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Er is geen duidelijk bewijs van geneesmiddeleninteractie waargenomen bij 47 patiënten met HIV-HCV-co-infectie die een 12 weken durende farmacokinetische studie naar de effecten van ribavirine op de intracellulaire fosforylering van enkele nucleoside reverse transcriptase remmers (lamivudine en zidovudine of stavudine) afronden. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit, waren de betrouwbaarheidsintervallen zeer breed. Plasma blootstelling aan ribavirine bleek niet beïnvloed te zijn door gelijktijdige toediening van nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's).

Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Blootstelling aan didanosine of zijn actieve metabooliet (dideoxyadenosine 5'-trifosfaat) is *in-vitro* verhoogd wanneer didanosine gelijktijdig met ribavirine toegediend wordt. Meldingen van fataal leverfalen, perifere neuropathie, pancreatitis en symptomatische hyperlactatemie/lactatacidose zijn gedaan bij gebruik van ribavirine.

Exacerbatie van anemie door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine onderdeel was van het gebruikte HIV behandelregime. Het exacte mechanisme moet echter nog opgehelderd worden. Het gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Het moet worden overwogen om zidovudine te vervangen in een antiretroviraal combinatiebehandelregime als dit reeds is ingesteld. Dit zou voornamelijk belangrijk zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van peginterferon-alfa-2a bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met interferon-alfa-2a is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) en het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of peginterferon-alfa-2a/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding voorafgaand aan de behandeling worden gestopt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van peginterferon-alfa-2a op de vruchtbaarheid van vrouwen. Een verlenging van de menstruele cyclus is waargenomen met peginterferon-alfa-2a bij vrouwelijke apen (zie rubriek 5.3).

Het gebruik samen met ribavirine

Bij alle diersoorten die blootgesteld werden aan ribavirine, werden aanzienlijke teratogene en/of embryocide effecten aangetoond. De behandeling met ribavirine is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Er moet de uiterste zorg besteed worden aan het voorkomen van zwangerschap bij vrouwelijke patiënten of bij de partners van mannelijke patiënten die Pegasys gebruiken in combinatie met ribavirine. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling. Lees ook de SmPC van ribavirine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pegasys heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten, bij wie zich duizeligheid, verwardheid, slaperigheid of vermoeidheid ontwikkelen, moeten erop gewezen worden het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Chronische hepatitis B bij volwassen patiënten

In klinische studies met 48 weken behandeling en 24 weken follow-up was het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de gemelde bijwerkingen opmerkelijk lager bij CHB-patiënten die behandeld werden met Pegasys-monotherapie in vergelijking tot CHC-patiënten die behandeld werden met Pegasys-monotherapie (zie Tabel 9). Bijwerkingen kwamen voor bij 88% van de met Pegasys behandelde patiënten, in vergelijking met 53% van de patiënten uit de lamivudinevergelijkingsgroep, terwijl 6% van de met Pegasys behandelde en 4% van de met lamivudine behandelde patiënten ernstige bijwerkingen kregen tijdens de studies. Bijwerkingen of afwijkingen in de laboratoriumwaarden resulteerden bij 5% van de patiënten in beëindiging van de Pegasys-behandeling, terwijl minder dan 1% van de patiënten de lamivudinebehandeling beëindigde vanwege deze redenen. Het percentage patiënten met cirrose dat de behandeling beëindigde, was vergelijkbaar met dat voor de gehele populatie in elke behandelgroep.

Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

De frequentie en de ernst van de meest voorkomende bijwerkingen bij Pegasys komen overeen met die welke gemeld zijn met interferon-alfa-2a (zie Tabel 9). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij Pegasys 180 mcg waren meestal licht tot matig ernstig en ze waren behandelbaar zonder dat aanpassing van de dosis of stoppen van de behandeling noodzakelijk was.

Chronische hepatitis C in eerdere non-responder patiënten

In het algemeen was het veiligheidsprofiel van Pegasys in combinatie met ribavirine bij eerdere non-responder patiënten gelijk aan dat bij niet eerder behandelde patiënten. In een klinische studie werden patiënten die niet gereageerd hadden op gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine behandeling, behandeld gedurende 48 of 72 weken. De frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de studie in verband met bijwerkingen of abnormale laboratoriumwaarden door de Pegasys-behandeling en

ribavirine-behandeling was respectievelijk 6% en 7% in de 48 weken arm en respectievelijk 12% en 13% in de 72 weken arm. Evenzo was bij patiënten met cirrose of transitie naar cirrose, de frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de Pegasys-behandeling en ribavirine-behandeling hoger in de 72 weken behandelarm (13% en 15%) dan in de 48 weken arm (6% en 6%). Patiënten die zich terugtrokken uit voorafgaande behandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine vanwege hematologische toxiciteit werden uitgesloten van deelname aan deze studie.

In een andere klinische studie werden non-responder patiënten, met gevorderde fibrose of cirrose (Ishak-score van 3 tot 6) en een trombocytenaantal bij aanvang zo laag als 50.000 cellen/mm³, behandeld gedurende 48 weken. Abnormale hematologische laboratoriumwaarden die werden gezien tijdens de eerste 20 weken van de studie waren anemie (26% van de patiënten ervoer een hemoglobinewaarde van < 10 g/dl), neutropenie (30% ervoer een ANC < 750 cellen/mm³) en trombocytopenie (13% ervoer een trombocytenaantal van < 50.000 cellen/mm³) (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C- en HIV-co-infectie

Bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie waren de klinische bijwerkingsprofielen gemeld voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan de profielen waargenomen bij patiënten met HCV-mono-infectie. Bij HIV-HCV-patiënten die Pegasys en ribavirine als combinatietherapie gebruikten zijn nog andere bijwerkingen gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 2\%$ van de patiënten: hyperlactacidemie/lactatacidose, influenza, pneumonie, affectlabiliteit, apathie, tinnitus, faryngolaryngeale pijn, cheilitis, verworven lipodystrofie en chromaturie. Behandeling met Pegasys was geassocieerd met een verlaging van het absolute aantal CD4+ cellen binnen de eerste 4 weken zonder een reductie van het percentage CD4+ cellen. De afname van het aantal CD4+ cellen was reversibel na verlaging van de dosis of staken van de behandeling. Het gebruik van Pegasys had geen waarneembare negatieve invloed op de controle van de HIV viremie gedurende de behandeling of follow-up. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de veiligheid voor patiënten met een co-infectie en < 200 CD4+ cellen/ μ l.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 9 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens Pegasys monotherapie bij volwassen patiënten met CHB of CHC en met Pegasys in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC. Bijwerkingen gemeld in klinische studies worden als volgt in frequentie gecategoriseerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000). Voor spontane meldingen van bijwerkingen afkomstig van post-marketing ervaring, is de frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden weergegeven in afnemende mate van ernst binnen elke frequentie-categorie.

Tabel 9: Bijwerkingen gemeld tijdens Pegasys monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC in klinische studies en na het in de handel brengen

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, orale candidiasis, herpes simplex, schimmel-, virale en bacteriële infecties	Pneumonie, huidinfectie	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasmata, benigne en maligne			Hepatisch neoplasma			

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocyto- penie, anemie, lymfadenopath ie		Pancytopenie	Aplastische anemie	Pure red cell aplasia
Immuunsysteem- aandoeningen			Sarcoïdose, ontsteking van de schildklier	Anafylaxie, systemische lupus erythematosus , reumatoïde artritis	Idiopathische of trombotische trombocytope nische purpura	Afstoting lever- en nier- transplantaat, ziekte van Vogt- Koyanagi- Harada
Endocriene aandoeningen		Hypo- thyreoïdie, hyper- thyreoïdie	Diabetes	Diabetische ketoacidose		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie		Dehydratie			
Psychische stoornissen	Depressie*, angst, slapeloos- heid*	Agressie, stemmings- verandering emotionele stoornissen, nervositeit, verminderd libido	Suïcideneigin g, hallucinaties	Suïcide, psychotische stoornis		Manie, bipolaire stoornissen, moordneiging
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid *, verminderde concentratie	Syncope, migraine, verminderd geheugen, zwakte, hypo- esthesie, hyperesthesie, paresthesie, tremor, smaakstoornis, nachtmerries, slaperigheid	Perifere neuropathie	Coma, convulsies, aangezichts- verlamming		Cerebrale ischemie
Oogaandoeningen		Troebel zien, pijn in het oog, oogontsteking, xeroftalmie	Retinale bloeding	Optische neuropathie, papiloedeem, retinale vasculaire aandoening, retinopathie, corneaal ulcer	Verlies van het gezichtsvermo gen,	Sereuze netvlies- loslating
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen		Vertigo, oorpijn	Gehoorverlie s			

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Hartaandoeningen		Tachycardie, perifeer oedeem, palpitaties		Myocard infarct, congestief hartfalen, cardiomyopat hie angina, aritmie, boezem fibrilleren, pericarditis, supraventricul aire tachycardie		
Bloedvat- aandoeningen		Opvliegers	Hypertensie	Cerebrale hemorragie, vasculitis		Perifere ischemie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspnoe, hoest	Inspannings- dyspnoe, epistaxis, nasofaryngitis, sinus congestie, nasale congestie, rhinitis, keelpijn	Piepende ademhaling	Interstitiële pneumonitis, inclusief fataal verloop, pulmonale embolie		Pulmonale arteriële hypertensie [§]
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree*, misselijkheid*, buikpijn*	Braken, dyspepsie, dysfagie, mondulceratie, bloedend tandvlees, tongontsteking, stomatitis, flatulentie, droge mond	Gastro- intestinale bloeding	Maagzweer, pancreatitis		Ischemische colitis, tongpigmentat ie
Lever- en galaandoeningen			Leverdis- functie	Leverfalen, cholangitis, lever- vervetting		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia, dermatitis, pruritus, droge huid	Psoriasis, urticaria, eczeem, uitslag, toegenomen zweeten, huidaandoenin g, lichtover- gevoeligheids- reactie, nachtelijk zweeten			Stevens- johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio- oedeem, multiform erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie, artralgie	Rugpijn, arthritis, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, pijn in de skeletspieren, spierkrampen		Myositis		Rabdo- myolyse

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Nier- en urineweg- aandoeningen				Nierinsufficië ntie		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Impotentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Pyrexie, rillingen*, pijn*, asthenie, vermoeid- heid, reactie op de injectie- plaats*, irriteerbaar- heid*	Pijn op de borst, influenza achtige aandoening, malaise, lethargie, opvliegers, dorst				
Onderzoeken		Gewichtsafna me				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscompl icaties				Overdosering		

* Deze bijwerkingen werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld bij patiënten met CHB die zijn behandeld met Pegasys monotherapie

§ Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, HIV-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Laboratoriumwaarden

De behandeling met Pegasys ging gepaard met afwijkende laboratoriumwaarden: verhoogd ALAT, verhoogd bilirubine, verstoring van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie), hyperglykemie, hypoglykemie en verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4). Zowel bij Pegasys monotherapie als bij de gecombineerde behandeling met ribavirine kwamen bij tot 2% van de patiënten verhoogde ALAT-spiegels voor die leidden tot dosisaanpassing of stoppen van de behandeling.

De behandeling met Pegasys ging gepaard met een vermindering van de hematologische waarden (leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie en hemoglobine), die zich in het algemeen herstelden na dosisaanpassing en binnen 4-8 weken na het beëindigen van de behandeling terugkeerden tot de waarden van voor de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Matige (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) en ernstige (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropenie werd gezien bij respectievelijk 24% (216/887) en 5% (41/887) van de patiënten die gedurende 48 weken 180 mcg Pegasys en 1000/1200 mg ribavirine kregen.

Anti-interferonantilichamen

1-5% van de patiënten die behandeld werden met Pegasys ontwikkelden neutraliserende anti-interferonantilichamen. Zoals bij andere interferonen was er een hogere incidentie van neutraliserende antilichamen waarneembaar bij CHB. Dit correleerde echter bij geen van beide ziekten met een gebrek aan therapeutische respons.

Schildklierfunctie

Behandeling met Pegasys ging gepaard met klinisch significante afwijkingen in de laboratoriumwaarden van de schildklier die een klinische interventie vereisten (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die Pegasys/ribavirine (NV15801) kregen, kwam de waargenomen frequentie (4,9%) overeen met die welke wordt waargenomen bij andere interferonen.

Laboratoriumwaarden voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Alhoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwam bij HIV-HCV-patiënten, kon de meerderheid onder controle worden gehouden door aanpassing van de dosis en het gebruik van groeifactoren, en was slechts zelden vroegtijdige beëindiging van de behandeling noodzakelijk. Een verlaging van de ANC-waarden tot onder 500 cellen/mm³ is waargenomen bij 13% en 11% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Een afname in het aantal trombocyten tot onder de 50.000 cellen/mm³ is waargenomen bij 10% en 8% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Anemie (hemoglobine < 10g/dl) is gemeld bij 7% en 14% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie ontvingen.

Pediatrische patiënten

Chronische hepatitis B

In een klinische studie (YV25718) met 111 pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar oud) die behandeld werden met Pegays gedurende 48 weken was het veiligheidsprofiel consistent met dat van volwassenen met CHB en dat van pediatrische patiënten met CHC.

