

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust viaalis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni*.

Tugevus näitab alfa-2a-interferooni sisaldust alfa-2a-peginterferoonis pegüleerimist arvestamata.

*Toimeaine alfa-2a-peginterferoon on rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* kultuuris bis-[monometoksüpolüetüleenglükooliga] toodetud alfa-2a-interferooni kovalentne konjugaat.

Selle ravimpreparaadi toimetugevust ei tohi võrrelda ühegi teise sama ravimrühma pegüleeritud või pegüleerimata valguga. Lisainformatsioon vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 1 ml viaal sisaldab 10 mg bensüülalkoholi.

Üks 1 ml viaal sisaldab 0,05 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on läbipaistev ning värvitu või helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline B-hepatiit

Täiskasvanud patsiendid

Pegasys on näidustatud B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni (HBeAg) suhtes positiivse või negatiivse kroonilise B-hepatiidi (*chronic hepatitis B* - CHB) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on kompenseeritud maksahaigus ja viiruse replikatsiooni tunnused,alaniini aminotransferaasi (ALAT) suurenenud aktiivsus ja histoloogiliselt kinnitatud maksapõletik ja/või fibroos (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed alates 3 aasta vanusest

Pegasys on näidustatud HBeAg suhtes positiivse kroonilise B-hepatiidi raviks maksatsirroosita 3-aastastele ja vanematele lastele ja noorukitele, kellel esinevad viiruse replikatsiooni tunnused ja püsivalt suurenenud ALAT aktiivsus seerumis. Lastel ravi alustamise otsuse kohta vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.

Krooniline C-hepatiit

Täiskasvanud patsiendid

Pegasys on näidustatud kroonilise C-hepatiidi (*chronic hepatitis C*, CHC) raviks kompenseeritud maksahaigusega patsientidele kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübispetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.2 ja 5.1.

Lapsed alates 5 aasta vanusest

Pegasys kombinatsioonis ribaviriiniga on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks varem ravi mittesaanud lastele ja noorukitele alates 5 aasta vanusest, kellel on HCV RNA leid seerumis positiivne.

Kui otsustatakse ravi alustada lapseas, on tähtis arvestada sellega, et kombinatsioonravi põhjustab kasvupeetust. Kasvupeetuse pöördumus ei ole kindel. Ravi alustamise otsus tuleb teha individuaalselt (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ainult B- või C-hepatiidi ravimise kogemusega arst.

Tutvuge ka koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

C-hepatiidi korral tuleks monoterapiat kaaluda ainult juhul, kui teised ravimid on vastunäidustatud.

Annustamine

Krooniline B-hepatiit – täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus ja ravi kestus on nii HBeAg-positiivse kui HBeAg-negatiivse kroonilise B-hepatiidi korral 180 mikrogrammi üks kord nädalas 48 nädala jooksul. Infot ravivastuse prognoositavate väärtuste kohta vaata lõik 5.1.

Krooniline C-hepatiit – täiskasvanud patsiendid

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annus on 180 mikrogrammi üks kord nädalas. Pegasys't kasutatakse kombinatsioonis suukaudse ribaviriiniga või monoterapiana.

Pegasys'ega koos kasutatava ribaviriini annused on toodud tabelis 1. Ribaviriini manustatakse koos toiduga.

Ravi kestus – kaksikravi Pegasys'e ja ribaviriiniga

Ribaviriiniga kombineeritud ravi kestus kroonilise C-hepatiidi korral sõltub viiruse genotüübist. HCV genotüübiga 1 nakatunud ja 4. nädalal määratava HCV RNA tasemega patsientide ravi peab ravieelsest vireemia tasemest olenemata kestma 48 nädalat.

24 nädalat kestvaid ravi võib kaaluda patsientidel, kes on nakatunud

- genotüübiga 1 ja kellel on ravieelselt madal vireemia tase (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) või
- genotüübiga 4

kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad 24. nädalal HCV RNA negatiivsetena. Kuid 24-nädalase ravi kestusega võib olla seotud suurem risk haiguse retsidiveerumiseks kui 48 nädalat kestva raviga (vt lõik 5.1). Nende patsientide ravi kestuse üle otsustades tuleb arvesse võtta kombinatsioonravi talutavust ja täiendavaid prognostilisi tegureid, nagu fibroosi raskusaste.

Genotüübiga 1 nakatunud ja ravieelselt kõrge vireemia tasemega (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad 24. nädalal HCV RNA negatiivsetena, tuleb ravi kestuse lühendamist kaaluda veelgi suurema ettevaatusega, kuna vähesed olemasolevad andmed näitavad, et sellel võib olla märkimisväärselt negatiivne mõju püsivale viroloogilisele ravivastusele.

HCV genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsiente, kellel on 4. nädalal määratav HCV RNA tase, tuleb ravieelsest vireemia tasemest olenemata ravida 24 nädalat. Vaid 16 nädalat kestvat ravi võib kaaluda genotüübiga 2 või 3 nakatunud ja ravieelselt madala vireemia tasemega (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) valitud patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad HCV negatiivsed 16. nädalani. Kokku 16 nädalat kestev ravi võib olla seotud väiksema ravivastuse saavutamise võimalusega ja on seotud suurema riskiga retsidiivi tekkeks kui 24 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tuleb standardse 24-nädalase ravi kestuse muutmisel arvesse võtta kombinatsioonravi talutavust ja täiendavate kliiniliste või progностiliste faktorite (nagu fibroosi raskusaste) olemasolu. Genotüübiga 2 või 3 nakatunud ja ravieelselt kõrge vireemia tasemega (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks, tuleb ravi kestuse lühendamist kaaluda ettevaatusega, kuna sellel võib olla märkimisväärselt ebasoodne mõju püsivale viroloogilisele ravivastusele (vt tabel 1).

Olemasolevad andmed genotüübiga 5 või 6 nakatunud patsientide kohta on vähesed; seetõttu soovitatakse 1000/1200 mg ribaviriiniga kombineeritud ravi 48 nädala jooksul.

Tabel 1. Soovitatud annused kombineeritud ravi korral kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel

Genotüüp	Pegasys'e annus	Ribaviriini annus	Ravi kestus
Genotüüp 1 LVL + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 nädalat või 48 nädalat
Genotüüp 1 HVL + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 nädalat
Genotüüp 1 + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 nädalat või 48 nädalat
Genotüüp 1 või 4 ilma RVR*-ita	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 nädalat
Genotüüp 2 või 3 ilma RVR**-ita	180 mikrogrammi	800 mg	24 nädalat
Genotüüp 2 või 3 LVL + RVR**	180 mikrogrammi	800 mg ^(a)	16 nädalat ^(a) või 24 nädalat
Genotüüp 2 või 3 HVL + RVR**	180 mikrogrammi	800 mg	24 nädalat

*RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal ja HCV RNA mittemääratav 24. nädalal;

**RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA negatiivne) 4. nädalal

LVL = $\leq 800\,000$ IU/ml; HVL = $> 800\,000$ IU/ml

^(a) Praegu ei ole selge, kas ribaviriini suurem annus (nt 1000/1200 mg ööpäevas kehakaalu järgi) annab püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) kõrgemaid tasemeid kui annus 800 mg ööpäevas, kui ravi kestust lühendatakse 16 nädalani.

Arvestades vajadust ravida uuesti ravile mittealluvaid ja retsidiveerunud haigusega patsiente on ravi kestuse 24 nädalalt 16 nädalani lühendamise lõplik kliiniline mõju teadmata.

Pegasys'e monoterapia soovitatav kestus on 48 nädalat.

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus kombinatsioonis ribaviriiniga on 180 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt. Patsientidele kehakaaluga < 75 kg ja ≥ 75 kg tuleb hoolimata genotüübist ribaviriini manustada vastavalt 1000 mg ja 1200 mg ööpäevas.

Patsiendid, kellel on 12. nädalal viirus määratav, peavad ravi lõpetama. Ravi soovitatav kestus kokku on 48 nädalat. Eelnevale peginterferooni ja ribaviriiniga ravile mittereageerinud viiruse 1. genotüübiga nakatunud patsientidel on ravi soovitatav kestus kokku 72 nädalat (vt lõik 5.1).

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus, kui seda kasutatakse monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, on 180 mikrogrammi üks kord nädalas, manustatuna naha alla 48 nädala jooksul. HCV 1. genotüübiga nakatunud patsientidele, kes kaaluvad < 75 kg ja ≥ 75 kg, tuleb manustada vastavalt 1000 mg ja 1200 mg ribaviriini ööpäevas. Patsientidele, kes on nakatunud HCV muu kui 1. genotüübiga, tuleb manustada 800 mg ribaviriini ööpäevas. Ravi kestust alla 48 nädala ei ole piisavalt uuritud.

Ravi kestus, kui Pegasys't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega

Tutvuge ka koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Ravile mittereageerimise ja reageerimise prognoositavus Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi korral – varem ravi mittedaanud patsiendid

Püsiva ravivastuse progностiliseks näitajaks on 12. nädalaks saavutatud varane viroloogiline vastus, mida defineeritakse 2 log vireemia taseme langusena või HCV RNA taseme muutumisena mittemääratavaks (vt tabelid 2 ja 13).

Tabel 2. 12. nädalaks saavutatud viroloogilise vastuse progностiline väärtus soovitatava annustamisskeemi kasutamisel Pegasys'e kombineeritud ravi korral kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel

Genotüüp	Negatiivne			Positiivne		
	Vastus puudub 12. nädalaks	Püsiv ravivastus puudub	Progностiline väärtus	Vastus 12. nädalaks	Püsiv ravivastus	Progностiline väärtus
Genotüüp 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotüübid 2 ja 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Negatiivne progностiline väärtus püsiva ravivastuse saavutamise osas Pegasys'e monoteraapiat saanud patsientidel oli 98%.

Sarnast negatiivset progностilist väärtust on täheldatud samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said Pegasys't monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga (vastavalt 100% (130/130) või 98% (83/85)). Positiivseid progностilisi väärtusi 45% (50/110) ja 70% (59/84) täheldati genotüüpide 1 ja 2/3 korral samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said kombinatsioonravi.

Ravile reageerimise ja mittereageerimise progностitavus Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi korral – varem ravi saanud patsiendid

Ravile mittereageerinud patsientide puhul, keda raviti uuesti 48 või 72 nädala vältel, on tõestatud, et viiruse supressioon 12. nädalal (HCV RNA mittemääratavat taset defineeritakse kui < 50 IU/ml) progностib püsivat viroloogilist ravivastust. Tõenäosus, et kui 12. nädalaks ei ole saavutatud viiruse supressiooni, siis ei saavutata 48 või 72 nädalat kestva raviga püsivat viroloogilist ravivastust, on vastavalt 96% (380-st 363) ja 96% (339-st 324). Tõenäosus, et kui 12. nädalaks on saavutatud viiruse supressioon, siis saavutatakse 48 või 72 nädalat kestva raviga püsiv viroloogiline ravivastus, on vastavalt 35% (57-st 20) ja 57% (100-st 57).

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete tõttu täiskasvanud patsientidel

Üldine

Kui annuse korrigeerimine on vajalik mõõdukate või raskete kõrvaltoimete (kliinilised ja/või laboratoorsed) tõttu, piisab täiskasvanud patsientide puhul üldjuhul annuse esialgsest vähendamisest 135 mikrogrammini. Teatud juhtudel on vajalik annuse vähendamine 90 või 45 mikrogrammini. Annuse suurendamist esialgse või sellest väiksema annuseni võib kaaluda kõrvaltoime taandumisel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hematoloogilised kõrvaltoimed (vt ka tabel 3)

Täiskasvanutel soovitatakse annuse vähendamist juhul, kui neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on $500... < 750$ rakku/mm³. Patsientidel, kelle ANC on < 500 rakku/mm³, tuleb ravi katkestada kuni ANC väärtused on taas > 1000 rakku/mm³. Ravi alustatakse uuesti annusega 90 mikrogrammi, samas neutrofiilide arvu jälgides.

Annuse vähendamine 90 mikrogrammini on soovitatav juhul, kui trombotsüütide arv on $25\,000... < 50\,000$ rakku/mm³. Ravi soovitatakse katkestada trombotsüütide arvu vähenemisel $< 25\,000$ rakku/mm³.