In studie YV25718 waren in week 48 van de behandeling ten opzichte van baseline de gemiddelde veranderingen in lengte en gewicht voor leeftijd Z-scores -0,07 en -0,21 (respectievelijk n=108 en n=106) bij patiënten behandeld met Pegasys in vergelijking met -0,01 en -0,08 (beiden n=47) bij onbehandelde patiënten. In week 48 van de Pegasys-behandeling werd een daling van lengte of gewicht waargenomen van meer dan 15 percentielen van de normatieve groeicurven, bij 6% van de patiënten in lengte en 11% van de patiënten in gewicht, terwijl dit in de onbehandelde groep 2% van de patiënten in lengte en 9% in gewicht was. Er zijn van deze patiënten geen gegevens beschikbaar over de langetermijnfollow-up na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C

In een klinische studie met 114 pediatrische patiënten (5 tot 17 jaar oud) die behandeld werden met Pegasys alleen of in combinatie met ribavirine (zie rubriek 5.1), waren dosisaanpassingen nodig bij ongeveer een derde van de patiënten, meestal vanwege neutropenie en anemie. In het algemeen was het veiligheidsprofiel waargenomen bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van volwassenen. In de pediatrische studie waren de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met combinatietherapie gedurende 48 weken met Pegasys en ribavirine influenza-achtig ziektebeeld (91%), hoofdpijn (64%), gastro-intestinale aandoening (56%) en reactie op de injectieplaats (45%). Een volledige lijst van gemelde bijwerkingen in deze behandelgroep (n = 55) wordt gegeven in Tabel 10. Zeven patiënten die behandeld werden met de combinatietherapie Pegasys en ribavirine gedurende 48 weken staakten de behandeling vanwege veiligheidsredenen (depressie, afwijkende psychiatrische beoordeling, blindheid van voorbijgaande aard, retinaal exsudaat, hyperglykemie, diabetes mellitus type I en anemie). De meeste bijwerkingen gemeld in deze studie waren licht of matig van ernst. Bij 2 patiënten in de combinatietherapiegroep Pegasys en ribavirine werden ernstige bijwerkingen gemeld (hyperglykemie en cholecystectomie).

Bij pediatrische patiënten werd groeiremming waargenomen (zie rubriek 4.4). Pediatrische patiënten behandeld met een combinatietherapie van Pegasys en ribavirine vertoonden een vertraging in gewichts- en lengtetoeename na 48 weken behandeling ten opzichte van baseline. 'Gewicht voor leeftijd'- en 'lengte voor leeftijd'-percentielen van patiënten uit de normatieve populatie namen af gedurende de behandeling. Aan het einde van 2 jaar follow-up na de behandeling waren de meeste

patiënten weer terug op baseline van de normatieve groeicurvepercentielen voor gewicht en lengte (gemiddeld gewichtpercentiel was 64% op baseline en 60% 2 jaar na behandeling; gemiddeld lengtepercentiel was 54% op baseline en 56% 2 jaar na behandeling). Aan het einde van de behandeling had 43% van de patiënten een verlaging in gewichtpercentiel van 15 percentiel of meer en 25% (13 van de 53) had een verlaging in lengtepercentiel van 15 percentiel of meer op de normatieve groeicurves. Twee jaar na de behandeling bleef 16% van de patiënten (6 van de 38) 15 percentiel of meer onder hun baseline gewichtcurve en 11% (4 van de 38) bleef 15 percentiel of meer onder hun baseline lengtecurve.

Van de patiënten die de originele studie voltooiden, nam 55% (21 van de 38) deel aan de langetermijnfollow-up die doorliep tot aan 6 jaar na de behandeling. De studie toonde aan dat het herstel in groei 2 jaar na de behandeling aanhield tot 6 jaar na de behandeling. Enkele patiënten, die 2 jaar na de behandeling meer dan 15 percentielen onder hun baseline lengtecurve zaten, keerden 6 jaar na de behandeling terug op percentielen vergelijkbaar met de baseline lengtecurve, of er werd een veroorzakende factor geïdentificeerd die niet gerelateerd was aan de behandeling. De hoeveelheid beschikbare gegevens is niet voldoende om te kunnen concluderen dat groeiremming door blootstelling aan Pegasys altijd reversibel is.

Tabel 10: Bijwerkingen gemeld onder pediatrische patiënten geïnfecteerd met HCV en ingedeeld in de ‘Pegasys plus ribavirine’-groep in studie NV17424

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Besmettelijke mononucleose, faryngitis door Streptococcus, influenza, virale gastroenteritis, candidiasis, gastro-enteritis, tandabces, hordeolum, urineweginfectie, nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hyperglykemie, type 1-diabetes mellitus
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie, angst, hallucinaties, abnormaal gedrag, agressie, boosheid, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, verstoorde aandacht, migraine
Oogaandoeningen		Tijdelijke blindheid, retinale exsudaten, gezichtsvermindering, oogirritatie, pijn in het oog, pruritus aan het oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe, epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale stoornissen	Pijn in de bovenbuik, stomatitis, misselijkheid, afteuze stomatitis, mondaandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, pruritus, alopecia	Gezwellen gezicht, erythema fixatum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de skeletspieren	Rugpijn, pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysuria, incontinentie, urinewegaandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vaginale afscheiding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Influenza-achtige ziekteverschijnselen, reactie op de injectieplaats, prikkelbaarheid, vermoeidheid	Pyrexia, hematoom door het aanprikken van een bloedvat, pijn
Onderzoeken		Abnormale psychische evaluatie
Chirurgische en medische verrichtingen		Trekken van tanden, cholecystectomie
Sociale omstandigheden		Onderwijsproblemen

Laboratoriumwaarden

Bij verlaging in hemoglobine, neutrofielen, trombocyten of verhoogd ALAT kan dosisverlaging of het permanent staken van de behandeling nodig zijn (zie rubriek 4.2). De meeste laboratoriumafwijkingen, waargenomen tijdens de klinische studie, keerden terug naar baseline kort na het staken van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Er zijn overdoseringen gemeld van twee injecties op opeenvolgende dagen (in plaats van een wekelijks interval) tot dagelijkse injecties gedurende 1 week (d.w.z. 1260 mcg/week). Bij geen van deze patiënten traden ongebruikelijke, ernstige of behandlingsbeperkende bijwerkingen op. Er zijn in klinische studies bij respectievelijk niercelcarcinoom en chronische myeloïde leukemie, wekelijkse doses tot 540 en 630 mcg toegediend. Dosisbeperkende toxiciteiten waren vermoeidheid, verhoogde leverenzymen, neutropenie en trombocytopenie, overeenstemmend met interferonbehandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, interferon, ATC-code L03A B11

Werkingsmechanisme

De conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxypolyethyleenglycol) aan interferon-alfa-2a vormt een gepegyleerd interferon-alfa-2a (Pegasys). Pegasys bezit de antivirale en antiproliferatieve *in-vitro*-activiteiten die karakteristiek zijn voor interferon-alfa-2a.

Interferon-alfa-2a is geconjugeerd met bis-[monomethoxypolyethyleenglycol] tot een substitutiegraad van één mol polymeer/mol eiwit. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 60.000 waarvan het eiwitgedeelte ongeveer 20.000 is.

Farmacodynamische effecten

HCV RNA waarden dalen op een bifasische wijze bij responderende patiënten met hepatitis C die behandeld werden met 180 mcg Pegasys. De eerste dalingsfase doet zich voor 24 tot 36 uur na de eerste dosis Pegasys en wordt gevolgd door de tweede dalingsfase die zich voortzet gedurende de volgende 4 tot 16 weken bij patiënten die een aanhoudende respons bereiken. Ribavirine had geen significant effect op de initiële virale kinetiek gedurende de eerste 4 tot 6 weken bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2a of interferon-alfa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronische hepatitis B

Voorspelbaarheid van de respons

Een meta-analyse op patiëntniveau van 9 klinische onderzoeken (n = 1423) met Pegasys bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten toonde aan dat HBsAg en HBV-DNA-waarden in week 12 van de behandeling bij bepaalde genotypes voorspellend zijn voor de eindresultaten in week 24 van de behandeling. De operationele kenmerken van deze biomarkers worden weergegeven in tabel 11. Er kan geen enkele biomarker met een cut-off geïdentificeerd worden om alle operationele kenmerken (negatieve voorspellende waarde [NPV], gevoeligheid, specificiteit) en praktische kenmerken (eenvoud, gemak) te optimaliseren. De overweging om de behandeling vroegtijdig te beëindigen moet in de context van een specifieke klinische situatie worden geëvalueerd.

Bij HBeAg-positieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B en C wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 8 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBeAg-seroconversie en HBV-DNA < 2000 IE/ml na 24 weken behandeling (NPV > 90%) niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A en D was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd.

Bij HBeAg-negatieve patiënten met HBV-genotype D-infectie wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBV-DNA < 2000 IE/ml en ALAT-normalisatie na 24 weken behandeling niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd. Er kan geen biomarker geïdentificeerd worden met een toereikend resultaat bij HBeAg-negatieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B of C.

Andere gepubliceerde 'on treatment'-biomarkers die voorspellend zijn voor het uiteindelijke resultaat van de Pegasys-behandeling kunnen overwogen worden.

Tabel 11: Prestatie van individuele biomarkers in week 12 van de behandeling bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten per genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Gevoeligheid	Specificiteit
HBeAg-positief^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatief^(a)				
D	HBsAg > 20,000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6.5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatieve voorspellende waarde; gevoeligheid = % van alle responders die niet voldoen aan de stopregel;

specificiteit = % van alle non-responders die wel voldoen aan de stopregel

(a) De behandelrespons bij HBeAg-positieve patiënten werd gedefinieerd als HBeAg seroconversie (gedefinieerd als verlies van HBeAg en aanwezigheid van anti-HBe) + HBV-DNA < 2000 IE/ml 6 maanden na de behandeling. De behandelrespons bij HBeAg-negatieve patiënten werd gedefinieerd als HBV-DNA < 2000 IE/ml + ALAT-normalisatie 6 maanden na de behandeling.

In alle klinische studies werden patiënten opgenomen met CHB met een actieve virale replicatie gemeten via HBV-DNA, verhoogde ALAT-spiegels en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. Studie WV16240 betrof patiënten die positief waren voor HBeAg, terwijl studie WV16241 patiënten betrof die negatief waren voor HBeAg en positief voor anti-HBe. De duur van de behandeling was in beide studies 48 weken met 24 weken behandelingsvrije follow-up. Beide studies vergeleken Pegasys plus placebo vs Pegasys plus lamivudine vs lamivudine alleen. Er werden geen patiënten met HBV-HIV-co-infectie opgenomen in deze klinische studies.

De responswaarden aan het eind van de follow-up voor de twee studies zijn weergegeven in Tabel 12. Voor studie WV16240 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid HBeAg seroconversie en HBV-DNA lager dan 10⁵ kopieën/ml. Voor studie WV16241 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid normalisatie van ALAT en HBV-DNA onder 2 x 10⁴ kopieën/ml. HBV-DNA werd bepaald met behulp van de COBAS AMPLICOR HBV MONITOR Assay (detectiegrens 200 kopieën/ml).

Een totaal van 283/1351 (21%) van de patiënten had gevorderde fibrose of cirrose, 85/1351 (6%) had cirrose. Er was geen verschil in de mate van respons tussen deze patiënten en patiënten zonder fibrose of cirrose.

Tabel 12: Serologische, virologische en biochemische respons bij CHB

Respons-parameter	HBeAg-positief Studie WV16240			HBeAg-negatief / anti-HBe-positief Studie WV16241		
	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
HBeAg Sero-conversie	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA-respons *	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
ALAT-normalisatie	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HBsAg Sero-conversie	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Voor HBeAg-positieve patiënten: HBV-DNA < 10⁵ kopieën /ml

Voor HBeAg-negatieve/anti-HBe-positieve patiënten: HBV-DNA < 2 x 10⁴ kopieën/ml

p-waarde (vs. lamivudine) ≤ 0,01 (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologische respons was gelijk voor de drie behandelgroepen in iedere studie; echter patiënten die 24 weken na afloop van de behandeling een aanhoudende respons vertoonden, hadden ook significant vaker een histologische verbetering.

Alle patiënten die de fase III studies afgerond hadden, kwamen in aanmerking deel te nemen aan een langetermijn follow-up studie (WV16866). Onder de patiënten uit studie WV16240 die Pegasys monotherapie ontvingen en deelnamen aan de langetermijn follow-up studie, was de mate van aanhoudende HBeAg seroconversie 12 maanden na afloop van de behandeling 48% (73/153). Voor patiënten uit studie WV16241 die Pegasys monotherapie ontvingen, was de mate van HBV-DNA-respons en ALAT-normalisatie 12 maanden na afloop van de behandeling respectievelijk 42% (41/97) en 59% (58/99).

Chronische hepatitis C

Voorspelbaarheid van de respons

Zie rubriek 4.2, in Tabel 2.

Dosisrespons bij monotherapie

De dosis van 180 mcg ging in een directe vergelijking met 90 mcg gepaard met een betere aanhoudende virologische respons bij patiënten met cirrose, maar sterk overeenkomende resultaten werden verkregen in een studie bij non-cirrotische patiënten met doses van 135 mcg en 180 mcg.

Bevestigende klinische studies bij niet eerder behandelde volwassen patiënten

In alle klinische studies werden nog niet eerder met interferon behandelde patiënten opgenomen met CHC die bevestigd was door detecteerbare spiegels van serum HCV RNA, verhoogde ALAT-spiegels (met uitzondering van studie NR16071) en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. In studie NV15495 werden specifiek patiënten opgenomen met een histologische diagnose van cirrose (ongeveer 80%) of overgang naar cirrose (ongeveer 20%). Alleen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie waren opgenomen in studie NR15961 (zie Tabel 21). Deze patiënten hadden een stabiele HIV-infectie en het gemiddelde aantal CD4 T-cellen was ongeveer 500 cellen/μl.

Voor patiënten met HCV-mono-infectie en HIV-HCV-co-infectie, voor behandelingschema's, behandeluur en studieresultaten zie respectievelijk Tabel 13, 14, 15 en 21. Virologische respons werd gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV RNA, gemeten door de COBAS AMPLICOR™ HCV Test, versie 2.0 (detectiegrens 100 kopieën/ml equivalent aan 50 Internationale Eenheden/ml) en een negatief monster, ongeveer 6 maanden na beëindiging van de behandeling, werd gedefinieerd als aanhoudende respons.

Tabel 13: Virologische respons bij CHC-patiënten

	Pegasys monotherapie				Pegasys combinatietherapie		
	niet-cirrotisch en cirrotisch		cirrotisch		niet-cirrotisch en cirrotisch		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942	Studie NV15801	
	Pegasys 180 mc g	interferon -alfa-2a 6 MIU/3 MIU & 3 MIU (N=478) 48 weken	Pegasys 180 mc g (N=87) 48 weken	interferon -alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg (N=436) 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg (N=453) 48 weken	interferon-alfa-2b 3 MIU & ribavirine 1000/1200 mg (N=444) 48 weken
Respons aan het eind van behandeling	55 - 69%	22 – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Totaal aanhoudende respons	28 - 39%	11 – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* 95% BI voor het verschil: 11% tot 33%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% BI voor het verschil: 3% tot 16%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

De virologische respons van patiënten met HCV mono-infectie behandeld met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en “viral load” vóór behandeling, en in relatie tot genotype, “viral load” vóór behandeling en een “rapid viral reponse” in week 4, is samengevat in respectievelijk Tabel 14 en Tabel 15. De resultaten van studie NV15942 verschaffen de rationale voor het op basis van genotype, “viral load” bij aanvang en “viral reponse” in week 4 aanbevolen behandelingschema (zie Tabel 1, 14 en 15).

Het verschil tussen de behandelingschema's werd in het algemeen niet beïnvloed door het al dan niet aanwezig zijn van cirrose; daarom zijn de aanbevelingen voor behandeling voor genotype 1, 2 of 3 niet afhankelijk van aanwezigheid van dit kenmerk bij aanvang van de behandeling.

Tabel 14: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en “viral load” vóór behandeling, na combinatietherapie van Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

	Studie NV15942				Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Interferon- alfa-2b 3 MIU & ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Genotype 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Lage “viral load”	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Hoge “viral load”	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotype 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Lage “viral load”	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Hoge “viral load”	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg, 48 weken: Odds Ratio (95% BI) = 1,52 (1,07 tot 2,17). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 24 weken: Odds Ratio (95% BI) = 2,12 (1,30 tot 3,46). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 1- en 4-patiënten te verkorten tot 24 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende “rapid viral response” waargenomen bij patiënten met een “rapid viral response” in week 4 in studies NV15942 en ML17131 (zie Tabel 15).

Tabel 15: Aanhoudende virologische respons gebaseerd op een “rapid viral response” in week 4 bij genotype 1 en 4 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

	Studie NV15942		Studie ML17131
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken
Genotype 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lage “viral load”	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Hoge “viral load”	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotype 1 zonder RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lage “viral load”	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Hoge “viral load”	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotype 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotype 4 zonder RVR	(3/6)	(4/6)	-

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24

Hoewel beperkt beschikbaar, duiden de gegevens er op dat verkorting van de behandelduur tot 24 weken geassocieerd kan zijn met een hoger risico op terugval (zie Tabel 16).

Tabel 16: Terugval van de virologische respons aan het eind van de behandeling van de “rapid viral response” populatie

	Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Genotype 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Lage “viral load”	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Hoge “viral load”	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotype 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 2- en 3-patiënten te verkorten tot 16 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende “viral response” waargenomen bij patiënten met een “rapid viral response” in week 4 in onderzoek NV17317 (zie Tabel 17).

In onderzoek NV17317 bij patiënten die geïnfecteerd zijn met viraal genotype 2 of 3, kregen alle patiënten 180 mcg Pegasys subcutaan eenmaal per week en een ribavirine dosis van 800 mg. De patiënten waren gerandomiseerd naar een behandeling van 16 of 24 weken. Een behandeling van 16 weken resulteerde in een lagere aanhoudende virologische respons (65%) dan een behandeling van 24 weken (76%) ($p < 0,0001$).

De aanhoudende virale respons die werd bereikt met 16 weken behandeling en met 24 weken behandeling werd ook onderzocht in een retrospectieve subgroep analyse van patiënten die HCV RNA negatief waren op week 4 en een LVL hadden bij aanvang (zie Tabel 17).

Tabel 17: Totale aanhoudende virologische respons gebaseerd op een “rapid viral response” in week 4 bij genotype 2 of 3 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Vershil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	P < 0,0001
Genotype 2 of 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	P = 0,0006
Lage "viral load"	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	P = 0,11
Hoge "viral load"	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	P = 0,002

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4

Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag op basis van lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR-percentages dan 800 mg/dag wanneer de behandeling wordt verkort tot 16 weken.

De gegevens duiden aan dat verkorten van de behandelduur tot 16 weken geassocieerd wordt met een groter risico op terugval (zie Tabel 18).

Tabel 18: Terugval van de virologische respons na afloop van de behandeling bij genotype 2- of 3-patiënten met een “rapid viral response”

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Vershil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Lage "viral load"	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P = 0,04
Hoge "viral load"	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P = 0,0002

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet detecteerbaar) in week 4

In vergelijking met interferon-alfa-2a werd ook een superieure effectiviteit van Pegasys aangetoond met betrekking tot de histologische respons, inclusief patiënten met cirrose en/of HIV-HCV-co-infectie.

Volwassen non-responder patiënten die eerder behandeld zijn voor chronische hepatitis C

In studie MV17150, werden non-responder patiënten op voorgaande behandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b plus ribavirine gerandomiseerd naar vier verschillende behandelingen:

- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 60 weken
- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 36 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 72 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 48 weken.

Alle patiënten kregen ribavirine (1000 of 1200 mg/dag) in combinatie met Pegasys. Alle behandelarmen hadden een 24 weken durende behandelingsvrije follow-up.

Meervoudige regressie en gepoolde groepsanalyses die de invloed van de behandelduur en het gebruik van inductiedosering evalueerden, lieten duidelijk zien dat de behandelduur van 72 weken de primaire driver was voor het bereiken van een aanhoudende virologische respons. Verschillen in aanhoudende virologische respons (SVR) die zijn gebaseerd op de behandelduur, demografieën en de beste respons op eerdere behandeling zijn weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19: Virologische respons (VR) en aanhoudende virologische respons (SVR) in week 12 bij patiënten met virologische respons in week 12 na behandeling met Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij non-responders op peginterferon-alfa-2b plus ribavirine.

Studie MV17150			
	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 of 48 weken (N = 942) Pt met VR in wk 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 weken (N = 473) SVR in pt met VR in wk 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken (N = 469) SVR in pt met VR in wk 12^b (N = 57)
Totaal	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Lage "viral load"	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Hoge "viral load"	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotype 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Lage "viral load"	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Hoge "viral load"	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotype 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Lage "viral load"	(2/5)	—	(1/2)
Hoge "viral load"	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirroze status			
Cirroze	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Non-cirroze	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Beste respons tijdens eerdere behandeling			
≥ 2log ₁₀ afname in HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
< 2log ₁₀ afname in HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Beste eerdere respons ontbreekt	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml, lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml.

a Patiënten die een virale onderdrukking bereikten (niet aantoonbaar HCV RNA, < 50 IE/ml) in week 12 werden beschouwd als hebbende een virologische respons in week 12. Patiënten waarbij HCV RNA resultaten ontbraken in week 12 werden uitgesloten van de analyse.

b Patiënten die een virale onderdrukking bereikten in week 12 maar bij wie HCV RNA resultaten ontbraken aan het einde van de follow-up werden beschouwd als non-responders.

In de HALT-C studie, werden patiënten met CHC en gevorderde fibrose of cirrose die non-responders waren op eerdere behandeling met interferon-alfa of gepegyleerd interferon-alfa monotherapie of in combinatie met ribavirine behandeld met Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 1000/1200 mg/dag. Patiënten die een niet aantoonbaar niveau van HCV RNA bereikten na 20 weken behandeling, bleven op de Pegasys plus ribavirine combinatietherapie gedurende in totaal 48 weken en werden na het einde van de behandeling gedurende 24 weken gevolgd. De kans op aanhoudende virologische respons varieerde, afhankelijk van het voorafgaande behandelregime, zie Tabel 20.

Tabel 20: Aanhoudende virologische respons in HALT-C per voorafgaand behandelregime bij non-responder populatie

Voorafgaande behandeling	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Interferon	27% (70/255)
Gepegyleerd interferon	34% (13/38)
Interferon met ribavirine	13% (90/692)
Gepegyleerd interferon met ribavirine	11% (7/61)

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

De virologische respons van patiënten behandeld met Pegasys monotherapie en met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en de “viral load” voorafgaand aan de behandeling voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie is hieronder in Tabel 21 weergegeven.

Tabel 21: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en “viral load” vóór behandeling na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Studie NR15961			
	Interferon-alfa-2a 3 MIU & ribavirine 800 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & placebo 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 48 weken
Alle patiënten	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotype 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Lage “viral load”	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Hoge “viral load”	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotype 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Lage “viral load”	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Hoge “viral load”	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Lage “viral load” = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge “viral load” = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg: Odds Ratio (95% BI) = 5,40 (3,42 tot 8,54), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 2,89 (1,93 tot 4,32), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0001$

* Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 0,53 (0,33 tot 0,85), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = $< 0,0084$

In een volgende studie (NV18209) bij patiënten met HIV/HCV-genotype 1-co-infectie, werd behandeling met Pegasys 180 mcg/week vergeleken met ribavirine 800 mg of 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) per dag gedurende 48 weken. De studie was niet voldoende statistisch onderbouwd voor werkzaamheidsbepalingen. Het veiligheidsprofiel in beide ribavirine groepen kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Pegasys plus ribavirine combinatietherapie en liet geen relevante verschillen zien, met uitzondering van een lichte stijging in de incidentie van anemie in de groep die de hoge dosis ribavirine gebruikte.

HCV-patiënten met normaal ALAT

In studie NR 16071 werden HCV-patiënten met normale ALAT-spiegels gerandomiseerd om Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 800 mg/dag gedurende 24 of 48 weken te krijgen, gevolgd door een 24 weken durende behandelvrije follow-upperiode of geen behandeling gedurende 72 weken. De SVR's gerapporteerd in de behandelarmen van deze studie waren vergelijkbaar met de overeenkomstige behandelarmen van studie NV15942.

Pediatrie patiënten

Chronische hepatitis B

Studie YV25718 is uitgevoerd bij niet eerder behandelde pediatrie patiënten van 3 tot 17 jaar ($51\% < 12$ jaar) met HBeAg-positieve CHB en ALAT $> ULN$ maar $< 10 ULN$, bepaald in 2 bloedtesten die ≥ 14 dagen van elkaar zijn afgenomen gedurende 6 maanden voor de eerste dosis van studiemedicatie. Patiënten met cirrose werden niet in deze studie geïncludeerd. Een totaal van 151 patiënten zonder gevorderde fibrose werden 2:1 gerandomiseerd respectievelijk naar Pegasys (groep A, $n = 101$) of onbehandelde controlegroep (groep B, $n = 50$). Patiënten met gevorderde fibrose werden toegewezen aan de Pegasys-behandeling (groep C, $n = 10$). Patiënten in groep A en C ($n = 111$) werden eenmaal per week behandeld met Pegasys gedurende 48 weken volgens BSA-categorieën, terwijl patiënten in groep B geobserveerd werden gedurende een periode van 48 weken (hoofd-observatieperiode). Patiënten in groep B hadden de keuze om na week 48 van de hoofd-

observatieperiode omgezet te worden naar behandeling met Pegasys. Alle patiënten werden gedurende 24 weken na de behandeling (groep A en C) of na de hoofd-observatieperiode (groep B) gevolgd. Na het follow-up-bezoek in week 24 kwamen de patiënten uit groep A, B en C in een langetermijnfollow-upperiode (met een duur van 5 jaar na beëindiging van de behandeling). Responspercentages in groep A en B aan het eind van de 24 weken follow-up worden weergegeven in Tabel 22. De werkzaamheidsrespons op de Pegasys-behandeling in groep C was in lijn met de respons die werd gezien in groep A. Bij pediatrische patiënten is de werkzaamheid niet vastgesteld in andere HBV-genotypes dan genotype A-D.

Tabel 22: Serologische, virologische en biochemische respons bij pediatrische patiënten met CHB

	Groep A (Pegasys-behandeling) (N = 101)	Groep B** Onbehandeld (N = 50)	Odds ratio (95% BI)	p-waarde
HBeAg-seroconversie	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20.000 IE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2.000 IE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT-normalisatie	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-seroconversie	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Verlies van HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Gelijk aan eindpunt HBV-DNA < 10⁵ kopieën/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IE/ml) = HBV-DNA (kopieën/ml) / 5,26)

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd naar genotype (A vs. niet-A) en baseline ALAT (< 5 × ULN en ≥ 5 × ULN)

² Fisher's Exact Test

Het responspercentage van HBeAg-seroconversie was lager bij patiënten met HBV-genotype D, ook bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie Tabel 23).