Erisoovitused ravist tingitud aneemia raviks täiskasvanutel on järgmised: ribaviriini annust tuleb vähendada 600 milligrammini ööpäevas (200 mg hommikul ja 400 mg õhtul) järgmistel juhtudel: (1) väljendunud kardiovaskulaarse haiguseta patsiendil langeb hemoglobiini tase < 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl; või (2) stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsiendil langeb hemoglobiini tase ≥ 2 g/dl võrra 4-nädalase ravi jooksul. Tagasipöördumist esialgse annuse juurde ei soovitata. Ribaviriin tuleb ära jätta järgmistel juhtudel: (1) väljendunud kardiovaskulaarse haiguseta patsiendil langeb hemoglobiini tase $< 8,5$ g/dl; (2) stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsiendil püsib hemoglobiini tase < 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele ravile vähendatud annusega. Kui hemoglobiini tase on normaliseerunud, võib uuesti alustada ribaviriini manustamist annuses 600 milligrammi ööpäevas; seda annust võib raviarsti korraldusel suurendada 800 milligrammini ööpäevas. Tagasipöördumist esialgse annuse juurde ei soovitata.

Tabel 3. Annuse korrigeerimine kõrvaltoime tõttu täiskasvanud patsientidel (vt ka ülaltoodud teksti)

	Ribaviriini annuse vähendamine 600 mg-ni	Ribaviriini ärajätmine	Pegasys'e annuse vähendamine 135/90/45 µg-ni	Pegasys'e ärajätmine	Kombineeritud ravi katkestamine
Absoluutne neutrofiilide arv			$500... < 750$ rakku/mm ³	< 500 rakku/mm ³	
Trombotsüütide arv			$25\,000... < 50\,000$ rakku/mm ³		$< 25\,000$ rakku/mm ³
Hemoglobiin - südamehaigust ei kaasne	< 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl	$< 8,5$ g/dl			
Hemoglobiin - stabiilne südamehaigus	langus ≥ 2 g/dl võrra 4 nädala jooksul	< 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele ravile vähendatud annusega			

Ribaviriini talumatuse korral tuleb jätkata Pegasys'ega monoteraapiana.

Maksafunktsioon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel esineb sageli kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides. Pegasys'ega ravitud patsientidel (sh nendel, kes on saavutanud viroloogilise ravivastuse) on täheldatud ALAT aktiivsuse suurenemist algväärtusega võrreldes.

Kroonilise C-hepatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidel täheldati 8 patsiendil 451-st, kes said kombineeritud ravi, ALAT aktiivsuse isoleeritud suurenemist ($\geq 10 \times$ normivahemiku ülempiirist [*upper limit of normal*, ULN] või $\geq 2 \times$ algväärtusest patsientidel, kellel nimetatud näitaja oli $\geq 10 \times$ ULN), mis taandus ilma annust muutmata. Kui ALAT aktiivsuse suurenemine on progresseeruv või püsiv, tuleb annust vähendada 135 mikrogrammini. Kui ALAT aktiivsuse suurenemised on progresseeruvad vaatamata annuse vähendamisele või sellega kaasneb bilirubiinisalduse suurenemine või maksafunktsiooni decompensatsiooni tunnused, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Kroonilise B-hepatiidiga patsientidel on üsna tavaline ALAT aktiivsuse mööduv suurenemine, mis mõnikord ületab $10 \times$ ULN ning võib peegeldada immuunkliirensit. Ravi ei tohi tavaliselt alustada, kui ALAT aktiivsus on $> 10 \times$ ULN. Kaaluda tuleks ravi jätkamist koos maksafunktsiooni sagedasema kontrolliga ALAT aktiivsuse suurenemise perioodidel. Kui Pegasys'e annust vähendatakse või ravi katkestatakse, võib ravi taas alustada pärast ALAT aktiivsuse vähenemist (vt lõik 4.4).

Krooniline B- ja C-hepatiit – lapsed

Abiaine bensüülalkoholi sisalduse tõttu on Pegasys vastunäidustatud vastsündinutele ja kuni 3 aasta vanustele väikelastele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Patsiendid, kes alustavad ravi enne 18-aastaseks saamist, peavad kuni ravi lõpuni kasutama lastele ette nähtud annuseid.

Pegasys'e annustamine lastele põhineb kehapindalal (*body surface area*, BSA). BSA arvutamiseks on soovitatav kasutada Mostelleri valemit.

$$\text{Kehapinna suurus (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Pikkus (cm)} \times \text{kehakaal (kg)}}{3600}\right)}$$

Kroonilise B-hepatiidiga patsientidel on ravi soovitatav kestus 48 nädalat.

Enne kroonilise B-hepatiidi ravi alustamist peab olema dokumenteeritud püsivalt suurenenud ALAT aktiivsus seerumis. Ravivastuse määr oli madalam patsientidel, kellel ravieelselt ALAT aktiivsuse suurenemine puudus või oli minimaalne (vt lõik 5.1).

Kroonilise C-hepatiidiga lastel sõltub Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi kestus viiruse genotüübist. Viiruse genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsientidel peab ravi kestma 24 nädalat, mis tahes muu genotüübiga nakatunud patsientidel 48 nädalat.

Patsiendid, kellel on esialgsele 24-nädalasele ravile vaatamata määratav HCV RNA tase, peavad ravi katkestama, sest ravi jätkamisel ei ole tõenäoline saavutada püsivat viroloogilist ravivastust.

Kroonilise B-hepatiidiga 3...17-aastastele lastele ja noorukitele, kelle BSA on üle $0,54 \text{ m}^2$, ning kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastele lastele ja noorukitele, kelle BSA on üle $0,71 \text{ m}^2$, on Pegasys'e soovitatavad annused toodud tabelis 4.

Tabel 4. Pegasys'e annustamissoovitused kroonilise B- ja C-hepatiidiga lastele

Kehapindala (BSA) vahemik (m ²)		Annus nädalas (µg)
Krooniline C-hepatiit	Krooniline B-hepatiit	
0,71...0,74	0,54...0,74	65
0,75...1,08		90
1,09...1,51		135
> 1,51		180

Laste puhul on enne kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise või lõpetamise kaalumist annuse muutmiseks kuni kolm taset (vt tabel 5).

Tabel 5. Pegasys'e annuse muutmise soovitusd kroonilise B- või C-hepatiidiga lastel

Algannus (µg)	1. annuse vähendamise tase (µg)	2. annuse vähendamise tase (µg)	3. annuse vähendamise tase (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Tabelis 6 on toodud Pegasys'e annuse muutmise soovitusd kõrvaltoimete tõttu kroonilise B- ja C-hepatiidiga lastel.

Tabel 6. Pegasys'e annuse muutmise soovitusd kõrvaltoimete tõttu kroonilise B- või C-hepatiidiga lastel

Kõrvaltoime	Pegasys'e annuse muutmine
Neutropeenia	500...< 750 rakku/mm ³ : viivitamatu 1. taseme annuse kohandamine. 250...< 500 rakku/mm ³ : katkestada ravimi manustamine kuni väärtus on ≥ 1000 rakku/mm ³ , seejärel jätkata ravimi manustamist 2. taseme annuse kohandamisega ja jälgida. < 250 rakku/mm ³ (või palavikuga neutropeenia): lõpetada ravi.
Trombotsütopeenia	Trombotsüütide arv 25 000...< 50 000 rakku/mm ³ : 2. taseme annuse kohandamine. Trombotsüütide arv < 25 000 rakku/mm ³ : lõpetada ravi.
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	Püsiv või süvenev aktiivsuse suurenemine ≥ 5 x, kuid < 10 x üle normivahemiku ülempiiri (ULN): vähendada annust vastavalt 1. tasemele ning kontrollida kord nädalas ALAT aktiivsust veendumaks, et see on stabiilne või väheneb. ALAT väärtused alaliselt ≥ 10 x ULN: lõpetada ravi.

Annuse kohandamine lastel –Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi

Kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastel lastel ja noorukitel põhineb soovitatav ribaviriini annus patsiendi kehakaalul, sihtannuseks on 15 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jaotatuna kaheks annuseks. Tabelis 7 on toodud 200 mg ribaviriini tablettide annustamissoovitusd 23 kg või rohkem kaaluvatele lastele ja noorukitele. Patsiendid ja hooldajad ei tohi 200 mg tablette poolitada.

Tabel 7. Ribaviriini annustamissoovitusd kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastele lastele

Kehakaal kg	Ribaviriini ööpäevane annus (ligikaudu 15 mg/kg ööpäevas)	Ribaviriini tablettide arv
23...33	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
34...46	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
47...59	800 mg ööpäevas	2 × 200 mg tabletti enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
60...74	1000 mg ööpäevas	2 × 200 mg tabletti enne lõunat 3 × 200 mg tabletti pärast lõunat
≥ 75	1200 mg ööpäevas	3 × 200 mg tabletti enne lõunat 3 × 200 mg tabletti pärast lõunat

Tähtis on märkida, et ribaviriini ei tohi kunagi manustada monoteraapiana. Kui ei ole teisiti märgitud, tuleb kõikide teiste kõrvaltoimete korral järgida täiskasvanutele mõeldud soovitusi.

Ribaviriiniga raviga seotud kõrvaltoimete, näiteks ravist tingitud aneemia korral vähendatakse lastel täisannust. Annuse vähendamise skeem on toodud tabelis 8.

Tabel 8. Ribaviriini annuse muutmise soovitusel kroonilise C-hepatiidiga lastel

Täisannus (ligikaudu 15 mg/kg ööpäevas)	Üheastmeline annuse muutmine (ligikaudu 7,5 mg/kg ööpäevas)	Ribaviriini tablettide arv
400 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat
600 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
800 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
1000 mg ööpäevas	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
1200 mg ööpäevas	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole Pegasys'ega ravi alustamisel vaja soovitatavat annust (180 mikrogrammi üks kord nädalas) kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat annust 135 mikrogrammi üks kord nädalas (vt lõik 5.2). Vaatamata algannuse suurusele või neerupuudulikkuse raskusastmele tuleb ravi ajal patsiente jälgida ja kõrvaltoimete ilmnemisel ravimi annust vähendada.

Maksakahjustus

Kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (nt Childi-Pugh' klass A) kasutatuna on Pegasys osutunud efektiivseks ja ohutuks. Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (nt Childi-Pugh' klass B/C või verejooks söögitoru veenilaienditest) ei ole Pegasys'e kasutamist uuritud (vt lõik 4.3).

Childi-Pugh' klassifikatsioon jaotab patsiendid klassidesse A, B ja C ehk „kerge“, „mõõdukas“ ja „raske“ vastavalt punktisummale 5...6, 7...9 ja 10...15.

Modifitseeritud hindamismeetod

Parameeter	Raskusaste	Punktid
Entsefalopaatia	Puudub	1
	Aste 1...2	2
	Aste 3...4*	3
Astsiit	Puudub	1
	Kerge	2
	Mõõdukas	3
S-bilirubiin (mg/dl)	< 2	1
	2,0...3	2
	> 3	3
SI ühik = µmol/l	< 34	1
	34...51	2
	> 51	3
S-albumiin (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

* raskusastmete jaotus autorite Trey, Burns ja Saunders järgi (1966)

Lapsed

Pegasys'e kasutamise kogemus kroonilise C-hepatiidiga 3...5-aastastel või eelnevalt ebapiisava ravivastuse saavutanud lastel on piiratud. Puuduvad andmed samaaegse HCV- ja HIV-infektsiooni või neerukahjustusega laste kohta.

Manustamisviis

Pegasys't manustatakse kõhu- või reiepiirkonna naha alla. Pegasys'e ekspositsioon vähenes uuringutes, kus Pegasys't manustati käsivarde (vt lõik 5.2).

Kasutage Pegasys'e ettevalmistamiseks steriilset nõela ja süstalt.

Pegasys on ette nähtud manustamiseks patsiendi enda või hooldaja poolt. Igat viaali tohib kasutada ainult üks inimene ja see on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Seda ravimit manustavatel inimestel, kes ei ole tervishoiutöötajad, on soovitatav läbida vastav väljaõpe. Patsient peab hoolikalt järgima ravimi karbis sisalduvaid „Juhiseid kasutajale“.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, alfainterferoonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Autoimmuunhepatiit.
- Maksafunktsiooni raske häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Anamneesis tõsine südamehaigus, sealhulgas ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.4).
- Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid, kellel on maksatsirroos ja Childi-Pugh' skoor ≥ 6 , välja arvatud juhul, kui põhjuseks on ravimitest (nt atasanaviirist ja indinaviirist) tingitud indirektnen hüperbilirubineemia.
- Kombineerimine telbivudiiniga (vt lõik 4.5).
- Vastsündinud ja kuni 3-aastased lapsed abiaine bensüülalkoholi sisalduse tõttu (bensüülalkohol vt lõik 4.4).
- Lastel raske psühhiaatrilise haiguse, eriti raske depressiooni, suitsiidimõtete või -katsete esinemine praegu või kunagi varem.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psüühika ja kesknärvisüsteem (KNS). Pegasys'ega ravi ajal ja isegi peale ravi lõppu (peamiselt 6 kuu pikkusel ravile järgneval perioodil) on mõnedel patsientidel täheldatud raskekujulisi KNS-i kõrvaltoimeid, eriti depressiooni, suitsiidimõtteid ja -katseid. Alfainterferoonide kasutamisel täheldatud teisteks KNS-i häireteks on agressiivne käitumine (mis võib vahel olla teiste vastu suunatud nagu tapmismõtted), bipolaarsed häired, maania, segasus ja vaimse seisundi muutused. Kõiki patsiente tuleb hoolikalt jälgida, pidades silmas sümptomeid või märke psühhiaatrilistest kõrvaltoimetest. Psühhiaatriliste häirete sümptomite avaldumisel on ravimi määranud arstil vajalik, arvestades nende kõrvaltoimete potentsiaalset raskust, kaaluda vajadust adekvaatse terapeutilise sekkumise järele. Kui psühhiaatrilised sümptomid püsivad või süvenevad või täheldatakse suitsiidimõtteid, on soovitatav Pegasys'ega ravi lõpetamine ning patsiendi jälgimine, vajadusel psühhiaatriline sekkumine.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid. Kui Pegasys'ega ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Pegasys'e kasutamine on vastunäidustatud lastele ja noorukitele, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi haigusi (vt lõik 4.3).

Aineid tarvitavad/kuritarvitavad patsiendid. HCV infektsiooniga patsientidel, kes on samaaegselt ainete (alkohol, kanep jms) tarbijad, on suurem risk psühhiaatriliste häirete või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete ägenemise tekkeks alfainterferooniga ravi ajal. Kui nendel patsientidel peetakse vajalikuks ravi alfainterferooniga, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata kaasnevate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja muude ainete tarvitamise potentsiaali ning neid piisavalt ohjata. Vajadusel tuleb patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel kaaluda interdistsiplinaarset lähenemist, (sh psühhiaater või sõltuvushäirete spetsialist). Patsiente tuleb ravi ajal ja isegi pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete või ainete tarvitamise taasilmnemisel või tekkimisel on soovitatav varajane sekkumine.

Kasv ja areng (lapsed ja noorukid)

Kuni 48 nädalat kestnud Pegasys'e +/-ribaviriiniga ravi käigus esines 3...17-aastastel patsientidel sageli kehakaalu langust ja kasvupeetust (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt ja iga juhtumit eraldi kaaluda võrreldes kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste leidudega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Tähtis on arvestada sellega, et ravi Pegasys'e +/-ribaviriiniga põhjustas ravi ajal kasvupeetust, mille pöördumus ei ole kindel.

Kasvupeetuse riski tuleb kaaluda lapse haigustunnustega, nagu haiguse progresseerumise (eriti fibroosi) tunnused, kaasuvad haigused, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt samaaegne HIV-infektsioon), samuti ravivastuse prognoosiliste teguritega (HBV-infektsiooni korral peamiselt HBV genotüüp ja ALAT aktiivsus; HCV-infektsiooni korral peamiselt HCV genotüüp ja HCV RNA tase) (vt lõik 5.1).

Võimalusel tuleb last ravida pärast puberteediaegset kasvuspurti, et vähendada kasvupeetuse riski. Puuduvad andmed ravi pikaajalise mõju kohta sugulisele küpsemisele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Laboratoorsed uuringud enne ravi ja ravi ajal

Enne Pegasys'ega ravi alustamist on kõigil patsientidel soovitatav teha standardsed hematoloogilised ja biokeemilised laboratoorsed uuringud.

Järgnevalt on toodud soovituslikud algväärtused ravi alustamiseks:

- trombotsüütide arv $\geq 90\,000$ rakku/mm³;
- ANC ≥ 1500 rakku/mm³;
- adekvaatselt kontrollitud kilpnäärme funktsioon (TSH ja T4).

Hematoloogilisi analüüse tuleb korrata 2 ja 4 nädala möödudes, biokeemilisi analüüse 4 nädala möödudes. Lisaanalüüse tuleb teha perioodiliselt ravi ajal (sh jälgida vere glükoosisisaldust).

Kliinilistes uuringutes seostati Pegasys'ega ravi nii vere valgeliblede arvu (*white blood cell*, WBC) kui ANC vähenemisega, mis tavaliselt ilmnes kahe esimese ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Pärast 8 nädalat kestnud ravi täheldati harva nende väärtuste progresseeruvat vähenemist. ANC langus möödus annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel (vt lõik 4.2), enamik patsiente saavutas normiväärtused 8. nädalaks ja algväärtus taastus kõigil patsientidel pärast umbes 16 nädala möödumist.

Pegasys'ega ravi on seostatud trombotsüütide arvu vähenemisega, mille ravieelne tase taastus ravijärgsel jälgimisperioodil (vt lõik 4.8). Mõnedel juhtudel võib vajalikuks osutuda annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes täheldati aneemiat (hemoglobiini tase < 10 g/dl) 15%-l kroonilise C-hepatiidiga patsientidest, kes said kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga. Aneemia esinemissagedus sõltub ravi kestusest ja ribaviriini annusest (vt lõik 4.8). Aneemia tekke risk on suurem naispatsientidel.

Ettevaatlik peab olema Pegasys'e kasutamisel koos teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia (erütrotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine) ja luuüdi supressioon tekkinud 3...7 nädala jooksul pärast peginterferooni ja ribaviriini manustamist koos asatiopriiniga. Müelotoksilisus oli pöörduv 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asatiopriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taasalustamisel monoterapiana (vt lõik 4.5).

Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi kasutamist kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes ei allunud eelnevale ravile, ei ole piisavalt uuritud patsientidel, kes katkestasid eelneva ravi hematoloogiliste kõrvaltoimete tõttu. Arstid, kes kaaluvad nende patsientide ravi, peavad hoolega kaaluma korduva raviga seotud riske ja kasu.

Endokriinsüsteem

Alfainterferoonide (sh Pegasys'e) kasutamisel on kirjeldatud kilpnäärme talitluse häireid või olemasoleva kilpnäärmehaiguse süvenemist. Enne Pegasys'ega ravi alustamist tuleb kontrollida TSH ja T4 taset. Pegasys'ega ravi võib alustada/jätkata juhul, kui TSH tase püsib farmatseutiliste vahendite toimel normivahemikus. Ravi ajal tuleb TSH taset määrata juhul, kui patsiendil ilmnevad võimalikele kilpnäärmefunktsiooni häiretele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Pegasys'e kasutamisel on täheldatud hüpoglükeemia, hüperglükeemia ja suhkurtõve teket (vt lõik 4.8). Selliste haigusseisunditega patsiendid, kellel need seisundid ei ole raviga efektiivselt kontrollitavad, ei tohi alustada Pegasys'e monoterapiat või Pegasys'e/ribaviriini kombinatsioonravi. Pegasys'e monoterapia või Pegasys'e/ribaviriini kombinatsioonravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel tekivad ravi ajal nimetatud haigusseisundid, mis ei allu ravile.

Kardiovaskulaarsüsteem

Alfainterferoonide (sh Pegasys'e) kasutamisega on seostatud hüpertensiooni, supraventrikulaarsete arütmiate, südame paispuudulikkuse, rindkerevalu ja müokardiinfarkti teket. Olemasoleva südamehaigusega patsientidele soovitatakse enne Pegasys'ega ravi alustamist teha elektrokardiogramm. Kardiovaskulaarse seisundi halvenemise korral tuleb ravi katkestada või lõpetada. Kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib aneemia tõttu vajalikuks osutuda annuse vähendamine või ribaviriini ärajätmine (vt lõik 4.2).

Maksafunktsioon

Pegasys tuleb ära jätta patsientidel, kellel tekivad ravi ajal maksafunktsiooni dekompensatsiooni tunnused. Pegasys'ega ravi saavatel (sh viroloogilise ravivastusega) patsientidel on täheldatud ALAT aktiivsuse suurenemist algväärtusega võrreldes. Kui ALAT aktiivsuse suurenemine on vaatamata annuse vähendamisele progresseeruv ja kliiniliselt oluline või sellega kaasneb direkte bilirubiini sisalduse suurenemine, tuleb ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Erinevalt kroonilisest C-hepatiidist on kroonilise B-hepatiidi korral üsna tavaline haiguse ägenemine ravi ajal ning seda iseloomustab mööduv ja potentsiaalselt märkimisväärne seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine. Pegasys'e kliinilistes uuringutes HBV-ga patsientidel on maksaensüümi aktiivsuse märkimisväärse suurenemisega kaasnenud maksafunktsiooni teiste näitajate möödukad muutused ilma maksafunktsiooni dekompensatsiooni tunnusteta. Umbes pooltel juhtudel, kui maksaensüümi aktiivsus oli üle 10 x ULN, vähendati Pegasys'e annust või katkestati ravi kuni maksaensüümi aktiivsuse languseni, samal ajal muud ravi ei muudetud. Kõigil juhtudel soovitati maksafunktsiooni sagedasemat jälgimist.

Ülitundlikkus

Alfainterferooniga ravi ajal on harva täheldatud raskekujulisi, ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia). Sellisel juhul tuleb ravi katkestada ja alustada koheselt vastava raviga. Mööduva lööbe tõttu ei ole vaja ravi katkestada.

Autoimmuunhaigus

Alfainterferooniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud autoantikehade ja autoimmuunhaiguste teket. Autoimmuunhaigusele eelsoodumusega patsientide puhul võib see risk olla suurem. Autoimmuunhaigusele viitavate sümptomitega patsientidele tuleb teha hoolikas läbivaatus ja hinnata uuesti interferooniga ravi jätkamisega kaasnevate riskide ja oodatava kasu suhet (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8 „Endokriinsüsteem“).

Interferooniga ravi saanud kroonilise C-hepatiidiga patsientidel täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb viirusevastane ravi katkestada ja kaaluda ravi alustamist kortikosteroididega (vt lõik 4.8).

Palavik/infektsioonid

Kuigi palavik võib olla seotud interferooniga ravi ajal sageli esineva gripitaolise sündroomiga, tuleb välja lülitada muud püsiva palaviku põhjused, eeskätt raskekujulised infektsioonid (nii bakteriaalsed, viirus- kui seeninfektsioonid), eriti neutroopeeniaga patsientidel. Ravi ajal alfainterferoonidega (sh Pegasys'ega) on kirjeldatud raskekujuliste infektsioonide (bakteriaalsete, viirus- ja seennakkuste) ja sepsise teket. Viivitamatult tuleb alustada sobivat infektsioonivastast ravi ning kaaluda ravi katkestamist.

Silmakahjustused

Pegasys'e kasutamisel on harvadel juhtudel kirjeldatud retinopaatiat, sh reetina hemorraagiat, „puuvillalaike“, papilliödeemi, nägemisnärv kahjustust ja silma võrkkesta arteri või veeni obstruktsiooni, mis võivad põhjustada nägemise kadu. Kõigil patsientidel tuleb enne ravi alustamist silmi kontrollida. Nägemise halvenemist või kadu kaebavatel patsientidel tuleb koheselt teha põhjalik silmade kontroll. Eelneva silmahaigusega (nt diabeedist või hüpertensioonist põhjustatud retinopaatiaga) täiskasvanutel ja lastel tuleb Pegasys'ega ravi ajal perioodiliselt kontrollida silmi. Pegasys'ega ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad või süvenevad nägemishäired.