Tabel 23: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij HBV-genotype en baseline ALAT-waarden

	Groep A (Pegasys-behandeling) (N=101)	Groep B** Onbehandeld (N=50)	Odds ratio (95% BI)
HBV-genotype 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)
Anders	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT < 1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1xULN - < 1,5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5xULN - < 2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2xULN - < 5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 ; 383,0)
≥ 5xULN - < 10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 ; 20,7)
≥ 10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Patiëntensubgroep met genotype D had een hoger aandeel met baseline ALAT < 1,5x ULN (13/31) vergeleken met andere genotypegroepen (16/70).

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

Verkennde analyses van beperkte gegevens laten zien dat pediatrische patiënten met een grotere daling in HBV-DNA na 12 weken behandeling meer kans hadden op HBeAg-seroconversie na 24 weken follow-up (Tabel 24).

Tabel 24: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij afname in HBV-DNA tussen baseline en week 12 van de Pegasys-behandeling bij pediatrische patiënten

	Percentage HBeAg-seroconversie	Bij HBV-DNA (IE/ml) daling tussen baseline en week 12		
		<1 log ₁₀ daling	1 - <2 log ₁₀ daling	≥2 log ₁₀ daling
Alle genotypes (N=101)				
Responder	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotype A (N=9)				
Responder	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotype B (N=21)				
Responder	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotype C (N=34)				
Responder	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotype D (N=31)				
Responder	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Chronische hepatitis C

In de onderzoeker-gesponsorde CHIPS studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) werden 65 kinderen en adolescenten (6-18 jaar) met chronische HCV-infectie behandeld met eenmaal per week subcutaan 100 mcg/m² Pegasys en 15 mg/kg/dag ribavirine gedurende 24 weken (genotype 2 en 3) of 48 weken (alle andere genotypes). Beperkte voorlopige veiligheidsgegevens toonden geen duidelijk verschil met het bekende veiligheidsprofiel van de combinatie bij volwassenen met een chronische HCV-infectie, maar het is belangrijk om te melden dat een mogelijke invloed op de groei niet is gerapporteerd. Gegevens met betrekking tot de werkzaamheid waren vergelijkbaar met de gegevens die werden gemeld bij volwassenen.

In de NV17424 (PEDS-C) studie werden voorheen onbehandelde patiënten in de leeftijd van 5 tot 17 jaar (55% < 12 jaar) met gecompenseerde CHC en detecteerbaar HCV-RNA behandeld met wekelijks 180 mcg x BSA/1,73 m² Pegasys gedurende 48 weken met of zonder 15 mg/kg/dag ribavirine. Alle patiënten werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. In totaal kregen 55 patiënten aanvankelijk de combinatietherapie Pegasys en ribavirine, van wie 51% vrouw, 82% Kaukasisch en 82% geïnfecteerd met HCV-genotype 1. De studieresultaten betreffende werkzaamheid voor deze patiënten zijn samengevat in Tabel 25.

Tabel 25: Aanhoudende virologische respons (SVR) in de NV17424 studie

	Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m ² + Ribavirine 15 mg/kg (N = 55)*
Alle HCV-genotypes**	29 (53%)
HCV-genotype 1	21/45 (47%)
HCV-genotype 2 en 3	8/10 (80%)

*Resultaten wijzen op ondetecteerbaar HCV-RNA gedefinieerd als HCV-RNA minder dan 50 IE/ml 24 weken na behandeling, gebruikmakend van de AMPLICOR HCV-test v2.

**Geplande behandelduur was 48 weken ongeacht het genotype

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane toediening van 180 mcg Pegasys bij gezonde vrijwilligers zijn serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a binnen 3 tot 6 uur meetbaar. Binnen 24 uur wordt ongeveer 80% van de piekconcentratie in het serum bereikt. De absorptie van Pegasys houdt aan met piekconcentraties in het serum die 72 tot 96 uur na toediening worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van Pegasys is 84% en komt overeen met die van interferon-alfa-2a.

Distributie

Peginterferon-alfa-2a wordt voornamelijk in het bloed en het extracellulair vocht aangetroffen hetgeen blijkt uit het verdelingsvolume bij “steady-state” (V_d) van 6 tot 14 liter bij de mens na intraveneuze toediening. Uit bij ratten uitgevoerde massabalans-, weefseldistributiestudies en autoradioluminografiestudies van het gehele lichaam blijkt dat peginterferon-alfa-2a, naast de hoge concentratie in het bloed, wordt verdeeld naar de lever, nieren en het beenmerg.

Biotransformatie

Het metabolisme van Pegasys is niet volledig bekend. Studies bij de rat duiden er echter op dat de nier een belangrijk uitscheidingsorgaan is voor radioactief gemerkt materiaal.

Eliminatie

Bij de mens is de systemische klaring van peginterferon-alfa-2a ongeveer 100 keer lager dan die van het oorspronkelijke interferon-alfa-2a. Na intraveneuze toediening is de terminale halfwaardetijd van peginterferon-alfa-2a bij gezonde vrijwilligers ongeveer 60 tot 80 uur terwijl die voor standaardinterferon 3-4 uur bedraagt. De terminale halfwaardetijd na subcutane toediening bij patiënten is langer, met een gemiddelde waarde van 160 uur (84 tot 353 uur). De terminale halfwaardetijd zou niet alleen de eliminatiefase van de stof kunnen weergeven maar ook de verlengde absorptie van Pegasys.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde personen en patiënten met chronische hepatitis B of C is na toediening eenmaal per week de toename van de blootstelling aan Pegasys dosisproportioneel.

Bij CHB of CHC patiënten cumuleert na 6 tot 8 weken toediening eenmaal per week, de serumconcentratie van peginterferon-alfa-2a twee- tot drievoudig in vergelijking met waarden na enkelvoudige toediening. Na 8 weken toediening eenmaal per week treedt geen verdere cumulatie op. Na 48 weken behandeling is de verhouding tussen piek- en dalconcentratie ongeveer 1,5 tot 2. De serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a houden gedurende een hele week aan (168 uur).

Patiënten met verminderde nierfunctie

In een klinisch onderzoek werden 50 CHC-patiënten geëvalueerd met een matig (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) of ernstig (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (ESRD) die chronische hemodialyse (HD) nodig hadden. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, waren de peginterferon-alfa-2a-plasmablootstellingen vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, was de peginterferon-alfa-2a-blootstelling 60% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Daarom wordt een verlaagde dosis van 135 mcg Pegasys eenmaal per week aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Bij 13 patiënten met ESRD die chronische HD nodig hadden, resulteerde toediening van Pegasys 135 mcg eenmaal per week in 34% lagere peginterferon-alfa-2a-blootstelling dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Diverse onafhankelijke studies hebben echter aangetoond dat bij patiënten met ESRD de 135 mcg dosis veilig en effectief is, en goed wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

Geslacht

De farmacokinetiek van Pegasys is bij gezonde mannen en vrouwen na enkelvoudige subcutane toediening vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Met behulp van populatie-farmacokinetiek is de farmacokinetiek van Pegasys bij pediatrische patiënten met CHB (YV25718) en bij pediatrische patiënten met CHC (NR16141) in kaart gebracht. In beide onderzoeken was de schijnbare klaring en het schijnbaar verdelingsvolume van Pegasys lineair gerelateerd met lichaamsgrootte, d.w.z. ofwel BSA (NR16141) of lichaamsgewicht (YV25718).

Uit studie YV25718 namen totaal 31 pediatrische patiënten van 3 tot 17 jaar met CHB deel aan de PK-substudie en zij kregen Pegasys volgens een BSA-categoriedoseringsregime. Gebaseerd op het populatiefarmacokinetische model was de gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval voor elke BSA-categorie vergelijkbaar met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die een dosis van 180 mcg kregen.

Uit studie NR16141 kregen 14 kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar met CHC Pegasys monotherapie met de volgende dosis: 180 mcg x BSA van het kind/1,73 m². Het PK-model ontwikkeld in deze studie toont een lineair verband tussen de BSA en de klaarlijkelijke klaring van het geneesmiddel in het bestudeerde leeftijdsbereik. Dus hoe lager de BSA van het kind, hoe lager de klaring van het geneesmiddel en hoe hoger de uiteindelijke blootstelling. De gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval wordt geschat 25 tot 70% hoger te zijn dan die waargenomen bij volwassenen die een vaste dosering van 180 mcg krijgen.

Ouderen

In vergelijking met jongere gezonde personen was de absorptie van Pegasys na een enkelvoudige subcutane injectie van 180 mcg Pegasys bij personen ouder dan 62 jaar vertraagd maar hield aan (t_{max} 115 uur vs 82 uur bij respectievelijk ouderen > 62 jaar vs jongeren). De AUC was iets toegenomen (1663 vs 1295 ng•h/ml) maar de piekconcentraties (9,1 vs 10,3 ng/ml) waren gelijk bij personen ouder dan 62 jaar. Op basis van blootstelling aan medicijn, farmacodynamische respons en verdraagbaarheid, is een lagere dosis bij geriatrische patiënten niet nodig (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van Pegasys was hetzelfde bij gezonde personen en bij patiënten met hepatitis B of C. Vergelijkbare blootstelling en farmacokinetische profielen werden gezien bij cirrotische (Child-Pugh graad A) en niet cirrotische patiënten.

Plaats van toediening

Subcutane toediening van Pegasys moet beperkt blijven tot buik en dijbeen omdat op basis van de AUC de mate van absorptie ongeveer 20% tot 30% hoger was na een injectie in de buik en het dijbeen. Blootstelling aan Pegasys was afgenomen in studies die de toediening van Pegasys in de arm vergeleken met toediening in de buik of de dij.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met Pegasys was beperkt als gevolg van de species specificiteit van interferonen. Acute en chronische toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd op cynomolgusapen en de bevindingen bij dieren die peginterferon-alfa-2a kregen, waren van dezelfde aard als de bevindingen bij interferon-alfa-2a.

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met Pegasys. Net als bij andere alfa-interferonen, werd verlenging van de menstruele cyclus waargenomen na toediening van peginterferon-alfa-2a aan vrouwelijke apen. Behandeling met interferon-alfa-2a resulteerde in een statisch significante toename van de abortieve activiteit bij resusapen. Alhoewel er geen teratogene effecten werden waargenomen bij aterm geboren nakomelingen, kunnen ongunstige effecten bij mensen niet worden uitgesloten.

Pegasys plus ribavirine

Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine had bij apen geen effecten die nog niet eerder waren gezien bij één van de actieve stoffen alleen. De belangrijkste behandelingsgerelateerde verandering

was reversibele milde tot matige anemie, waarvan de ernst groter was dan veroorzaakt door elk van de beide actieve stoffen alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Polysorbaat 80
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
3 jaar

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
4 jaar

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (gesiliconiseerd Type I-glas) met een zuigerstop en beschermdopje (rubberbutyl, gelamineerd met fluororesine aan de kant die met het product in aanraking komt) met een injectienaald.

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg en 10 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1 voorgevulde spuit.

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 135 mcg, 90 mcg en 45 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 180 mcg, 135 mcg en 90 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie is slechts voor enkelvoudige toediening. De oplossing moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2002
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 1 x 180 mcg INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon met 1 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon
180 microgram/ 1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 4 x 180 mcg INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon met 1 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
4 injectieflacons
180 microgram/1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON VOOR ENKELVOUDIGE TOEDIENING 180 mcg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Pegasys 180 mcg injectie
peginterferon-alfa-2a
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

180 mcg/1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 1 x 90 mcg VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 90 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit + 1 injectienaald
90 microgram/ 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/017

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 90 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

90 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Pegasys 90 mcg injectie
peginterferon-alfa-2a
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

90 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 1 x 135 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit + 1 injectienaald
135 microgram/ 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 4 x 135 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
4 voorgevulde spuiten + 4 injectienaalden
135 microgram/ 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/006

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 6 x 135 mcg VOORGEVULDE SPIJT (ZONDER BLUE BOX) – Multi-pack

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
6 voorgevulde spuiten + 6 injectienaalden
135 microgram/ 0,5 ml
Onderdeel van een multi-pack; kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/009

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 12 x 135 mcg VOORGEVULDE SPIJT (MET BLUE BOX) – Multi-pack

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multi-pack: 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten + 12 injectienaalden
135 microgram/ 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/009

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

135 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Pegasys 135 mcg injectie
peginterferon-alfa-2a
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

135 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 1 x 180 mcg VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit + 1 injectienaald
180 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/007

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 4 x 180 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
4 voorgevulde spuiten + 4 injectienaalden
180 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/008

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 6 x 180 mcg VOORGEVULDE SPIJT (ZONDER BLUE BOX) – Multi-pack

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiter voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
6 voorgevulde spuiten + 6 injectienaalden
180 microgram/0,5 ml
Onderdeel van een multi-pack; kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/010

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – 12 x 180 mcg VOORGEVULDE SPIJT (MET BLUE BOX) – Multi-pack

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
peginterferon-alfa-2a

2. GEHALTE AAN WERKZAMESTOF

Elke voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol (zie de bijsluiters voor verdere informatie), natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multi-pack: 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten + 12 injectienaalden
180 microgram/0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIJNT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/221/010

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

180 mcg VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pegasys 180 mcg injectie
peginterferon-alfa-2a
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

180 mcg/0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie peginterferon-alfa-2a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pegasys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pegasys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pegasys bevat de actieve stof peginterferon-alfa-2a, welke een langwerkend interferon is. Interferon is een eiwit dat de reactie van het afweersysteem in het lichaam verandert om het te helpen bij het bestrijden van infecties en ernstige ziekten. Pegasys wordt gebruikt om chronische hepatitis B of chronische hepatitis C bij volwassenen te behandelen. Het wordt ook gebruikt om chronische hepatitis B te behandelen bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar en om chronische hepatitis C te behandelen bij kinderen van 5 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar die niet eerder behandeld zijn. Chronische hepatitis B en C zijn beide virusinfecties van de lever.