Kopsukahjustused

Pegasys'ega ravi ajal on kirjeldatud düspnoe, kopsuinfektsioonide, pneumoonia ja pneumoniidi teket. Püsivate või ebaselge põhjusega kopsuinfektsioonide või kopsufunktsiooni häirete korral tuleb ravi katkestada.

Naha kahjustus

Alfainterferoonide kasutamist on seostatud psoriaasi ja sarkoidoosi ägenemise või esilekutsumisega. Pegasys't tuleb psoriaasi põdevatel patsientidel kasutada ettevaatlikult ning psoriaasikollete tekkimisel või progresseerumisel tuleb kaaluda ravi ärajätmist.

Transplantatsioon

Pegasys'e ja ribaviriiniga ravi ohutus ja efektiivsus maksatransplantaadiga ja teiste transplantatsioonidega patsientidel ei ole teada. Pegasys'e kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga on kirjeldatud maksa- ja neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni.

Samaaegne HIV- ja HCV-infektsioon

Palun tutvuge nende retroviirusevastaste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega, mida on plaanis kasutada samaaegselt HCV raviga, et teada nendele preparaatidele omast toksilisust ja selle ravi ning võimalust koostoitmete tekkeks Pegasys'ega, mida kasutatakse koos ribaviriiniga või ilma. Uuringus NR15961, kus patsiendid said samaaegselt stavudiini ja interferooniga ravi (koos ribaviriiniga või ilma), oli pankreatiidi ja/või laktatsidoosi esinemissagedus 3% (12/398).

Samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad kõrge aktiivsusega retroviirusevastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* – HAART), võib olla suurem oht laktatsidoosi tekkeks. Pegasys'e ja ribaviriini lisamisel HAART-ile on vajalik ettevaatus (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kaasuva infektsiooniga patsientidel, kellel esineb kaugelearenenud maksatsirroos ja kes saavad HAART-i, võib samuti olla suurenenud maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja surma risk, kui nad saavad kombineeritud ravi ribaviriini ja interferoonidega (sh Pegasys). Kaasuva infektsiooniga tsirroosihaigetel esinevad ravieelsed näitajad, mis võivad olla seotud maksafunktsiooni dekompensatsiooniga, on seerumi bilirubiinisalduse suurenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine või trombotsüütide arvu langus ning ravi didanosiiniga (ddI).

Ribaviriini samaaegne kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Kaasuva infektsiooniga patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes (sh astsiit, entsefalopaatia, verejooks veenilaienditest, maksa sünteetilisfunktsiooni häired; nt Childi-Pugh' skoor 7 või suurem). Childi-Pugh' skoori võivad mõjutada raviga seotud tegurid (st indirektna hüperbilirubineemia, albumiinisalduse langus) ning see ei pruugi olla tingimata

seotud maksa dekompensatsiooniga. Maksa dekompensatsiooni tekkimisel tuleb ravi Pegasys'ega otsekohe lõpetada.

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel on CD4-rakkude arv alla 200 raku/ μ l, on saadud vähe andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta. Seetõttu peab CD4-rakkude väikese arvuga patsiente ravima ettevaatusega.

Hammaste ja periodondi kahjustused

Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hammaste ja periodondi kahjustusi, mis võivad viia hammaste kaotuseni. Lisaks võib pikaajalise Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi käigus tekkival suukuivusel olla hambaid ja suuõõne limaskesta kahjustav toime. Hambaid tuleb korralikult puhastada kaks korda päevas, samuti tuleb regulaarselt käia hambaarsti vastuvõtul. Lisaks võib mõnedel patsientidel tekkida oksendamine. Pärast oksendamist tuleb korralikult suud loputada

Peginterferooni pikaajaline kasutamine monoteraapiana säilitusravis (registreerimata kasutusala)

Randomiseeritud kontrollitud USA uuringus (HALT-C), kus osalesid erineva raskusastme fibroosiga ravile mitteallunud HCV-ga patsiendid ja uuriti Pegasys'e monoteraapia 90 mikrogrammi/nädalas kasutamist 3,5 aasta vältel, ei täheldatud fibroosi progresseerumise kiiruse või sellega seotud kliiniliste tüsistuste olulist vähenemist.

Abiained

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on seostatud vastsündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Seda ei tohi manustada enneaegsetele imikutele või vastsündinutele. Ravim võib imikutel ja kuni 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone.

Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

180 mikrogrammi Pegasys'e manustamisel tervetele meespatsientidele kord nädalas 4 nädala vältel ei ilmnenud toimet mefenütoiini, dapsooni, debrisokiini ja tolbutamiidi farmakokineetikale, mis näitab, et Pegasys ei mõjuta tsütokroom P450 isoensüümide 3A4, 2C9, 2C19 ja 2D6 metaboolset aktiivsust *in vivo*.

Samas uuringus täheldati teofüllüüni AUC (tsütokroom P450 1A2 aktiivsuse marker) 25% suurenemist, mis näitab, et Pegasys on tsütokroom P450 1A2 inhibiitor. Teofüllüüni ja Pegasys'e koosmanustamisel tuleb kontrollida teofüllüüni kontsentratsiooni seerumis ja vajadusel selle annust korrigeerida. Koostoime teofüllüüni ja Pegasys'e vahel on tõenäoliselt maksimaalne pärast enam kui 4 nädalat kestnud ravi Pegasys'ega.

HCV monoinfektsiooniga patsiendid ja HBV monoinfektsiooniga patsiendid

Farmakokineetilises uuringus, kus 24 HCV-ga patsienti said samaaegset metadooni säilitusravi (keskmine annus 95 mg; vahemik 30...150 mg), seostati Pegasys'ega ravi annuses 180 mikrogrammi s.c. üks kord nädalas 4 nädala vältel keskmise metadoonisisalduse 10...15% suurenemisega algväärtusest. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata; sellele vaatamata tuleb patsiente jälgida metadooni toksilisuse tunnuste ja sümptomite suhtes. Eriti metadooni suures annuses saavate patsientide puhul tuleb arvesse võtta QT-intervalli pikenemise riski.

Ribaviriin, millel on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüülinoosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikjuhtudel, mil ribaviriini ja asatiopriini koosmanustamisest saadav kasu ületab võimalikud ohud, soovitatakse asatiopriini samaaegsel manustamisel hoolikalt jälgida verepilti, et avastada müelotoksilisuse ilmingud; sellisel juhul tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

III faasi kliiniliste uuringute farmakokineetika alauuringute tulemused ei näidanud farmakokineetilisi koostoimeid Pegasys'e ja lamivudiini vahel HBV-ga patsientidel või Pegasys'e ja ribaviriini vahel HCV-ga patsientidel.

Kliiniline uuring, mis hindas 600 mg ööpäevas telbivudiini kasutamist kombinatsioonis pegüleeritud alfa-2a-interferooniga subkutaanselt manustatud annuses 180 mikrogrammi üks kord nädalas HBV ravis näitas, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia suurenenud tekkeriskiga. Selle mehhanism on teadmata, seega võib kaasneda täiendav risk ka teiste interferoonide (pegüleeritud või tavaliste) kasutamisel kombinatsioonis telbivudiiniga. Pealegi on telbivudiini ja alfainterferooni (pegüleeritud või tavalise) kombinatsiooni kasulikkus praegu kindlaks tegemata. Seetõttu on vastunäidustatud Pegasys'e kombineerimine telbivudiiniga (vt lõik 4.3).

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid

Koostoimeid teiste ravimitega ei täheldatud 47-l samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendil, kes osalesid 12-nädalases farmakokineetika alauuringus, mis hindas ribaviriini toimet mõnede nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (lamivudiini ja zidovudiini või stavudiini) intratsellulaarsele fosforüümisele. Ent suure varieeruvuse tõttu olid usaldusvahemikud küllalt laiad. Nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite samaaegne manustamine ei mõjutanud ribaviriini plasmakontsentratsiooni.

Ribaviriini ja didanosiiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiiini manustamisel koos ribaviriiniga suureneb *in vitro* didanosiiini või tema aktiivse metaboliidi (dideoksüadenosiin 5'-trifosfaadi) ekspositsioon. Ribaviriini kasutamisel on teatatud surmaga lõppeva maksapuudulikkuse, samuti perifeerse neuropaatia, pankreatiidi ja sümptomaatilise hüperlakteemia/laktatsidoosi tekkest.

Ribaviriinist tingitud aneemia süvenemist on kirjeldatud juhul, kui zidovudiini kasutatakse osana HIV-vastasest raviskeemist, kuigi selle täpne mehhanism vajab selgitamist. Ribaviriini kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb zidovudiini asendamist kombineeritud retroviirusevastases raviskeemis, kui see on juba kasutusele võetud. See on eriti tähtis patsientide puhul, kellel on anamneesis teadaolev zidovudiinist põhjustatud aneemia.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfa-2a-peginterferooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed alfa-2a-interferooniga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Pegasys't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfa-2a-peginterferoon/metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna rinnapiimatoidul lastel võivad tekkida ravimiga seotud kõrvaltoimed, tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfa-2a-peginterferooni toime kohta naiste fertiilsusele. Alfa-2a-peginterferooni kasutamisel emastel ahvidel on täheldatud menstruaaltsükli pikenemist (vt lõik 5.3).

Kasutamine koos ribaviriiniga

Kõikidel ribaviriini saanud loomaliikidel on täheldatud märkimisväärset teratogeensust ja/või lootele surmavaid toimeid. Seetõttu on ravi ribaviriiniga rasedatele naistele vastunäidustatud. Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooni kasutavad naispatsiendid või seda kasutavate meespatsientide partnerid peavad pöörama äärmist tähelepanu rasestumisest hoidumisele. Fertiilses eas naispatsiendid peavad kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 4 kuud pärast ravi lõppu. Meespatsiendid või nende naispartnerid peavad kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 7 kuud pärast ravi lõppu. Palun tutvuge ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pegasys mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pearingluse, segasuse, unisuse või väsimuse tekkimisel tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Krooniline B-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid 48-nädalast ravi- ja 24-nädalast järelkontrolli perioodi, oli Pegasys'e ohutusprofiil kroonilise B-hepatiidi korral sarnane kroonilise C-hepatiidi korral täheldatuga. Peale palaviku oli enamiku kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus märgatavalt väiksem Pegasys'ega monoterapiat saanud kroonilise B-hepatiidiga patsientidel kui kroonilise C-hepatiidiga patsientidel (vt tabel 9). Kõrvaltoimeid esines 88%-l Pegasys'ega ravi saanud patsientidest võrreldes 53%-ga võrdlusravimi lamivudiini rühmas, samal ajal kui tõsiseid kõrvaltoimeid esines neis uuringutes 6%-l Pegasys'ega ravi saanud ja 4%-l lamivudiiniga ravi saanud patsientidest. Kõrvaltoimete või laboratoorsete kõrvalekallete tõttu lõpetas Pegasys'ega ravi 5% patsientidest ja lamivudiiniga ravi alla 1% patsientidest. Ravi katkestamise sagedus maksatsirroosiga patsientidel oli sarnane teiste patsientidega kummaski ravirühmas.

Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Pegasys'e kasutamisel sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste on sarnased alfa-2a-interferooniga ravitud patsientide puhul teavitatud kõrvaltoimetega (vt tabel 9). Pegasys'e 180 mikrogrammi kasutamisel sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised või mõõdukad ning taandusid ilma annuse muutmise või ravi katkestamise vajaduseta.

Krooniline C-hepatiit eelnevale ravile mittereageerinud patsientidel

Eelnevale ravile mittereageerinud patsientidel oli Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooni ohutusprofiil üldiselt sarnane varem ravi mittesaanud patsientidel täheldatule. Kliinilises uuringus patsientidel, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile pegüleeritud alfa-2b-interferoon/ribaviriiniga, mida kasutati 48 või 72 nädala vältel, oli kõrvaltoimete või laboratoorsete kõrvalekallete tõttu Pegasys'ega ja ribaviriiniga ravi katkestamise sagedus vastavalt 6% ja 7% 48-nädalase ravi rühmades ning vastavalt 12% ja 13% 72-nädalase ravi rühmades. Sarnaselt oli maksatsirroosiga või maksatsirroosi eelstaadiumis patsientidel Pegasys'ega ja ribaviriiniga ravi katkestamise sagedus suurem 72-nädalase ravi rühmades (13% ja 15%) kui 48-nädalase ravi rühmades (6% ja 6%). Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kes katkestasid eelneva ravi pegüleeritud alfa-2b-interferoon/ribaviriiniga hematoloogilise toksilisuse tõttu.

Ühes teises kliinilises uuringus raviti 48 nädala vältel ravile mittereageerinud patsiente, kellel oli kaugelearenenud fibroos või tsirroos (Ishaki skoor 3...6) ja trombotsüütide algarv 50 000 rakku/mm³. Uuringu esimese 20 nädala jooksul täheldatud laboratoorsed hematoloogilised kõrvalekalded olid aneemia (26% patsientidest oli hemoglobiinisaldus < 10 g/dl), neutropeenia (30%-l oli neutrofiilide absoluutarv < 750 rakku/mm³) ja trombotsütopeenia (13%-l oli trombotsüütide arv < 50 000 rakku/mm³) (vt lõik 4.4).

Krooniline C-hepatiit ja samaaegne HIV-infektsioon

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel olid kliinilised kõrvaltoimed, mida kirjeldati Pegasys'e kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, sarnased nendega, mida täheldati ainult HCV-infektsiooniga patsientidel. Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saavatel samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel on muid kõrvaltoimeid kirjeldatud esinemissagedusega $\geq 1\%$ kuni $\leq 2\%$: hüperlaktatsideemia/laktatsidoos, gripp, kopsupõletik, meeleolu kõikumine, apaatia, kohin kõrvus, neelu-kõri valu, huulepõletik, omandatud lipodüstroofia ja kromatuuria. Pegasys'ega ravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude arvu langus oli pöörduv pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Pegasys'ega ravil ei olnud märkimisväärset ebasoodsat mõju HIV vireemia kontrollile ravi ajal või jälgimisperioodil. Piiratud ohutusandmed on saadud kaasuva infektsiooniga patsientidelt CD4+ rakkude arvuga < 200/μl.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 9 on toodud kokkuvõtte kõrvaltoimetest, mida on kirjeldatud Pegasys'e kasutamisel monoteraapiana kroonilise B- ja C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel ning Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi korral kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on rühmitatud vastavalt esinemissagedusele järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 9. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt Pegasys'ega monoteraapia ajal kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal kroonilise C-hepatiidiga patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, suuõõne kandidoos, <i>herpes simplex</i> , seen-, viirus- ja bakteriaalsed infektsioonid	Pneumoonia, nahainfektsioon	Endokardiit, väliskõrvapõletik		Sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Maksakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, aneemia, lümfadenopaatia		Pantsütopeenia	Aplastiline aneemia	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired			Sarkoidoos, türeoidiit	Anafülaksia, süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit	Idiopaatilise või trombotsütopeeniline purpur	Maksa- ja neerutransplantaadi äratõuke-reaktsioon, Vogt-Koyanagi-Harada sündroom
Endokriinsüsteemi häired		Hüpötüreoidism, hüpertüreoidism	Diabeet	Diabeetiline ketoatsidoos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus		Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired	Depressioon*, ärevus, unetus*	Agressiivsus, meeleolumuutused, emotsionaalsed häired, närvilisus, libiido langus	Suitsiidimõtted, hallutsinatsioonid	Suitsiid, psühhootiline häire		Maania, bipolaarsed häired, tapmismõtted
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus*, keskendumisraskused	Minestus, migreen, mäluhäired, nõrkus, hüpesteesia, hüpersteesia, paresteesia, treemor, maitsetundlikkuse muutused, hirmunenäod, somnolentsus	Perifeerne neuropaatia	Kooma, krambid, näonärvi halvatus		Ajuisheemia
Silma kahjustused		Ähmane nägemine, silmavalu, silmapõletik, kseroftalmia	Reetina hemorraagia	Nägemisnärvi neuropaatia, papilliödeem, reetina veresoonte kahjustus, retinopaatia, silma sarvkesta haavand	Nägemise kaotus	Seroosne võrkkesta irdumus, nägemisnärvi põletik
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo, kõrvavalu	Kuulmislangus			

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Südame häired		Tahhükardia, perifeersed tursed, südamepekslemine		Müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiomüopaatia, stenokardia, arütmia, kodade virvendus, perikardiit, supraventrikulaarne tahhükardia,		
Vaskulaarsed häired		Naha õhetus	Hüpertensioon	Ajuverejooks, vaskuliit		Perifeerne isheemia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus, köha	Pingutusdüsnoe, ninaverejooks, nasofarüingiit, ninakõrvalkoobaste limaskestastursete, ninalimaskestastursete, nohu, kurguvalu	Vilisev hingamine	Interstitsiaalne pneumoniit (sh letalse lõppega), kopsuemboolia		Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [§]
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus*, iiveldus*, kõhuvalu*	Oksendamine, düspepsia, düsfaagia, suuhaavandid, igemete veritsemine, glossiit, stomatiit, kõhupuhitus, suukuivus	Seedetrakti verejooks	Peptiline haavand, pankreatiit		Isheemiline koliit, keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired	Maksapuudulikkus, kolangiit, rasvmaks		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, dermatiit, sügelus, naha kuivus	Psoriaas, urtikaaria, ekseem, lööve, suurenenud histamine, nahakahjustus, valgustundlikkusreaktsioon, õine histamine			Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, angioödeem, multiformne erüteem	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu, liigesevalu	Seljavalu, artriit, lihasnõrkus, luuvalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, lihaskrambid		Müosiit		Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired				Neerupuudulikkus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, külmavärinad*, valu*, asteenia, väsimus, süstekoha reaktsioon*, ärritatavus*	Valu rindkeres, gripilaadne haigus, halb enesetunne, letargia, kuumahood, janu				
Uuringud		Kaalulangus				

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Ravimi üleannustamine		

* Neid kõrvaltoimeid esines sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) Pegasys't monoterapiaga saanud kroonilise B-hepatiidiga patsientidel

§ Interferooni preparaatide klassiekt, vt „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon” allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Laboratoorsed väärtused

Pegasys'ega ravi seostati järgmiste kõrvalekalletega laboratoorsetes analüüsides: ALAT aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine, elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpotenseemia, hüpotenseemia), hüperglükeemia, hüpotenseemia ja triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4). Nii Pegasys'e monoterapiaga korral kui ka ribaviiriniga kombineeritud ravi kasutamisel tekkis kuni 2%-l patsientidest selline ALAT aktiivsuse suurenemine, mis viis annuse muutmise või ravi katkestamiseni.

Pegasys'ega ravi seostati hematoloogiliste väärtuste langusega (leukopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia ja hemoglobiinisaldus), mis üldjuhul taandusid annuse muutmisel; ravieelsed väärtused taastusid 4...8 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõdukat (ANC: $0,749 \dots 0,5 \times 10^9/l$) ja raskekujulist (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropeeniat täheldati vastavalt 24%-l (216/887) ja 5%-l (41/887) patsientidest, kes said 48 nädala vältel 180 mikrogrammi Pegasys't ja 1000/12000 milligrammi ribaviiriini.

Interferoonivastased antikehad

1...5% Pegasys'ega ravi saanud patsientidest tekkisid neutraliseerivad interferoonivastased antikehad. Nagu ka teiste interferoonide puhul, täheldati neutraliseerivate antikehade suuremat esinemissagedust kroonilise B-hepatiidi korral. Samas ei olnud see kummagi haiguse korral korrelatsioonis ravivastuse puudumisega.

Kilpnäärme funktsioon

Pegasys'ega ravi seostati kilpnäärmefunktsiooni laboratoorsete näitajate kliiniliselt oluliste kõrvalekalletega, mis vajasis arstlikku sekkumist (vt lõik 4.4). Selliste muutuste esinemissagedus (4,9%) oli Pegasys't/ribaviiriini (NV15801) saavatel patsientidel sarnane teisi interferoone saanud patsientidega.

Laboratoorsed väärtused samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel

Kuigi hematoloogilist toksilisust neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia kujul esines sagedamini samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, taandus enamik juhtudest annuse muutmise ja kasvufaktorite kasutamise järgselt; vajadus ravi enneaegse lõpetamise järele tekkis harva. ANC vähenemist alla 500 rakku/mm^3 täheldati 13%-l ja 11%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga ja kombinatsioonravina. Trombotsüütide arvu langust alla $50\,000 \text{ rakku/mm}^3$ täheldati 10%-l ja 8%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga ja kombinatsioonravina. Aneemiat (hemoglobiinisaldus $< 10 \text{ g/dl}$) kirjeldati 7%-l ja 14%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga või kombinatsioonravina.

Lapsed

Krooniline B-hepatiit

48 nädala vältel Pegasys'ega ravi saanud 111 lapse (vanuses 3...17 aastat) osalusega kliinilises uuringus (YV25718) oli ohutusprofiil kooskõlas kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel ja kroonilise C-hepatiidiga lastel täheldatuga.

Uuringus YV25718 olid Pegasys'ega ravi saanud patsientidel pikkuse ja kehakaalu ealiste Z-skooride keskmised muutused võrreldes ravieelsega ravi 48. nädalal $-0,07$ ja $-0,21$ (vastavalt $n = 108$ ja $n = 106$) võrreldes $-0,01$ ja $-0,08$ -ga ($n = 47$ igas rühmas) ravi mittesaanud patsientidel. Pegasys'ega ravi 48. nädalal leiti, et 6%-l patsientidest oli kasv kasvukõveral ja 13%-l patsientidest kehakaal kaalukõveral normaalsest üle 15 protsentiili madalam, samal ajal kui ravi mittesaanud rühmas olid vastavad väärtused 2% ja 9%. Ravijärgse kasvu taastumist täheldati enamikul patsientidest nii lühiajalise (81%-l kuni 2 aastat) kui ka pikaajalise järelkontrolli (82%-l kuni 5 aastat) uuringutes.

Krooniline C-hepatiit

Kliinilises uuringus, kus osales 114 last (vanuses 5...17 aastat), kes said raviks Pegasys't monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga (vt lõik 5.1), oli vaja annust muuta ligikaudu ühel kolmandikul patsientidest, kõige sagedamini neutropeenia ja aneemia tõttu. Üldiselt oli lastel täheldatud ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Laste uuringus olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed kuni 48 nädala jooksul Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud patsientidel gripitaoline haigus (91%), peavalu (64%), seedetrakti häire (56%) ja süstekoha reaktsioon (45%). Selles ravirühmas ($n = 55$) teatatud kõrvaltoimete täielik loetelu on toodud tabelis 10. Seitse patsienti, kes said 48 nädala jooksul kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga, katkestasid ravi ohutuskalutlustel (depressioon, kõrvalekalded psühhiaatrilisel hindamisel, möödunud pimedus, võrkkesta eksudaadid, hüperglükeemia, I tüüpi diabeet ja aneemia). Enamus uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid kerged või keskmise raskusega. Tõsistest kõrvaltoimetest teatati kahel Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi rühma patsientidest (hüperglükeemia ja koletsüstektoomia).

Lastel täheldati kasvupeetust (vt lõik 4.4). Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud lastel ilmnes kaalu- ja kasvuiibe aeglustumine pärast 48 ravinädalat ravieelse kaalu- ja kasvuiibega võrreldes. Ravi jooksul vähenes laste kaalu- ja kasvuiibe eakohaste normväärtustega võrreldes. Ravijärgse kaheaastase järelkontrolli lõppedes olid enamikel lastel kaalu- ja kasvukõveratel taastunud ravieelsed väärtused (keskmine kehakaalu protsentiil oli ravieelselt 64% ja kaks aastat pärast ravi 60%; keskmine kasvuprotsentiil oli ravieelselt 54% ja kaks aastat pärast ravi 56%). Ravi lõppedes oli 43%-l lastest kehakaal kaalukõveral normaalsest 15 või enam protsentiili madalam ja 25%-l (13/53) lastest kasv kasvukõveral normaalsest 15 või enam protsentiili madalam. Kaks aastat pärast ravi püsis 16% (6/38) laste kehakaal ravieelse kaalukõveraga võrreldes 15 või enam protsentiili madalam ning 11% (4/38) laste kasv ravieelse kasvukõveraga võrreldes 15 või enam protsentiili madalam.