Chronische hepatitis B: Pegasys wordt gewoonlijk alleen gebruikt.

Chronische hepatitis C: Pegasys wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische Hepatitis C (CHC).

Raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor peginterferon-alfa-2a, enig ander interferon of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit een hartaanval gehad of u bent opgenomen geweest voor ernstige pijn op de borst in de laatste 6 maanden.
- U lijdt aan een zogenoemde auto-immunhepatitis.
- U lijdt aan een vergevorderde leveraandoening en uw lever werkt niet naar behoren (bijv. uw huid is geel geworden).
- De patiënt is een kind onder de 3 jaar.
- De patiënt is een kind dat ooit een ernstige psychiatrische aandoening heeft gehad zoals ernstige depressie of zelfmoordgedachten.
- U bent geïnfecteerd met zowel het hepatitis C-virus als het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), en uw lever werkt niet naar behoren (bijv. uw huid is geel geworden).

- U wordt behandeld met telbivudine, een middel tegen hepatitis B-infectie (zie "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- als u een ernstige zenuwaandoening of ernstige geestelijke stoornis heeft gehad.
- als u ooit een depressie heeft gehad of verschijnselen die met een depressie gepaard gaan (bijv. zich bedreefd voelen, neerslachtigheid etc.).
- als u een volwassene bent met een verslaving of een verslaving in het verleden heeft gehad (bijv. alcohol, geneesmiddelen of drugs).
- als u lijdt aan psoriasis; dat kan erger worden tijdens de behandeling met Pegasys.
- als u andere leverproblemen heeft dan hepatitis B of C.
- als u lijdt aan suikerziekte of hoge bloeddruk; uw arts kan u vragen een oogonderzoek te ondergaan.
- als u een schildklierprobleem heeft dat niet goed behandeld kan worden met medicijnen.
- als u ooit bloedarmoede (anemie) heeft gehad.
- als u een orgaantransplantatie (lever of nier) heeft ondergaan of binnenkort moet ondergaan.
- als u tevens bent geïnfecteerd met HIV en behandeld wordt met anti-HIV-middelen.
- als voorafgaande behandeling voor hepatitis C bij u gestaakt werd vanwege anemie of lage bloedwaarden.

Nadat u begonnen bent met de behandeling met Pegasys, neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- als bij u verschijnselen ontstaan die met een depressie gepaard gaan (bijv. zich bedreefd voelen, neerslachtigheid etc.) (zie rubriek 4).
- als u een verandering in het zien opmerkt.
- als bij u verschijnselen optreden die samenhangen met een verkoudheid of een andere infectie van de ademhalingswegen (zoals hoesten, koorts of problemen met de ademhaling).
- als u denkt een infectie te hebben opgelopen (zoals longontsteking), want u kan tijdelijk een groter risico lopen om een infectie te krijgen wanneer u behandeld wordt met Pegasys.
- als bij u bloedingsverschijnselen of ongewone blauwe plekken optreden, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.
- als bij u tijdens de behandeling met dit middel verschijnselen optreden die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of galbulten), moet u onmiddellijk medische hulp inroepen.
- als u verteld is dat u het VKH-syndroom heeft of een combinatie van klachten heeft zoals stijfheid in de nek, hoofdpijn, verlies van kleur in huid of haar, oogafwijkingen (zoals wazig zien) en/of afwijking in het gehoor (zoals oorsuizen).

Tijdens de behandeling zal uw arts regelmatig bloedmonsters afnemen om te controleren of er veranderingen in uw witte bloedcellen (cellen die het lichaam beschermen tegen infecties), rode bloedcellen (cellen die zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die een rol spelen bij de bloedstolling), leverfunctie, suiker (bloedsuikerspiegel) of veranderingen in andere laboratoriumwaarden optreden.

Aandoeningen van het gebit en tandvlees, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. Tevens kan een droge mond een ongunstige invloed hebben op het gebit en de slijmvliezen van de mond bij langetermijnbehandeling met de combinatie Pegasys en ribavirine. U moet uw gebit tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig uw gebit laten controleren. Tevens kunnen enkele patiënten last krijgen van braken. Als deze reactie bij u optreedt, zorgt u er dan voor dat u uw mond na het braken grondig spoelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pegasys mag alleen gegeven worden aan kinderen van 5 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis C of kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis B. Pegasys mag niet gegeven worden aan kinderen onder 3 jaar omdat het benzylalcohol bevat, dat mogelijk toxische en allergische reacties bij deze kinderen kan veroorzaken.

- **Als uw kind een psychische stoornis heeft of ooit heeft gehad, vertel het de behandelend arts van uw kind. De arts zal uw kind controleren op klachten of symptomen van depressie (zie rubriek 4).**
- **Bij het gebruik van Pegasys kan uw kind een langzamere groei en ontwikkeling doormaken (zie rubriek 4).**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik Pegasys niet indien u telbivudine gebruikt (zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?"), omdat de combinatie van deze geneesmiddelen het risico op het ontstaan van perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelingen en/of een brandend gevoel in de armen of benen) verhoogt. De combinatie Pegasys met telbivudine is daarom niet toegestaan. Vertel het uw arts of apotheker wanneer u behandeld wordt met telbivudine.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen tegen astma gebruikt omdat het nodig kan zijn de dosering van uw astmageneesmiddel aan te passen.

Patiënten die ook met HIV geïnfecteerd zijn: als u behandeld wordt met een anti-HIV-behandeling moet u dat aan uw arts vertellen. Lactaatacidose en een verslechtering van de leverfunctie zijn bijwerkingen die in verband zijn gebracht met "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART), een HIV-behandeling. Als u behandeld wordt met HAART, kan de toevoeging van Pegasys + ribavirine het risico van lactaatacidose of leverfalen verhogen. Uw arts zal bij u nagaan of klachten en symptomen hiervan bij u voorkomen. Patiënten die behandeld worden met zidovudine in combinatie met ribavirine en alfa-interferonen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van bloedarmoede. Patiënten die behandeld worden met azathioprine in combinatie met ribavirine en peginterferon hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen. Lees ook de bijsluiter van ribavirine.

Gebruikt u naast Pegasys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer Pegasys in combinatie met ribavirine gebruikt wordt, moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is, omdat ribavirine zeer schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby:

- Als u een **vrouw** bent in de vruchtbare leeftijd en Pegasys in combinatie met ribavirine gebruikt, dan moet u een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan de behandeling, iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na het stoppen van de behandeling doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken. Dit kan worden besproken met uw arts.
- Als u een **man** bent en Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. U of uw partner moeten tijdens de behandeling en tot 7 maanden na het stoppen van de behandeling doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken. Dit kan worden besproken met uw arts.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt. Geef daarom geen borstvoeding wanneer u Pegasys gebruikt.

Wanneer u Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine, lees dan ook de betreffende informatie van ribavirine.

Raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich tijdens het gebruik van Pegasys slaperig, vermoeid of verward voelt, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen.

Benzylalcohol

Pegasys bevat 10 mg benzylalcohol in elke injectieflacon, overeenkomend met 10 mg/ml.

Benzylalcohol kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen. Pegasys mag niet toegediend worden aan premature baby's, neonaten of kinderen tot 3 jaar.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

Natrium

Pegasys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Pegasys-dosering

Uw arts heeft de juiste dosis Pegasys bepaald en zal u vertellen hoe vaak u het moet gebruiken. Als het nodig is kan de dosis tijdens de behandeling veranderen. Gebruik niet meer dan de voorgeschreven dosis.

Pegasys wordt alleen zonder andere geneesmiddelen gebruikt als u om een bepaalde reden geen ribavirine kunt innemen.

Pegasys alleen of in combinatie met ribavirine wordt doorgaans gegeven in een dosis van 180 microgram, éénmaal per week.

De duur van de combinatiebehandeling varieert van 4 tot 18 maanden, afhankelijk van het type virus waarmee u bent geïnfecteerd, de reactie op de behandeling en of u al eerder werd behandeld. Overleg met uw arts en volg de aanbeveling voor de behandelduur op.

De injectie met Pegasys wordt gewoonlijk toegediend voor u naar bed gaat.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts heeft de juiste dosis Pegasys bepaald voor uw kind en zal u vertellen hoe vaak uw kind het moet gebruiken. De normale dosis van Pegasys is gebaseerd op de lengte en het lichaamsgewicht van uw kind. Als het nodig is, kan de dosis veranderd worden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om Pegasys voorgevulde spuitjes te gebruiken voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat de spuitjes dosisaanpassingen mogelijk maken. Geef niet meer dan de voorgeschreven dosis.

De duur van de combinatiebehandeling bij kinderen met chronische hepatitis C varieert van 6 tot 12 maanden, afhankelijk van het type virus waarmee uw kind geïnfecteerd is en de reactie op de

behandeling. Bij chronische hepatitis B is de duur van de Pegasys-behandeling 48 weken. Overleg van tevoren met uw arts en volg de aanbeveling voor de behandelduur op. Pegasys wordt gewoonlijk toegediend voor het naar bed gaan.

Pegasys is bedoeld voor subcutane toediening (onder de huid). Dat betekent dat Pegasys met een korte naald wordt geïnjecteerd in het vetweefsel onder de huid in de buik of de dij. Als u uzelf het geneesmiddel toedient, zal u geleerd worden hoe de injectie moet worden toegediend. Uitgebreide instructies kunt u aan het eind van deze bijsluiter vinden (zie onder "Hoe dient u Pegasys toe?").

Gebruik Pegasys precies zoals uw arts heeft voorgeschreven en zolang als uw arts het heeft voorgeschreven.

Wanneer u de indruk heeft dat het effect van Pegasys te sterk of te zwak is, bespreek dat dan met uw arts of apotheker.

Gecombineerde behandeling met ribavirine bij chronische hepatitis C

In het geval van combinatietherapie met Pegasys en ribavirine, volg dan het doseringsvoorschrift zoals door uw arts is aangegeven.

Gecombineerde behandeling met andere geneesmiddelen bij chronische hepatitis C

In het geval van combinatietherapie met Pegasys, volg dan het doseringsvoorschrift zoals door uw arts is aangegeven en raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u ontdekt dat u volgens het schema 1 of 2 dagen te laat bent met uw injectie, dien dan de injectie zo spoedig mogelijk toe in de voorgeschreven dosis. Dien de eerstvolgende injectie toe op de dag volgens het normale schema.

Als u ontdekt dat u volgens het schema 3 tot 5 dagen te laat bent met uw injectie, dien dan de injectie zo spoedig mogelijk toe in de voorgeschreven dosis. Dien de volgende doses toe met intervallen van 5 dagen tot u weer terugkomt op de normale dag van de week.

Bijvoorbeeld: Uw normale wekelijkse Pegasys-injectie is op maandag. U ontdekt op vrijdag dat u uw injectie op maandag bent vergeten (4 dagen te laat). U moet uw normale dosis direct op vrijdag toedienen en de volgende injectie op woensdag (5 dagen na de dosis van vrijdag). Uw volgende injectie zal dan op maandag zijn, 5 dagen na de injectie van woensdag. Nu bent u terug op uw normale dag volgens het schema en moet u weer doorgaan met de injecties op maandag.

Als u ontdekt dat u volgens het schema 6 dagen te laat bent met uw injectie, moet u wachten en uw dosis toedienen op de volgende dag, uw normale dag volgens het schema.

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer u hulp nodig heeft bij het bepalen van hoe verder te gaan na het vergeten van een dosis.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige mensen worden neerslachtig (depressief) wanneer ze Pegasys of een combinatie van Pegasys en ribavirine gebruiken en in enkele gevallen hebben patiënten zelfmoordgedachten gehad of agressief gedrag vertoond (soms direct gericht tegen anderen, zoals de gedachte om anderen van het leven te beroven). Enkele mensen hebben werkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg er voor dat u noodhulp zoekt wanneer u merkt dat u neerslachtig (depressief) wordt of zelfmoordgedachten heeft of wanneer uw gedrag verandert. U kunt overwegen een familielid of een naaste vriend te vragen om u alert te houden op tekenen van neerslachtigheid (depressie) of veranderingen in uw gedrag.

Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar)

Sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die gedurende 48 weken met Pegasys zijn behandeld voor chronische hepatitis B groeiden niet zoveel of kwamen niet zoveel in gewicht aan als verwacht voor hun leeftijd. Het is nog niet bekend of zij na het beëindigen van de behandeling terug zullen keren op hun berekende lengte en gewicht.