55% (21/38) esialgse uuringu lõpetanud uuritavatest liitus pikaajalise järelkontrolliga, mis kestis kuni 6 aastat pärast ravi. Uuring näitas, et 2 aastat pärast ravi täheldatud ravijärgne kasvu taastumine püsis 6 aastat pärast ravi. Üksikud uuritavad, kellel kasv oli 2 aastat pärast ravi ravieelse kasvukõveraga võrreldes üle 15 protsentiili madalam, olid 6 aastat pärast ravi saavutanud ravieelsega võrreldavad protsentiilid kasvukõveral või oli tuvastatud raviga mitteseotud põhjuslik tegur. Olemasolevaid andmeid ei ole piisavalt tegemaks järeldust, et Pegasys'ega ravist tingitud kasvupeetus on alati pöörduv.

Tabel 10. Uuringus NV17424 Pegasys't ja ribaviriini saanud HCV-infektsiooniga lastel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Infektsioosne mononukleosis, streptokokkfäringiit, gripp, viiruslik gastroenteriit, kandidaas, gastroenteriit, hambaabstsess, odraiva, kuseteede infektsioon, nasofäringiit
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia, I tüüpi diabeet
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Depressioon, ärevus, hallutsinatsioonid, käitumishäired, agressiivsus, raev, tähelepanudefitsiit / hüperaktiivsushäire
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, tähelepanuhäire, migreen
Silma kahjustused		Mööduv pimedus, võrkkesta eksudaadid, nägemishäired, silmaärritus, silmavalu, silma sügelus
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus, ninaverejooks
Seedetrakti häired	Seedetrakti häire	Ülakõhuvalu, stomatiit, iiveldus, aftoosne stomatiit, suuõõne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, sügelus, alopeetsia	Näo turse, ravimlööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Skeletilihaste valu	Seljavalu, jäsemevalu
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, uriinipidamatus, kuseteede häire
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tupeeritus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus, süstekoha reaktsioon, ärrituvus, väsimus	Palavik, veresoone punktsioonikoha verevalum, valu
Uuringud		Kõrvalekalded psühhiaatrilisel hindamisel
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid		Hamba ekstraktsioon, koletsüstektoomia
Sotsiaalsed tingimused		Õpiraskused

Laboratoorsed väärtused

Hemoglobiinisalduse, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu languse ning ALAT aktiivsuse suurenemise korral võib olla vaja annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Enamus kliinilise uuringu jooksul täheldatud laboratoorsetest kõrvalekalletest normaliseerusid varsti pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kirjeldatud on üleannustamise juhtusid, kus ravimit manustati kahel järjestikusel päeval (nädalase intervalli asemel) kuni iga päev ühe nädala vältel (st 1260 mikrogrammi nädalas). Ühelgi neist patsientidest ei tekkinud ebatavalisi, tõsiseid ega ravi limiteerivaid kõrvaltoimeid. Kliinilistes uuringutes on neerurakulise kartsinoomi ja kroonilise müeloidse leukeemia korral manustatud vastavalt kuni 540 ja 630 mikrogrammi nädalas. Ravi limiteerivad mürgistusnähud olid iseloomulikud interferooniga ravile – väsimus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, neutroopenia ja trombotsütoopenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunstimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB11.

Toimemehhanism

PEG reagenti (bis-monometoksüpolüetüleenglükooli) konjugatsioonil alfa-2a-interferooniga moodustub pegüleeritud alfa-2a-interferoon (Pegasys). Pegasys'el on alfa-2a-interferoonile iseloomulik *in vitro* viirusevastane ja antiproliferatiivne toime.

Alfa-2a-interferoon on konjugeeritud bis-[monometoksüpolüetüleenglükooliga], asenduse suhe üks mool polümeeri ühe mooli valgu kohta. Keskmine molekulmass on ligikaudu 60 000, millest valguline osa moodustab ligikaudu 20 000.

Farmakodünaamilised toimed

180 mikrogrammi Pegasys't saavatel ja ravile reageerivatel C-hepatiidiga patsientidel on HCV RNA taseme langus kahefaasiline. Esimene faas hõlmab 24...36 tundi pärast esimese annuse manustamist ja teine faas järgmised 4...16 tundi patsientidel, kes saavutavad püsiva ravivastuse. Ribaviriinil ei ole olulist mõju viiruse esialgsele kineetikale esimese 4...6 nädala jooksul ribaviriini ja pegüleeritud alfa-2a- või alfainterferooni kombinatsioonravi saavatel patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline B-hepatiit

Ravivastuse prognoositavus

Pegasys'e 9 kliinilise uuringu patsienditasandi andmete metaanalüüs (n = 1423) CHB HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel näitas, et HBsAg ja HBV DNA tase 12. ravinädalal prognoosivad teatud genotüüpide korral lõplikku ravitulemust 24. nädalal pärast ravi. Nende biomarkerite töökarakteristikud on toodud tabelis 11. Ei ole tuvastatud ühtegi piirväärtusega individuaalset biomarkerit, mis optimeeriks kõiki töökarakteristikuid (negatiivne prognostiline väärtus [NPV], sensitiivsus, spetsiifilisus) ja praktilisi karakteristikuid (lihtsus, mugavus). Ravi varajast katkestamist tuleb hinnata kindla kliinilise situatsiooni kontekstis.

HBeAg-positiivsetel HBV B- või C-genotüübi infektsiooniga patsientidel on HBsAg > 20 000 RÜ/ml või HBV DNA > 8 log₁₀ RÜ/ml 12. nädalal pärast ravi alustamist seotud suure tõenäosusega, et 24. nädalaks pärast ravi ei saavutata HBeAg serokonversiooni ja HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml (NPV > 90%). HBV A- ja D-genotüübi korral oli alarühma suurus analüüsimiseks ebapiisav.

HBeAg-negatiivsetel HBV D-genotüübi infektsiooniga patsientidel on HBsAg > 20 000 RÜ/ml või HBV DNA > 6,5 log₁₀ RÜ/ml 12. nädalal pärast ravi alustamist seotud suure tõenäosusega, et 24. nädalaks pärast ravi ei saavutata HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml ja ALAT väärtuste normaliseerumist. HBV A-genotüübi korral oli alarühma suurus analüüsimiseks ebapiisav. HBeAg-negatiivsetel HBV B- või C-genotüübi infektsiooniga patsientidel ei ole tuvastatud ühtegi vastavat biomarkerit.

Arvesse võib võtta teisi kirjanduses avaldatud ravieagseid biomarkereid, mis prognoosivad Pegasys'ega ravi lõpptulemust.

Tabel 11. Individuaalsete biomarkerite karakteristik 12. ravinädalal CHB HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel vastavalt genotüübile

Genotüüp	Piirväärtus (RÜ/ml)	NPV	Sensitiivsus	Spetsiifilisus
HBeAg-positiivne^(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-negatiivne^(a)				
D	HbsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = negatiivne prognostiline väärtus; Tundlikkus = ravile allunud patsientide %, kes ei vastanud ravi lõpetamise kriteeriumile; Spetsiifilisus = ravile mitte allunud patsientide %, kes vastasid ravi lõpetamise kriteeriumile

(a) HBeAg-positiivsetel patsientidel defineeriti ravivastust kui HBeAg serokonversiooni (HBeAg kadumine ja anti-HBe leid) + HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml 6 kuud pärast ravi ning HBeAg-negatiivsetel patsientidel defineeriti ravivastust kui HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml + ALAT väärtuste normaliseerumist 6 kuud pärast ravi.

Kõikidesse kliinilistesse uuringutesse kaasati kroonilise B-hepatiidiga patsiendid, kellel esines HBV DNA järgi mõõdetud aktiivne viiruse replikatsioon, suurenenud ALAT aktiivsus ja kroonilisele hepatiidile vastav maksabiopsia leid. Uuringusse WV16240 kaasati patsiendid, kes olid HBeAg-positiivsed, samal ajal kui uuringusse WV16241 kaasati patsiendid, kes olid HBeAg-negatiivsed ja anti-HBe-positiivsed. Mõlemas uuringus oli ravi kestus 48 nädalat ja ravivaba järelkontrolli kestus 24 nädalat. Mõlemas uuringus võrreldi Pegasys'e + platseebo kasutamist Pegasys'e + lamivudiini ja ainult lamivudiini kasutamisega. Samaaegse HBV- ja HIV-infektsiooniga patsiente neis kliinilistes uuringutes ei osalenud.

Tabelis 12 on toodud kahe uuringu järelkontrolli perioodi lõpus täheldatud ravivastuse sagedused. Uuringus WV16240 olid esmased efektiivsuse tulemusnäitajad HBeAg serokonversioon ja HBV-DNA tase alla 10⁵ koopiat/ml. Uuringus WV16241 olid esmased efektiivsuse tulemusnäitajad ALAT aktiivsuse normaliseerumine ja HBV-DNA tase alla 2 x 10⁴ koopiat/ml. HBV DNA taset mõõdeti COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testi abil (määratavuse piir 200 koopiat/ml).

Kokku 21%-l patsientidest (283/1351) oli kaugelearenenud fibroos või tsirroos, 6%-l (85/1351) oli tsirroos. Ravile reageerimise osas ei olnud erinevust nende patsientide ja ilma kaugelearenenud fibroosi või tsirroosita patsientide vahel.

Tabel 12. Seroloogiline, viroloogiline ja biokeemiline ravivastus kroonilise B-hepatiidi korral

	HBeAg-positiivsed Uuring WV16240			HbeAg-negatiivsed / anti-Hbe-positiivsed Uuring WV16241		
Ravivastuse näitaja	Pegasys 180 µg ja platseebo (N = 271)	Pegasys 180 µg ja lamivudiin 100 mg (N = 271)	Lamivudiin 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg ja platseebo (N = 177)	Pegasys 180 µg ja lamivudiin 100 mg (N = 179)	Lamivudiin 100 mg (N = 181)
HbeAg sero- konversioon	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA vastus *	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
ALAT aktiivsuse normali- seerumine	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HBsAg sero- konversioon	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* HBeAg-positiivsed patsiendid: HBV DNA < 10⁵ koopiat/ml

HBeAg-negatiivsed / anti-HBe-positiivsed patsiendid: HBV DNA < 2 x 10⁴ koopiat/ml

p-väärtus (vs. lamivudiin) ≤ 0,01 (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel'i test)

Histoloogiline ravivastus oli sarnane mõlema uuringu kolmes ravirühmas; samas oli patsientidel, kellel esines 24 nädalat pärast ravi lõppu püsiv ravivastus, oluliselt suurem tõenäosus ka histoloogilise paranemise ilmnemiseks.

Kõik III faasi uuringud lõpetanud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise järelkontrolli uuringuga (WV16866). 48%-l (73/153) uuringus WV16240 osalenud patsientidest, kes said Pegasys't monoterapiana ja liitusid pikaajalise järelkontrolli uuringuga, püsis HBeAg serokonversioon 12 kuud pärast ravi lõppu. Uuringus WV16241 Pegasys'e monoterapiat saanud patsientidel oli HBV DNA reageerimise ja ALAT aktiivsuse normaliseerumise sagedus 12 kuud pärast ravi lõppu vastavalt 42% (41/97) ja 59% (58/99).

Krooniline C-hepatiit

Ravivastuse prognoositavus

Vt lõik 4.2, tabel 2.

Ravitoime sõltuvus annusest monoterapiaga korral

90 mikrogrammi ja 180 mikrogrammi annuse otsesel võrdlemisel oli viimane annus tõhusam püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamisel tsirroosiga patsientidel, samas saavutati tsirroosita patsientidel tehtud uuringus 135 mikrogrammi ja 180 mikrogrammi annuse võrdlemisel väga sarnased tulemused.

Kinnitavad kliinilised uuringud varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel

Kõikidesse kliinilistesse uuringutesse kaasati varem interferooniga ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle haigus oli kinnitatud määratava HCV RNA tasemega seerumis, ALAT aktiivsuse suurenemisega seerumis (välja arvatud uuring NR16071) ja maksabiopsial saadud kroonilise hepatiidi leiuga. Uuringusse NV15495 kaasati ainult histoloogiliselt kinnitatud maksatsirroosi diagnoosiga patsiendid (ligikaudu 80%) või tsirroosiks ülemineva hepatiidi staadiumis patsiendid (ligikaudu 20%). Uuringus NR15961 osalesid ainult samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid (vt tabel 21). Neil patsientidel oli stabiilne HIV-infektsioon ja keskmine CD4 T-rakkude arv umbes 500 rakku/µl.

Ainult HCV-infektsiooniga patsientide ja samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientide raviskeeme, ravi kestust ja uuringute tulemusi vt tabelitest 13, 14, 15 ja 21. Viroloogilist ravivastust

defineeritakse kui HCV RNA mittemääratavat taset COBAS AMPLICOR™ HCV testi 2.0 versiooni abil (määratavuse piir 100 koopiat/ml, mis vastab 50 rahvusvahelisele ühikule/ml) ja püsivat vastust ühe negatiivse analüüsitulemusena ligikaudu 6 kuud pärast ravi lõpetamist.

Tabel 13. Viroloogiline ravivastus kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Pegasys'e monoterapia				Pegasys'e kombineeritud ravi		
	Tsirroosita ja tsirroosiga		Tsirroosiga		Tsirroosita ja tsirroosiga		
	Uuring NV15496+NV15497+ NV15801		Uuring NV15495		Uuring NV15942	Uuring NV15801	
	Pegasys 180 µg (N = 701) 48 nädalat	Alfa-2a-interferoon 6 MIU/3 MIU ja 3 MIU (N = 478) 48 nädalat	Pegasys 180 µg (N = 87) 48 nädalat	Alfa-2a-interferoon 3 MIU (N = 88) 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 436) 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 453) 48 nädalat	Alfa-2b-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 444) 48 nädalat
Vastus ravi lõppedes	55...69%	22...28%	44%	14%	68%	69%	52%
Üldine püsiv ravivastus	28...39%	11...19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* Erinevuse 95% usaldusintervall: 11%...33% p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel testi põhjal) = 0,001

** Erinevuse 95% usaldusintervall: 3%...16% p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel testi põhjal) = 0,003

Viroloogilised vastused Pegasys'e/ribaviriini kombineeritud ravi saanud HCV-infektsiooniga patsientidel viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi ning viirusgenotüübi, ravieelse vireemia taseme ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse järgi on toodud vastavalt tabelis 14 ja tabelis 15. Genotüübi, ravieelse vireemia taseme ja 4. nädalaks saavutatud viroloogilise ravivastuse järgi soovitatavate raviskeemide aluseks on uuringu NV15942 tulemused (vt tabelid 1, 14 ja 15). Raviskeemide erinevused ei olenenud üldiselt maksatsirroosi olemasolust/puudumisest, mistõttu ei sõltu ravisoovitused 1., 2. või 3. genotüübi korral sellest ravieelsest näitajast.

Tabel 14. Püsiv viroloogiline ravivastus viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi pärast kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

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

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 48 nädalat vs. Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg, 48 nädalat: šansside suhe (95% usaldusvahemik) = 1,52 (1,07...2,17) P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,020

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 48 nädalat vs. Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 24 nädalat: šansside suhe (95% usaldusvahemik) = 2,12 (1,30...3,46) P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,002.

Ravi kestuse 24 nädalani lühendamise võimalust 1. ja 4. genotüübiga patsientidel uuriti püsiva kiire viroloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati 4. nädalaks kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel uuringutes NV15942 ja ML17131 (vt tabel 15).

Tabel 15. Püsiv viroloogiline ravivastus 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse järgi genotüüpide 1 ja 4 korral pärast kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring ML17131
	Pegasys 180 µg	Pegasys 180 µg	Pegasys 180 µg
	ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat	ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat	ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat
Genotüüp 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Madal vireemia tase	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Kõrge vireemia tase	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotüüp 1 mitte-RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	–
Madal vireemia tase	27% (12/44)	50% (31/62)	–
Kõrge vireemia tase	21% (9/43)	41% (64/158)	–
Genotüüp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotüüp 4 mitte-RVR	(3/6)	(4/6)	–

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal ja HCV RNA mittemääratav 24. nädalal

Kuigi vastavaid andmeid on vähe, on need näidanud, et ravi kestuse lühendamisega 24 nädalani võib kaasneda suurem haiguse retsidiivumise risk (vt tabel 16).

Tabel 16. Viroloogilise ravivastuse kadumine ravi lõpus kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring NV15801
	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat
Genotüüp 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Madal vireemia tase	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Kõrge vireemia tase	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotüüp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Ravi kestuse 16 nädalani lühendamise võimalust genotüübiga 2 või 3 patsientidel uuriti püsiva viroloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati kiire viroloogilise ravivastusega patsientidel 4. nädalal uuringus NV17317 (vt tabel 17).

Viiruse genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsientidel läbi viidud uuringus NV17317 said kõik patsiendid Pegasys't annuses 180 µg s.c. kord nädalas ja ribaviriini annuses 800 mg ning nad randomiseeriti saama ravi 16 või 24 nädala jooksul. Üldiselt oli 16 nädalat kestnud ravi tulemuseks madalam püsiv viroloogiline ravivastus (65%) kui 24 nädalat kestnud ravi korral (76%) ($p < 0,0001$).

4. nädalaks HCV RNA negatiivsete ja ravieelselt madala vireemia tasemega (LVL) patsientide retrospektiivses alarühma analüüsis uuriti ka 16-nädalase ja 24-nädalase raviga saavutatud püsivat viroloogilist ravivastust (vt tabel 17).

Tabel 17. Püsiv viroloogiline ravivastus üldiselt ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse põhjal genotüübi 2 või 3 korral pärast Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Uuring NV17317			
	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 800 mg 16 nädalat	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 800 mg 24 nädalat	Ravi erinevus [95% usaldusvahemik]	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$P < 0,0001$
Genotüüp 2 või 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$P = 0,0006$
Madal vireemia tase	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$P = 0,11$
Kõrge vireemia tase	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$P = 0,002$

Madal vireemia tase = $\leq 800\,000$ IU/ml; kõrge vireemia tase = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal

Praegu ei ole selge, kas ribaviriini suurem annus (nt 1000/1200 mg ööpäevas kehakaalu järgi) annab püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) kõrgemaid tasemeid kui annus 800 mg ööpäevas, kui ravi kestust lühendatakse 16 nädalani.

Andmed näitavad, et ravi kestuse lühendamine 16 nädalani on seotud suurema riskiga retsidiivi tekkeks (vt tabel 18).

Tabel 18. Viroloogilise ravivastuse kadumine pärast ravi lõppu kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud genotüübiga 2 või 3 patsientidel

	Uuring NV17317			
	Pegasys 180 mcg ja Ribaviriin 800 mg 16 nädalat	Pegasys 180 mcg ja Ribaviriin 800 mg 24 nädalat	Ravi erinevus [95% usaldusvahemik]	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Madal vireemia tase	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P = 0,04
Kõrge vireemia tase	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P = 0,0002

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal

Pegasys osutus alfa-2a-interferooniga võrreldes efektiivsemaks ka histoloogilise ravivastuse osas, mh tsirroosiga ja/või samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel.

Krooniline C-hepatiit eelnevale ravile mittereageerinud täiskasvanud patsientidel

Uuringus MV17150 randomiseeriti patsiendid, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile pegüleeritud alfa-2b-interferooni pluss ribaviriiniga, saama nelja erinevat ravi:

- Pegasys 360 µg nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 µg manustamine nädalas veel 60 nädala jooksul
- Pegasys 360 µg nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 µg manustamine nädalas veel 36 nädala jooksul
- Pegasys 180 µg nädalas 72 nädala vältel
- Pegasys 180 µg nädalas 48 nädala vältel

Kõik patsiendid said ribaviriini (1000 või 1200 mg ööpäevas) kombinatsioonis Pegasys'ega. Kõikides ravirühmades leidis aset 24-nädalane ravivaba järelkontroll.

Mitmese regressiooni ja ühendatud rühmade analüüsid, mis hindasid ravi kestuse ja induktioonannuse kasutamise mõju, näitasid selgelt, et ravi kestus 72 nädalat on esmane tegur püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamiseks. Püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) erinevused ravi kestuse, demograafiliste andmete ja eelneva ravi toimet saavutatud parimate ravivastuste alusel on toodud tabelis 19.

Tabel 19. 12. nädala viroloogiline ravivastus (VR) ja püsiv viroloogiline ravivastus (SVR) patsientidel, kes saavutasid Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooniravi järgselt 12. nädalaks viroloogilise ravivastuse, kuid ei olnud reageerinud eelnevale ravile alfa-2b-peginterferooni pluss ribaviriiniga

Uuring MV17150			
	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 72 või 48 nädalat (N = 942) 12. näd VR-iga patsiendid^a (N = 876)	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 72 nädalat (N = 473) SVR patsientidel, kes saavutasid 12. näd VR-i^b (N = 100)	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat (N = 469) SVR patsientidel, kes saavutasid 12. näd VR-i^b (N = 57)
Üldine			
Madal vireemia tase	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Kõrge vireemia tase	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotüüp 1/4			
Madal vireemia tase	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Kõrge vireemia tase	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotüüp 2/3			
Madal vireemia tase	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Kõrge vireemia tase	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Tsirroosi staatus			
Tsirroos	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Tsirroosi puudumine	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Parim ravivastus eelneva ravi jooksul			
HCV RNA langus $\geq 2\log_{10}$	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
HCV RNA langus $< 2\log_{10}$	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Parima eelneva ravivastuse puudumine	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Kõrge vireemia tase = $> 800\,000$ IU/ml, madal vireemia tase = $\leq 800\,000$ IU/ml.

^a Patsiendid, kes saavutasid 12. nädalaks viiruse supressiooni (mittemääratav HCV RNA < 50 IU/ml), loeti 12. nädala viroloogilise ravivastuse saavutanuteks. Patsiendid, kellel puudusid 12. nädala HCV RNA tulemused, on analüüsist välja arvatud.

^b Patsiendid, kes saavutasid 12. nädalaks viiruse supressiooni, kuid kellel puudusid järelkontrolli lõpus HCV RNA tulemused, loeti ravile mittereageerinuteks.

HALT-C uuringus said kroonilise C-hepatiidi ja kaugelearenenud fibroosi või tsirroosiga patsiendid, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile alfainterferooniga või pegüleeritud alfainterferooni monoterapiale või kombineeritud ravile ribaviriiniga, ravi Pegasys'ega annuses 180 µg nädalas ja ribaviriini 1000/1200 mg ööpäevas. Patsiendid, kes saavutasid pärast 20 nädalat kestnud ravi mittemääratava HCV RNA taseme, jätkasid Pegasys'e pluss ribaviriini kombinatsioonravi kokku 48 nädala vältel ning neid jälgiti 24 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Püsiva viroloogilise ravivastuse tõenäosus varieerus sõltuvalt eelnevast raviskeemist; vt tabel 20.

Tabel 20. Püsiv viroloogiline ravivastus HALT-C uuringus eelneva raviskeemi järgi ravile mittereageerinud patsientidel

Eelnev ravi	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat
Interferoon	27% (70/255)
Pegüleeritud interferoon	34% (13/38)
Interferoon pluss ribaviriin	13% (90/692)
Pegüleeritud interferoon pluss ribaviriin	11% (7/61)

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid

Viroloogilised ravivastused Pegasys't monoterapiiana ning Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi saanud samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi on toodud tabelis 21.

Tabel 21. Püsiv viroloogiline ravivastus viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi pärast kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel

Uuring NR15961			
	Alfa-2a-interferoon 3 MRÜ ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja platseebo 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat
Kõik patsiendid	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotüüp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Madal vireemia tase	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Kõrge vireemia tase	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotüüp 2...3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Madal vireemia tase	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Kõrge vireemia tase	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs. Alfa-2a-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 800 mg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 5,40 (3,42...8,54), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 2,89 (1,93...4,32), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0001

* Alfa-2a-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,53 (0,33...0,85), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0084

Järgnevas uuringus (NV18209), kus osalesid HCV 1. genotüübi ja samaaegse HIV-infektsiooniga patsiendid, võrreldi 180 µg/nädalas Pegasys'e kasutamist koos 800 mg või 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) ribaviriiniga ööpäevas 48 nädala jooksul. Uuringul ei olnud võimsust efektiivsuse hindamiseks. Mõlemas ribaviriini rühmas oli ohutusprofiil kooskõlas Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi teadaoleva ohutusprofiiliga ning ei näidanud olulisi erinevusi; erandiks oli aneemia esinemissageduse vähenemine ribaviriini suure annuse rühmas.