Na een behandeling van maximaal een jaar met Pegasys in combinatie met ribavirine groeiden en kwamen sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis C niet zoveel in gewicht aan als verwacht. De meeste kinderen keerden terug op hun berekende lengte binnen 2 jaar na het beëindigen van de behandeling, en het grootste deel van de overige kinderen bereikte dit binnen 6 jaar na het beëindigen van de behandeling. Het blijft echter mogelijk dat Pegasys de uiteindelijke volwassen lengte kan beïnvloeden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt: ernstige pijn op de borst; aanhoudend hoesten; onregelmatige hartslag; problemen bij het ademen; verwardheid; neerslachtigheid (depressie); ernstige maagpijn; bloed in de ontlasting (of zwarte, teerachtige ontlasting); ernstige neusbloedingen; koorts of rillingen; problemen bij het zien. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn en het kan zijn dat u dringend medische zorg nodig heeft.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten) van de combinatie van Pegasys en ribavirine zijn:

Stofwisselingsstoornissen: verlies van eetlust

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zich depressief voelen (zich neerslachtig voelen, zich slecht voelen over zichzelf of zich hopeloos voelen), angst, niet kunnen slapen, hoofdpijn, moeite met concentreren en duizeligheid

Ademhalingsstoornissen: hoest, kortademigheid

Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree, misselijkheid, buikpijn

Huidaandoeningen: haaruitval, huidreacties (waaronder jeuk, ontsteking van de huid en droge huid)

Spier- en botaandoeningen: pijn in de gewrichten en spieren

Algemene aandoeningen: koorts, zwakte, vermoeidheid, beven, rillingen, pijn, irritatie op de injectieplaats en prikkelbaarheid (gemakkelijk overstuur raken)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten) van de combinatie van Pegasys en ribavirine zijn:

Infecties: schimmel-, virale en bacteriële infecties. Infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, schimmelinfectie van de mond en herpes (een herhaaldelijk terugkerende virale infectie op de lippen, mond)

Bloedaandoeningen: laag aantal bloedplaatjes (heeft invloed op de stolling van het bloed), anemie (laag aantal rode bloedcellen) en opgezette lymfeklieren

Endocriene aandoeningen: overactieve en minder actieve schildklier

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: stemmingsveranderingen /veranderingen in de gemoedstoestand, agressie, zenuwachtigheid, afname seksueel verlangen, slecht geheugen,

flauwvallen, afgenomen spierkracht, migraine, doof gevoel, tintelend gevoel, brandend gevoel, tremor, verandering in smaak, nachtmerries, slaperigheid
Oogaandoeningen: wazig zien, oogpijn, oogontsteking, droge ogen
Ooraandoeningen: oorpijn
Hart- en bloedvataandoeningen: snelle hartslag, hartkloppingen, zwelling van de ledematen, blozen
Ademhalingsstoornissen: kortademigheid bij inspanning, neusbloedingen, ontsteking van de neus en keel, infecties van de neus- en bijholten (met lucht gevulde ruimten in het bot van het hoofd en gezicht), loopneus, keelpijn
Maagdarmstelselaandoeningen: braken, spijsverteringsstoornissen, moeite met slikken, mondzweren, bloedend tandvlees, ontsteking van de tong en mond, flatulentie (overmatige hoeveelheid lucht en gassen), droge mond en gewichtsverlies
Huidaandoeningen: uitslag, toegenomen zweten, psoriasis, netelroos, eczeem, gevoeligheid voor zonlicht, nachtelijk zweten
Spier- en botaandoeningen: pijn in de rug, ontsteking van de gewrichten, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, spierpijn, spierkrampen
Voortplantingsstelselaandoeningen: impotentie (onvermogen om een erectie te krijgen)
Algemene aandoeningen: pijn op de borst, griepachtige ziekte, malaise (zich niet goed voelen), lethargie, opvliegers, dorst

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Infecties: longinfectie, huidinfectie
Goedaardige nieuwvormingen en kwaadaardige aandoeningen: levertumor
Immuunsysteemaandoeningen: sarcoïdose (delen met ontstoken weefsel optredend door het lichaam), schildklierontsteking
Endocriene aandoeningen: diabetes (hoge bloedsuiker)
Stofwisselingsstoornissen: uitdroging
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zelfdodingsgedachten, hallucinaties (ernstige problemen met persoonlijkheid en afwijking van normaal sociaal gedrag), perifere neuropathie (aandoening van de zenuwen met invloed op de ledematen)
Oogaandoeningen: bloeding van het netvlies (achterkant van het oog)
Ooraandoeningen: gehoorverlies
Hart- en bloedvataandoeningen: hoge bloeddruk
Ademhalingsstoornissen: piepende ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen: maagdarmbloedingen
Leveraandoeningen: slecht functioneren van de lever

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Infecties: infectie van het hart, infectie van de buitenkant van het oor
Bloedaandoeningen: ernstige afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen: ernstige allergische reactie, systemische lupus erythematosus (een ziekte waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt), reumatoïde artritis (een auto-immuunziekte)
Endocriene aandoeningen: diabetische ketoacidose, een complicatie van ongecontroleerde diabetes
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zelfdoding, psychotische aandoeningen (ernstige problemen met persoonlijkheid en afwijking van normaal sociaal gedrag), coma (een diepe aanhoudende bewusteloosheid), aanvallen, aangezichtsverlamming (zwakte van de gezichtsspieren)
Oogaandoeningen: ontsteking en zwelling van de oogzenuw, ontsteking van het netvlies, verzwering van het hoornvlies
Hart- en bloedvataandoeningen: hartaanval, hartfalen, hartpijn, versneld hartritme, ritmestoornissen of ontsteking van het hartvlies en hartspier, hersenbloedingen en ontsteking in de vaten
Ademhalingsstoornissen: interstitiële longontsteking (ontsteking van de longen, inclusief dodelijke afloop), bloedproppen in de longen
Maagdarmstelselaandoeningen: maagzweer, ontsteking van de alvleesklier

Leveraandoeningen: leverfalen, ontsteking van het galkanaal, leververvetting
Spier- en botaandoeningen: ontsteking van de spieren
Nieraandoeningen: nierfalen
Letsel of intoxicatie: overdosis

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Bloedaandoeningen: aplastische anemie (falen van het beenmerg om rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes te produceren)
Immuunsysteemaandoeningen: idiopathische (of trombotische) trombocytopenische purpura (toegenomen blauwe plekken, bloedingen, afname bloedplaatjes, anemie en extreme zwakte)
Oogaandoeningen: verlies van gezichtsvermogen
Huidaandoeningen: toxische epidermale necrolyse / stevens-johnsonsyndroom / multiform erytheem (een aantal aandoeningen met uitslag in verschillende mate van ernst, inclusief dodelijke afloop, die geassocieerd kunnen worden met blaren in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen en schilfering van het aangedane gebied van de huid), angio-oedeem (zwellen van de huid en onderhuid)

Bijwerkingen met onbekende frequentie:

Bloedaandoeningen: 'Pure red cell aplasia' (een ernstige vorm van anemie waarbij de productie van rode bloedcellen verlaagd is of gestopt is). Dit kan leiden tot symptomen zoals zich erg moe voelen en gebrek aan energie.
Immuunsysteemaandoeningen: ziekte van Vogt Koyanagi Harada – een zeldzame ziekte gekarakteriseerd door verlies van zicht, gehoorverlies en huidpigmentatie; afstoting van lever- en niertransplantaat
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: manie (episodes van overdreven opgewekte stemming) en bipolaire stoornissen (episodes van overdreven opgewekte stemming afgewisseld met verdriet en hopeloosheid); gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, beroerte
Oogaandoeningen: zeldzame vorm van loslaten van het netvlies met vloeistof in het netvlies
Hart- en bloedvataandoeningen: perifere ischemie (onvoldoende bloedtoevoer naar de ledematen)
Maagdarmstelselaandoeningen: ischemische colitis (onvoldoende bloedtoevoer naar de darmen), veranderingen in de kleur van de tong
Spier- en botaandoeningen: ernstige spierschade en pijn
Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals HIV-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met Pegasys.

Wanneer alleen Pegasys wordt gebruikt bij hepatitis B- of C-patiënten zullen sommige van deze bijwerkingen waarschijnlijk minder optreden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de injectieflacon of de verpakking is beschadigd, als de oplossing troebel is of drijvende deeltjes bevat of als het geneesmiddel een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is peginterferon-alfa-2a. Elke injectieflacon van 1,0 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Pegasys er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pegasys wordt aangeboden als een oplossing voor injectie in een injectieflacon (1 ml). Het middel is beschikbaar in verpakkingen met 1 of 4 injectieflacons voor enkelvoudig gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hoe dient u Pegasys toe?

In de volgende instructies wordt uitgelegd hoe u de Pegasys-injectieflacons voor enkelvoudig gebruik moet gebruiken als u uzelf of uw kind de injectie toedient. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. Uw arts of de assistent(e) zal u uitleggen hoe de injecties toegediend moeten worden.

De voorbereiding

Was uw handen zorgvuldig voordat u een van de handelingen uitvoert.

Leg alle noodzakelijke zaken klaar voordat u begint:

Bijgesloten in de verpakking:

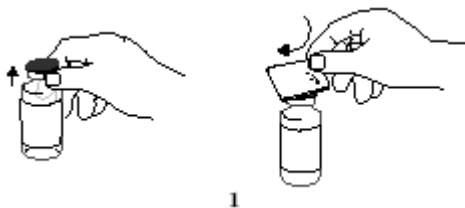
- een injectieflacon Pegasys oplossing voor injectie

Niet bijgesloten in de verpakking:

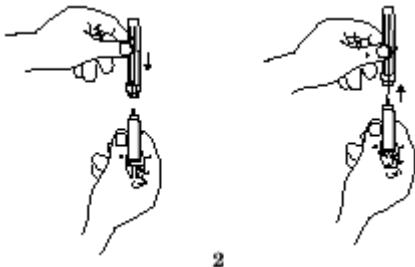
- een 1 ml injectiespuit
- een lange injectienaald om Pegasys uit de injectieflacon op te zuigen
- een korte injectienaald om de injectie onder de huid toe te dienen
- een alcoholdoekje
- een klein verband of een steriel gaasje
- een pleister
- een houder voor het afvalmateriaal

Het afmeten van de Pegasysdosis

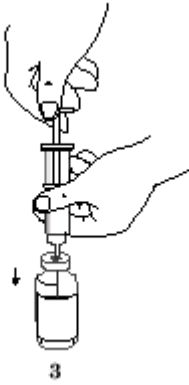
- Verwijder het beschermkapje van de Pegasys-injectieflacon (1).



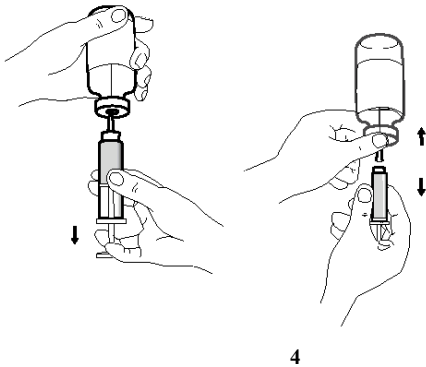
- Maak het rubber dopje van de injectieflacon schoon met het alcoholdoekje. U kunt het doekje bewaren om de huid waar u de Pegasysinjectie toedient, te reinigen.
- Haal de spuit uit de verpakking. Raak de punt van de spuit niet aan.
- Neem de lange naald en plaats die stevig op de punt van de spuit (2).



- Haal de beschermhuls van de naald zonder de naald aan te raken en houd de spuit met de naald in uw hand
- Steek de naald door het rubber dopje van de Pegasys-injectieflacon (3).

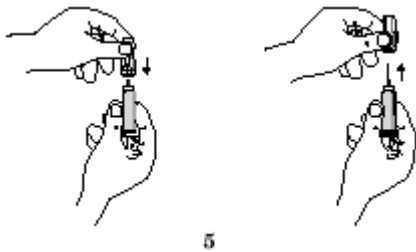


- Houd de injectieflacon en de naald in één hand en draai de injectieflacon en de spuit om (4)



zodat de naald naar boven wijst. Controleer of de punt van de naald in de Pegasys-oplossing zit. Uw andere hand kunt u nu gebruiken om de zuiger van de spuit te bewegen.

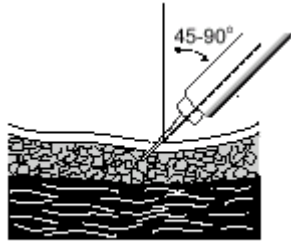
- Trek de zuiger langzaam terug om de door uw arts voorgeschreven dosis, met een klein beetje meer, in de spuit op te zuigen.
- Laat de spuit met de naald in de injectieflacon met de naald naar boven; verwijder de spuit van de lange naald zonder de punt van de spuit aan te raken terwijl de lange naald in de injectieflacon blijft zitten.
- Neem de korte naald en plaats die stevig op de punt van de spuit (5).



- Haal de beschermhuls van de naald.
- Controleer of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Als u luchtbelletjes ziet, trek dan de zuiger iets verder uit. Houd de spuit met de naald omhoog om luchtbelletjes uit de spuit te verwijderen. Tik zachtjes tegen de spuit om de luchtbelletjes naar boven te bewegen. Druk de zuiger langzaam omhoog tot de juiste dosis is bereikt. Zet de beschermhuls weer op de naald en leg de spuit horizontaal neer totdat hij gebruikt gaat worden.
- Laat de oplossing op kamertemperatuur komen voordat u de injectie toedient of verwarm de spuit tussen uw handpalmen.
- Voorafgaand aan de toediening de oplossing goed bekijken; gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of deeltjes bevat. U bent nu klaar om de injectie toe te dienen.

Het toedienen van de oplossing

- Kies de injectieplaats in de buik of de dijen (behalve rond de navel of in de taille). Wijzig iedere keer de injectieplaats.
- Reinig en desinfecteer de huid rondom de injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Wacht tot deze plaats droog is.
- Verwijder de beschermhuls van de naald.
- Neem met een hand een huidplooi tussen duim en wijsvinger en houd met de andere hand de spuit vast zoals u een pen vasthoudt.
- Steek de naald altijd in de huidplooi onder een hoek van 45° tot 90° (6).



6

- Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te drukken.
- Trek de naald recht uit de huid.
- Als het nodig is, druk een paar seconden op de injectieplaats met een stukje verband of steriel gaasje.

Niet op de injectieplaats wrijven. Als de injectieplaats gaat bloeden, bedek deze dan met een pleister.

Verwijdering van het injectiemateriaal

De spuit, naald en al het andere injectiemateriaal zijn bedoeld om ze één keer te gebruiken en moeten na de injectie weggegooid worden. Doe de spuit en de naald veilig in een gesloten afvalhouder. Vraag uw arts, het ziekenhuis of de apotheker om een geschikte afvalhouder.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit peginterferon-alfa-2a

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pegasys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pegasys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pegasys bevat de actieve stof peginterferon-alfa-2a, welke een langwerkend interferon is. Interferon is een eiwit dat de reactie van het afweersysteem in het lichaam verandert om het te helpen bij het bestrijden van infecties en ernstige ziekten. Pegasys wordt gebruikt om chronische hepatitis B of chronische hepatitis C bij volwassenen te behandelen. Het wordt ook gebruikt om chronische hepatitis B te behandelen bij kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar en om chronische hepatitis C te behandelen bij kinderen van 5 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar die niet eerder behandeld zijn. Chronische hepatitis B en C zijn beide virusinfecties van de lever.

Chronische hepatitis B: Pegasys wordt gewoonlijk alleen gebruikt.

Chronische hepatitis C: Pegasys wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische Hepatitis C (CHC).

Raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor peginterferon-alfa-2a, enig ander interferon of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ooit een hartaanval gehad of u bent opgenomen geweest voor ernstige pijn op de borst in de laatste 6 maanden.
- U lijdt aan een zogenoemde auto-immunhepatitis.
- U lijdt aan een vergevorderde leveraandoening en uw lever werkt niet naar behoren (bijv. uw huid is geel geworden).
- De patiënt is een kind onder de 3 jaar.
- De patiënt is een kind dat ooit een ernstige psychiatrische aandoening heeft gehad zoals ernstige depressie of zelfmoordgedachten.

- U bent geïnfecteerd met zowel het hepatitis C-virus als het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), en uw lever werkt niet naar behoren (bijv. uw huid is geel geworden).
- U wordt behandeld met telbivudine, een middel tegen hepatitis B-infectie (zie "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- als u een ernstige zenuwaandoening of ernstige geestelijke stoornis heeft gehad.
- als u ooit een depressie heeft gehad of verschijnselen die met een depressie gepaard gaan (bijv. zich bedroefd voelen, neerslachtigheid etc.).
- als u een volwassene bent met een verslaving of een verslaving in het verleden heeft gehad (bijv. alcohol, geneesmiddelen of drugs).
- als u lijdt aan psoriasis; dat kan erger worden tijdens de behandeling met Pegasys.
- als u andere leverproblemen heeft dan hepatitis B of C.
- als u lijdt aan suikerziekte of hoge bloeddruk; uw arts kan u vragen een oogonderzoek te ondergaan.
- als u een schildklierprobleem heeft dat niet goed behandeld kan worden met medicijnen.
- als u ooit bloedarmoede (anemie) heeft gehad.
- als u een orgaantransplantatie (lever of nier) heeft ondergaan of binnenkort moet ondergaan.
- als u tevens bent geïnfecteerd met HIV en behandeld wordt met anti-HIV-middelen.
- als voorafgaande behandeling voor hepatitis C bij u gestaakt werd vanwege anemie of lage bloedwaarden.

Nadat u begonnen bent met de behandeling met Pegasys, neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- als bij u verschijnselen ontstaan die met een depressie gepaard gaan (bijv. zich bedroefd voelen, neerslachtigheid etc.) (zie rubriek 4).
- als u een verandering in het zien opmerkt.
- als bij u verschijnselen optreden die samenhangen met een verkoudheid of een andere infectie van de ademhalingswegen (zoals hoesten, koorts of problemen met de ademhaling).
- als u denkt een infectie te hebben opgelopen (zoals longontsteking), want u kan tijdelijk een groter risico lopen om een infectie te krijgen wanneer u behandeld wordt met Pegasys.
- als bij u bloedingsverschijnselen of ongewone blauwe plekken optreden, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.
- als bij u tijdens de behandeling met dit middel verschijnselen optreden die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of galbulten), moet u onmiddellijk medische hulp inroepen.
- als u verteld is dat u het VKH-syndroom heeft of een combinatie van klachten heeft zoals stijfheid in de nek, hoofdpijn, verlies van kleur in huid of haar, oogafwijkingen (zoals wazig zien) en/of afwijking in het gehoor (zoals oorsuizen).

Tijdens de behandeling zal uw arts regelmatig bloedmonsters afnemen om te controleren of er veranderingen in uw witte bloedcellen (cellen die het lichaam beschermen tegen infecties), rode bloedcellen (cellen die zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die een rol spelen bij de bloedstolling), leverfunctie, suiker (bloedsuikerspiegel) of veranderingen in andere laboratoriumwaarden optreden.

Aandoeningen van het gebit en tandvlees, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. Tevens kan een droge mond een ongunstige invloed hebben op het gebit en de slijmvliezen van de mond bij langetermijnbehandeling met de combinatie Pegasys en ribavirine. U moet uw gebit tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig uw gebit laten controleren. Tevens kunnen enkele patiënten last krijgen van braken. Als deze reactie bij u optreedt, zorgt u er dan voor dat u uw mond na het braken grondig spoelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Pegasys mag alleen gegeven worden aan kinderen van 5 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis C of kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis B. Pegasys mag niet gegeven worden aan kinderen onder 3 jaar omdat het benzylalcohol bevat, dat mogelijk toxische en allergische reacties bij deze kinderen kan veroorzaken.

- **Als uw kind een psychische stoornis heeft of ooit heeft gehad, vertel het de behandelend arts van uw kind. De arts zal uw kind controleren op klachten of symptomen van depressie (zie rubriek 4).**
- **Bij het gebruik van Pegasys kan uw kind een langzamere groei en ontwikkeling doormaken (zie rubriek 4).**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik Pegasys niet indien u telbivudine gebruikt (zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?"), omdat de combinatie van deze geneesmiddelen het risico op het ontstaan van perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelingen en/of een brandend gevoel in de armen of benen) verhoogt. De combinatie Pegasys met telbivudine is daarom niet toegestaan. Vertel het uw arts of apotheker wanneer u behandeld wordt met telbivudine.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen tegen astma gebruikt omdat het nodig kan zijn de dosering van uw astmageneesmiddel aan te passen.

Patiënten die ook met HIV geïnfecteerd zijn: als u behandeld wordt met een anti-HIV-behandeling moet u dat aan uw arts vertellen. Lactaatacidose en een verslechtering van de leverfunctie zijn bijwerkingen die in verband zijn gebracht met "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART), een HIV-behandeling. Als u behandeld wordt met HAART, kan de toevoeging van Pegasys + ribavirine het risico van lactaatacidose of leverfalen verhogen. Uw arts zal bij u nagaan of klachten en symptomen hiervan bij u voorkomen. Patiënten die behandeld worden met zidovudine in combinatie met ribavirine en alfa-interferonen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van bloedarmoede. Patiënten die behandeld worden met azathioprine in combinatie met ribavirine en peginterferon hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen. Lees ook de bijsluiter van ribavirine.

Gebruikt u naast Pegasys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer Pegasys in combinatie met ribavirine gebruikt wordt, moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten speciale maatregelen nemen in verband met hun seksuele activiteit als er een kans op zwangerschap is, omdat ribavirine zeer schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby:

- Als u een **vrouw** bent in de vruchtbare leeftijd en Pegasys in combinatie met ribavirine gebruikt, dan moet u een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan de behandeling, iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na het stoppen van de behandeling doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken. Dit kan worden besproken met uw arts.
- Als u een **man** bent en Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat maakt de kans kleiner dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. U of uw partner moeten tijdens de behandeling en tot 7 maanden na het stoppen van de behandeling doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken. Dit kan worden besproken met uw arts.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt. Geef daarom geen borstvoeding wanneer u Pegasys gebruikt. Wanneer u Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine, lees dan ook de betreffende informatie van ribavirine.

Raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich tijdens het gebruik van Pegasys slaperig, vermoeid of verward voelt, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen.

Benzylalcohol

Pegasys bevat 5 mg benzylalcohol in elke voorgevulde spuit, overeenkomend met 10 mg/ml.

Benzylalcohol kan toxische reacties en allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspings’-syndroom) bij jonge kinderen. Pegasys mag niet toegediend worden aan premature baby's, neonaten of kinderen tot 3 jaar.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

Natrium

Pegasys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Pegasys-dosering

Uw arts heeft de juiste dosis Pegasys bepaald en zal u vertellen hoe vaak u het moet gebruiken. Als het nodig is kan de dosis tijdens de behandeling veranderen. Gebruik niet meer dan de voorgeschreven dosis.

Pegasys wordt alleen zonder andere geneesmiddelen gebruikt als u om een bepaalde reden geen ribavirine kunt innemen.

Pegasys alleen of in combinatie met ribavirine wordt doorgaans gegeven in een dosis van 180 microgram, éénmaal per week.

De duur van de combinatiebehandeling varieert van 4 tot 18 maanden, afhankelijk van het type virus waarmee u bent geïnfecteerd, de reactie op de behandeling en of u al eerder werd behandeld. Overleg met uw arts en volg de aanbeveling voor de behandelduur op.

De injectie met Pegasys wordt gewoonlijk toegediend voor u naar bed gaat.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts heeft de juiste dosis Pegasys bepaald voor uw kind en zal u vertellen hoe vaak uw kind het moet gebruiken. De normale dosis van Pegasys is gebaseerd op de lengte en het lichaamsgewicht van uw kind. Als het nodig is, kan de dosis veranderd worden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om Pegasys voorgevulde spuiten te gebruiken voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat de spuiten dosisaanpassingen mogelijk maken. Geef niet meer dan de voorgeschreven dosis.

De duur van de combinatiebehandeling bij kinderen met chronische hepatitis C varieert van 6 tot 12 maanden, afhankelijk van het type virus waarmee uw kind geïnfecteerd is en de reactie op de behandeling. Bij chronische hepatitis B is de duur van de Pegasys-behandeling 48 weken. Overleg van tevoren met uw arts en volg de aanbeveling voor de behandelduur op. Pegasys wordt gewoonlijk toegediend voor het naar bed gaan.

Pegasys is bedoeld voor subcutane toediening (onder de huid). Dat betekent dat Pegasys met een korte naald wordt geïnjecteerd in het vetweefsel onder de huid in de buik of de dij. Als u uzelf het geneesmiddel toedient, zal u geleerd worden hoe de injectie moet worden toegediend. Uitgebreide instructies kunt u aan het eind van deze bijsluiter vinden (zie onder "Hoe dient u Pegasys toe?").

Gebruik Pegasys precies zoals uw arts heeft voorgeschreven en zolang als uw arts het heeft voorgeschreven.

Wanneer u de indruk heeft dat het effect van Pegasys te sterk of te zwak is, bespreek dat dan met uw arts of apotheker.

Gecombineerde behandeling met ribavirine bij chronische hepatitis C

In het geval van combinatietherapie met Pegasys en ribavirine, volg dan het doseringsvoorschrift zoals door uw arts is aangegeven.

Gecombineerde behandeling met andere geneesmiddelen bij chronische hepatitis C

In het geval van combinatietherapie met Pegasys, volg dan het doseringsvoorschrift zoals door uw arts is aangegeven en raadpleeg tevens de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Pegasys.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u ontdekt dat u volgens het schema 1 of 2 dagen te laat bent met uw injectie, dien dan de injectie zo spoedig mogelijk toe in de voorgeschreven dosis. Dien de eerstvolgende injectie toe op de dag volgens het normale schema.

Als u ontdekt dat u volgens het schema 3 tot 5 dagen te laat bent met uw injectie, dien dan de injectie zo spoedig mogelijk toe in de voorgeschreven dosis. Dien de volgende doses toe met intervallen van 5 dagen tot u weer terugkomt op de normale dag van de week.

Bijvoorbeeld: Uw normale wekelijkse Pegasys-injectie is op maandag. U ontdekt op vrijdag dat u uw injectie op maandag bent vergeten (4 dagen te laat). U moet uw normale dosis direct op vrijdag toedienen en de volgende injectie op woensdag (5 dagen na de dosis van vrijdag). Uw volgende injectie zal dan op maandag zijn, 5 dagen na de injectie van woensdag. Nu bent u terug op uw normale dag volgens het schema en moet u weer doorgaan met de injecties op maandag.

Als u ontdekt dat u volgens het schema 6 dagen te laat bent met uw injectie, moet u wachten en uw dosis toedienen op de volgende dag, uw normale dag volgens het schema.

Neem contact op met uw arts of apotheker wanneer u hulp nodig heeft bij het bepalen van hoe verder te gaan na het vergeten van een dosis.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige mensen worden neerslachtig (depressief) wanneer ze Pegasys of een combinatie van Pegasys en ribavirine gebruiken en in enkele gevallen hebben patiënten zelfmoordgedachten gehad of agressief gedrag vertoond (soms direct gericht tegen anderen, zoals de gedachte om anderen van het leven te beroven). Enkele mensen hebben werkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg er voor dat u noodhulp zoekt wanneer u merkt dat u neerslachtig (depressief) wordt of zelfmoordgedachten heeft of wanneer uw gedrag verandert. U kunt overwegen een familielid of een naaste vriend te vragen om u alert te houden op tekenen van neerslachtigheid (depressie) of veranderingen in uw gedrag.

Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar)

Sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die gedurende 48 weken met Pegasys zijn behandeld voor chronische hepatitis B groeiden niet zoveel of kwamen niet zoveel in gewicht aan als verwacht voor hun leeftijd. Het is nog niet bekend of zij na het beëindigen van de behandeling terug zullen keren op hun berekende lengte en gewicht.

Na een behandeling van maximaal een jaar met Pegasys in combinatie met ribavirine groeiden en kwamen sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar met chronische hepatitis C niet zoveel aan in gewicht als verwacht. De meeste kinderen keerden terug op hun berekende lengte binnen 2 jaar na het beëindigen van de behandeling, en het grootste deel van de overige kinderen bereikte dit binnen 6 jaar na het beëindigen van de behandeling. Het blijft echter mogelijk dat Pegasys de uiteindelijke volwassen lengte kan beïnvloeden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt: ernstige pijn op de borst; aanhoudend hoesten; onregelmatige hartslag; problemen bij het ademen; verwardheid; neerslachtigheid (depressie); ernstige maagpijn; bloed in de ontlasting (of zwarte, teerachtige ontlasting); ernstige neusbloedingen; koorts of rillingen; problemen bij het zien. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn en het kan zijn dat u dringend medische zorg nodig heeft.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten) van de combinatie van Pegasys en ribavirine zijn:

Stofwisselingsstoornissen: verlies van eetlust

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zich depressief voelen (zich neerslachtig voelen, zich slecht voelen over zichzelf of zich hopeloos voelen), angst, niet kunnen slapen, hoofdpijn, moeite met concentreren en duizeligheid

Ademhalingsstoornissen: hoest, kortademigheid

Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree, misselijkheid, buikpijn

Huidaandoeningen: haaruitval, huidreacties (waaronder jeuk, ontsteking van de huid en droge huid)

Spier- en botaandoeningen: pijn in de gewrichten en spieren

Algemene aandoeningen: koorts, zwakte, vermoeidheid, beven, rillingen, pijn, irritatie op de injectieplaats en prikkelbaarheid (gemakkelijk overstuur raken)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten) van de combinatie van Pegasys en ribavirine zijn:

Infecties: schimmel-, virale en bacteriële infecties. Infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, schimmelinfectie van de mond en herpes (een herhaaldelijk terugkerende virale infectie op de lippen, mond)

Bloedaandoeningen: laag aantal bloedplaatjes (heeft invloed op de stolling van het bloed), anemie (laag aantal rode bloedcellen) en opgezette lymfeklieren

Endocriene aandoeningen: overactieve en minder actieve schildklier

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: stemmingsveranderingen /veranderingen in de gemoedstoestand, agressie, zenuwachtigheid, afname seksueel verlangen, slecht geheugen, flauwvallen, afgenomen spierkracht, migraine, doof gevoel, tintelend gevoel, brandend gevoel, tremor, verandering in smaak, nachtmerries, slaperigheid

Oogaandoeningen: wazig zien, oogpijn, oogontsteking, droge ogen

Ooraandoeningen: oorpijn

Hart- en bloedvataandoeningen: snelle hartslag, hartkloppingen, zwelling van de ledematen, blozen

Ademhalingsstoornissen: kortademigheid bij inspanning, neusbloedingen, ontsteking van de neus en keel, infecties van de neus- en bijholten (met lucht gevulde ruimten in het bot van het hoofd en gezicht), loopneus, keelpijn
Maagdarmstelselaandoeningen: braken, spijsverteringsstoornissen, moeite met slikken, mondzweren, bloedend tandvlees, ontsteking van de tong en mond, flatulentie (overmatige hoeveelheid lucht en gassen), droge mond en gewichtsverlies
Huidaandoeningen: uitslag, toegenomen zweten, psoriasis, netelroos, eczeem, gevoeligheid voor zonlicht, nachtelijk zweten
Spier- en botaandoeningen: pijn in de rug, ontsteking van de gewrichten, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, spierpijn, spierkrampen
Voortplantingsstelselaandoeningen: impotentie (onvermogen om een erectie te krijgen)
Algemene aandoeningen: pijn op de borst, griepachtige ziekte, malaise (zich niet goed voelen), lethargie, opvliegers, dorst

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Infecties: longinfectie, huidinfectie
Goedaardige nieuwvormingen en kwaadaardige aandoeningen: levertumor
Immuunsysteemaandoeningen: sarcoïdose (delen met ontstoken weefsel optredend door het lichaam), schildklierontsteking
Endocriene aandoeningen: diabetes (hoge bloedsuiker)
Stofwisselingsstoornissen: uitdroging
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zelfdodingsgedachten, hallucinaties (ernstige problemen met persoonlijkheid en afwijking van normaal sociaal gedrag), perifere neuropathie (aandoening van de zenuwen met invloed op de ledematen)
Oogaandoeningen: bloeding van het netvlies (achterkant van het oog)
Ooraandoeningen: gehoorverlies
Hart- en bloedvataandoeningen: hoge bloeddruk
Ademhalingsstoornissen: piepende ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen: maagdarmbloedingen
Leveraandoeningen: slecht functioneren van de lever

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Infecties: infectie van het hart, infectie van de buitenkant van het oor
Bloedaandoeningen: ernstige afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen: ernstige allergische reactie, systemische lupus erythematosus (een ziekte waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt), reumatoïde artritis (een auto-immuunziekte)
Endocriene aandoeningen: diabetische ketoacidose, een complicatie van ongecontroleerde diabetes
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: zelfdoding, psychotische aandoeningen (ernstige problemen met persoonlijkheid en afwijking van normaal sociaal gedrag), coma (een diepe aanhoudende bewusteloosheid), aanvallen, aangezichtsverlamming (zwakte van de gezichtsspieren)
Oogaandoeningen: ontsteking en zwelling van de oogzenuw, ontsteking van het netvlies, verzwering van het hoornvlies
Hart- en bloedvataandoeningen: hartaanval, hartfalen, hartpijn, versneld hartritme, ritmestoornissen of ontsteking van het hartvlies en hartspier, hersenbloedingen en ontsteking in de vaten
Ademhalingsstoornissen: interstitiële longontsteking (ontsteking van de longen, inclusief dodelijke afloop), bloedproppen in de longen
Maagdarmstelselaandoeningen: maagzweer, ontsteking van de alvleesklier
Leveraandoeningen: leverfalen, ontsteking van het galkanaal, leververvetting
Spier- en botaandoeningen: ontsteking van de spieren
Nieraandoeningen: nierfalen
Letsel of intoxicatie: overdosis

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) van de combinatie van Pegasys met ribavirine zijn:

Bloedaandoeningen: aplastische anemie (falen van het beenmerg om rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes te produceren)

Immuunsysteemaandoeningen: idiopathische (of trombotische) trombocytopenische purpura (toegenomen blauwe plekken, bloedingen, afname bloedplaatjes, anemie en extreme zwakte)

Oogaandoeningen: verlies van gezichtsvermogen

Huidaandoeningen: toxische epidermale necrolyse / stevens-johnsonsyndroom / multiform erytheem (een aantal aandoeningen met uitslag in verschillende mate van ernst, inclusief dodelijke afloop, die geassocieerd kunnen worden met blaren in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen en schilfering van het aangedane gebied van de huid), angio-oedeem (zwellings van de huid en onderhuid)

Bijwerkingen met onbekende frequentie:

Bloedaandoeningen: ‘Pure red cell aplasia’ (een ernstige vorm van anemie waarbij de productie van rode bloedcellen verlaagd is of gestopt is). Dit kan leiden tot symptomen zoals zich erg moe voelen en gebrek aan energie

Immuunsysteemaandoeningen: ziekte van Vogt Koyanagi Harada – een zeldzame ziekte gekarakteriseerd door verlies van zicht, gehoorverlies en huidpigmentatie; afstoting van lever- en niertransplantaat

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen: manie (episodes van overdreven opgewekte stemming) en bipolaire stoornissen (episodes van overdreven opgewekte stemming afgewisseld met verdriet en hopeloosheid); gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, beroerte

Oogaandoeningen: zeldzame vorm van loslaten van het netvlies met vloeistof in het netvlies

Hart- en bloedvataandoeningen: perifere ischemie (onvoldoende bloedtoevoer naar de ledematen)

Maagdarmstelselaandoeningen: ischemische colitis (onvoldoende bloedtoevoer naar de darmen), veranderingen in de kleur van de tong

Spier- en botaandoeningen: ernstige spierschade en pijn

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals HIV-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met Pegasys.

Wanneer alleen Pegasys wordt gebruikt bij hepatitis B- of C-patiënten zullen sommige van deze bijwerkingen waarschijnlijk minder optreden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De gevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de verpakking van de spuit of naald is beschadigd, als de oplossing troebel is of drijvende deeltjes bevat of als het geneesmiddel een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is peginterferon-alfa-2a. Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 90, 135 of 180 microgram peginterferon-alfa-2a.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol, natriumacetaat, azijnzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Pegasys er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pegasys wordt aangeboden als een oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (0,5 ml) met een losse injectienaald.

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met 90 microgram (mcg), 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg en 10 mcg. Het middel is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit.

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met 135 microgram (mcg), 90 mcg en 45 mcg. Het middel is beschikbaar in verpakkingen met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met 180 microgram (mcg), 135 mcg en 90 mcg. Het middel is beschikbaar in verpakkingen met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hoe dient u Pegasys toe?

De volgende instructies leggen uit hoe u de Pegasys voorgevulde spuiten moet gebruiken als u uzelf of uw kind de injectie toedient. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. Uw arts of de assistent(e) zal u uitleggen hoe de injecties toegediend moeten worden.

De voorbereiding

Was uw handen zorgvuldig voordat u een van de handelingen uitvoert.

Leg alle noodzakelijke zaken klaar voordat u begint:

Bijgesloten in de verpakking:

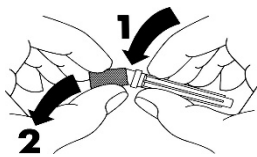
- een voorgevulde spuit Pegasys
- een injectienaald

Niet bijgesloten in de verpakking:

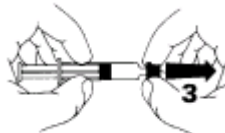
- een alcoholdoekje
- een klein verband of steriel gaasje
- een pleister
- een houder voor het afvalmateriaal

Het klaarmaken van de spuit en naald voor injectie

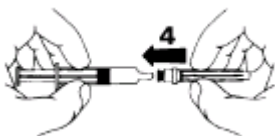
- Verwijder de bescherm dop die over de achterkant van de naald zit (1-2).



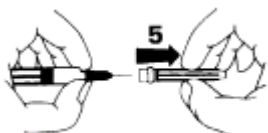
- Verwijder de rubber dop van de spuit (3). Raak het uiteinde van de spuit niet aan.



- Plaats de naald stevig op het uiteinde van de spuit (4).



- Verwijder de beschermhuls van de naald (5).



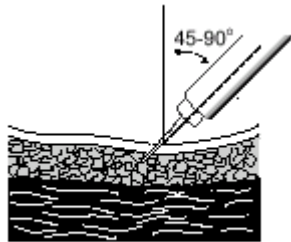
- Houd de spuit met de naald omhoog om luchtbelletjes uit de spuit te verwijderen. Tik zachtjes tegen de spuit om de luchtbelletjes naar boven te bewegen. Druk de zuiger langzaam omhoog tot de juiste dosis is bereikt. Zet de beschermhuls weer op de naald en leg de spuit horizontaal neer totdat hij gebruikt gaat worden.

- Laat de oplossing op kamertemperatuur komen voordat u de injectie toedient of verwarm de spuit tussen uw handpalmen.
- Voorafgaand aan de toediening de oplossing goed bekijken; gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of deeltjes bevat.

U bent nu klaar om de injectie toe te dienen.

Het toedienen van de oplossing

- Kies de injectieplaats in de buik of de dijen (behalve rond de navel of in de taille). Wijzig iedere keer de injectieplaats.
- Reinig en desinfecteer de huid rondom de injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Wacht tot deze plaats droog is.
- Verwijder de beschermhuls van de naald.
- Neem met een hand een huidplooi tussen duim en wijsvinger en houd met de andere hand de spuit vast zoals u een pen vasthoudt.
- Steek de naald altijd in de huidplooi onder een hoek van 45° tot 90° (6).



6

- Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te drukken tot de gepaste graadverdeling.
- Trek de naald recht uit de huid.
- Als het nodig is, druk een paar seconden op de injectieplaats met een stukje verband of steriel gaasje.

Niet op de injectieplaats wrijven. Als de injectieplaats gaat bloeden, bedek deze dan met een pleister.

Verwijdering van het injectiemateriaal

De spuit, naald en al het andere injectiemateriaal zijn bedoeld om ze één keer te gebruiken en moeten na de injectie weggegooid worden. Doe de spuit en de naald veilig in een gesloten afvalhouder. Vraag uw arts, het ziekenhuis of de apotheker om een geschikte afvalhouder.