Normaalse ALAT aktiivsusega HCV-ga patsiendid

Uuringus NR16071 randomiseeriti normaalsete ALAT väärtustega HCV-ga patsiendid saama Pegasys't annuses 180 mikrogrammi nädalas ja ribaviriini 800 milligrammi ööpäevas 24 või 48 nädala jooksul, millele järgnes 24-nädalane ravivaba jälgimisperiood või ravita 72-nädalane periood. Selle uuringu ravirühmades kirjeldatud püsivad viroloogilised ravivastused olid sarnased uuringu NV15942 vastavate ravirühmadega.

Krooniline B-hepatiit

Uuring YV25718 viidi läbi eelnevalt ravimata lastel vanuses 3...17 aastat (51% alla 12-aastased), kellel oli HBeAg-positiivne krooniline B-hepatiit ja ALAT > ULN, kuid < 10 x ULN kahes ≥ 14 -päevase vahega võetud vereproovis 6 kuu jooksul enne uuringuravimi esimese annuse manustamist. Maksatsirroosiga patsiente antud uuringusse ei kaasatud. Kokku 151 ilma kaugelearenenud fibroosita patsienti randomiseeriti vahekorras 2 : 1 Pegasys'ega rühma (rühm A, n = 101) või ilma ravita kontrollrühma (rühm B, n = 50). Kaugelearenenud fibroosiga patsientidele määrati ravi Pegasys'ega (rühm C, n = 10). A- ja C-rühma patsiendid (n = 111) said ravi Pegasys'ega üks kord nädalas 48 nädala jooksul vastavalt BSA kategooriatele, samal ajal kui B-rühma patsiente jälgiti 48 nädala jooksul (põhiline jälgimisperiood). Pärast põhilise jälgimisperioodi 48. nädalat oli B-rühma patsientidel võimalus üle minna Pegasys'ega ravile. Kõiki patsiente jälgiti 24 nädalat pärast ravi (rühmad A ja C) või pärast põhilist jälgimisperioodi (rühm B). Pärast 24. nädala järelkontrolli visiiti alustasid A-, B- ja C-rühma patsiendid pikaajalist jälgimisperioodi (mis kestab 5 aastat pärast ravi lõppu). Tabelis 22 on toodud ravivastuse määrad rühmades A ja B 24-nädalase järelkontrolli lõppedes. Rühmas C täheldatud Pegasys'ega ravi efektiivsus oli kooskõlas rühmas A täheldatuga. Laste puhul ei ole efektiivsus kindlaks tehtud HBV genotüüpide, välja arvatud genotüüpide A...D korral.

Tabel 22. Seroloogiline, viroloogiline ja biokeemiline ravivastus kroonilise B-hepatiidiga lastel

	Rühm A (Ravi Pegasys'ega) (N = 101)	Rühm B** Ilma ravita (N = 50)	Šansside suhe (95% CI)	p-väärtus
HBeAg serokonversioon	25,7%	6,0%	5,4 (1,5...19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 RÜ/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9...108,3)	< 0,0001 ²
HBV DNA < 2000 RÜ/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0...822,2)	< 0,0001 ²
ALAT aktiivsuse normaliseerumine	51,5%	12,0%	7,8 (2,9...24,1)	< 0,0001 ²
HbsAg serokonversioon	7,9%	0,0%	–	0,0528 ²
HbsAg kadumine	8,9%	0,0%	–	0,0300 ²

* Sarnane tulemusnäitajale HBV DNA < 10⁵ koopiat/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (RÜ/ml) = HBV-DNA (koopiat/ml) / 5,26)

** Patsiendid, kes läksid pärast põhilist jälgimisperioodi ja enne 24. nädala järelkontrolli üle Pegasys'ega ravile, loeti ravivastuse mittesaavutanuteks.

¹ Cochran-Mantel-Haenszeli test, stratifitseeritud genotüübi (A vs. Mitte-A) ja ravieelse ALAT aktiivsuse järgi (< 5 x ULN ja ≥ 5 x ULN)

² Fisheri täpsustest

HbeAg serokonversiooni vastuse määr oli väiksem HBV D-genotüübiga patsientidel, samuti patsientidel, kellel ravieelselt puudus või esines minimaalne ALAT aktiivsuse suurenemine (vt tabel 23).

Tabel 23. HBeAg serokonversiooni määrad (%) HBV genotüübi ja ravielse ALAT aktiivsuse järgi

	Rühm A (Pegasys'ega ravi) (N = 101)	Rühm B** Ilma ravita (N = 50)	Šansside suhe (95% CI)
HBV genotüüp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	–
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
muu	0/6 (0,0%)	0/0	–
ALAT < 1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	–
>= 1 x ULN...< 1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	–
>= 1,5 x ULN...< 2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	–
>= 2 x ULN...< 5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
>= 5 x ULN...< 10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
>= 10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	–

* D-genotüübiga patsientide alarühmas oli suurem ravieelse ALAT väärtuste < 1,5 x ULN osakaal (13/31) kui teiste genotüüpide alarühmades (16/70).

** Patsiendid, kes läksid pärast põhilist jälgimisperioodi ja enne 24. nädala järelkontrolli üle Pegasys'ega ravile, loeti ravivastuse mittesaavutanuteks.

Piiratud andmetel põhinev esmane analüüs näitas, et lastel, kelle HBV-DNA näit oli 12. ravinädalaks rohkem vähenenud, oli suurem tõenäosus saavutada jälgimisperioodi 24. nädalaks HBeAg serokonversiooni (tabel 24).

Tabel 24. Pegasys'ega ravi saanud laste HBeAg serokonversiooni määr (%) HBV-DNA algväärtuse vähenemise alusel kuni 12. nädalani

	HBeAg serokonversiooni määr	HBV-DNA-ga (RÜ/ml) vähenemine algväärtusest kuni 12. nädalani		
		< 1 log ₁₀ langus	1...< 2 log ₁₀ langus	≥ 2 log ₁₀ langus
Kõik genotüübid (N = 101)				
Raviavastuse saavutanud	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0%)
Genotüüp-A (N = 9)				
Ravivastuse saavutanud	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotüüp-B (N = 21)				
Ravivastuse saavutanud	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotüüp-C (N = 34)				
Ravivastuse saavutanud	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotüüp-D (N = 31)				
Ravivastuse saavutanud	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Krooniline C-hepatiit

Uurija poolt sponsoreeritud uuringus CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) said 65 kroonilise HCV-infektsiooniga last ja noorukit (vanuses 6...18 aastat) raviks Pegasys't 100 µg/m² s.c. üks kord nädalas ja ribaviiriini 15 mg/kg/päevas 24 nädala vältel (genotüüpide 2 ja 3 korral) või 48 nädala vältel (kõikide teiste genotüüpide korral). Esialgsed ja piiratud ohutusandmed ei näidanud selgeid kõrvalekaldeid teadaolevast ohutusprofiilist, mida on täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel, kuid tähtis on see, et võimalikku mõju kasvule ei ole kirjeldatud. Efektiivsuse tulemused olid sarnased täiskasvanutel kirjeldatuga.

Uuringus NV17424 (PEDS-C) manustati varem ravi mittesaanud 5...17 aasta vanuses (55% alla 12-aastased) lastele, kellel oli kompenseeritud krooniline C-hepatiit ja määratav HCV RNA tase, Pegasys't annuses 180 µg x kehapindala (BSA) /1,73 m² üks kord nädalas 48 nädala jooksul koos ribaviriiniga annuses 15 mg/kg ööpäevas või ilma. Kõiki patsiente jälgiti 24 ravijärgse nädala jooksul. Esialgset kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga said kokku 55 patsienti, kellest 51% olid naissoost, 82% valge rassi esindajad ja 82% nakatunud HCV genotüübiga 1. Uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte nende patsientide kohta on toodud tabelis 25.

Tabel 25. Püsiv viroloogiline ravivastus uuringus NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA /1,73 m² + ribaviriin 15 mg/kg (N = 55)*
Kõik HCV genotüübid**	29 (53%)
HCV genotüüp 1	21/45 (47%)
HCV genotüübid 2 ja 3	8/10 (80%)

*Tulemused näitavad mittemääratavat HCV-RNA taset, mida defineeritakse kui HCV-RNA taset alla 50 RÜ/ml 24 nädalat pärast ravi, määratuna testi AMPLICOR HCV test v2 abil.

**Hoolimata genotüübist oli kavandatud ravi kestus 48 nädalat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Pegasys 180 mikrogrammi ühekordset nahaalusi manustamist tervetele katseisikutele oli alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis määratav 3...6 tunni pärast. Umbes 80% maksimaalsest kontsentratsioonist seerumis saabub 24 tunni jooksul. Pegasys'e imendumine on pidev, maksimaalne kontsentratsioon saabub 72...96 tundi pärast ravimi manustamist. Pegasys'e absoluutne biosaadavus on 84%, mis on sarnane alfa-2a-interferooni puhul täheldatuga.

Jaotumine

Alfa-2a-peginterferooni leidub valdavalt vereringes ja ekstratsellulaarses vedelikus, mida näitab jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni faasis (V_d) – 6...14 l inimestel pärast ravimi veenisest manustamist. Massi tasakaalu, kudedesse jaotumise ja kogu keha autoradioluminograafia uuringud rottidel näitasid, et alfa-2a-peginterferoon jaotub ka maksa, neerudesse ja luuüdise, lisaks selle kõrgele kontsentratsioonile veres.

Biotransformatsioon

Pegasys'e metabolismi ei ole täielikult kirjeldatud, kuid rottidel tehtud uuringud näitavad, et neerud on radioloogiliselt märgistatud materjali põhiliseks eritusorganiks.

Eritumine

Inimestel on alfa-2a-peginterferooni süsteemne kliirens umbes 100 korda aeglasem kui natiivsel alfa-2a-interferoonil. Pärast veenisest manustamist on tervetel isikutel alfa-2a-peginterferooni lõplik poolväärtusaeg umbes 60...80 tundi võrreldes 3...4 tunniga tavalise interferooni puhul. Pärast nahaalusi manustamist on patsientidel lõplik poolväärtusaeg pikem, keskmine väärtus 160 tundi (84...353 tundi). Lõplik poolväärtusaeg ei pruugi peegeldada ainult ühendi eritumisfaasi, vaid ka püsivat imendumist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pegasys'e kontsentratsiooni annusega proportsionaalset suurenemist on täheldatud tervetel katseisikutel ning kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel pärast ravimi üks kord nädalas manustamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel suureneb alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis 2...3 korda pärast selle üks kord nädalas manustamist 6...8 nädala vältel võrreldes ravimi ühekordse manustamisega. Pärast 8 nädalat kestnud ravi edasist kuhjumist ei esine. Maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe pärast 48 nädalat kestnud ravi on umbes 1,5...2. Alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis püsib kogu nädala vältel (168 tundi).

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilises uuringus hinnati 50 kroonilise C-hepatiidiga patsienti, kellel oli kas mõõdukas (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) neerukahjustus või pidevat hemodialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said Pegasys't 180 µg üks kord nädalas, oli alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon plasmas sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustusega patsientidel, kes said Pegasys't 180 µg üks kord nädalas, oli alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon 60% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mistõttu on raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav kasutada Pegasys'e väiksemat annust 135 µg üks kord nädalas. 13-l pidevat hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil oli Pegasys 135 µg manustamisel üks kord nädalas alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon 34% väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuid mitmed sõltumatud uuringud on näidanud, et 135 µg annus on lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ohutu, efektiivne ja hästi talutav (vt lõik 4.2).

Sugu

Pegasys'e farmakokineetika pärast ühekordset nahaalusi manustamist oli tervetel mees- ja naispatsientidel võrreldav.

Lapsed

Pegasys'e farmakokineetikat on iseloomustatud kroonilise B-hepatiidiga lastel (YV25718) ja kroonilise C-hepatiidiga lastel (NR16141), kasutades populatsiooni farmakokineetikat. Mõlemas uuringus olid Pegasys'e näiline kliirens ja jaotusruumala lineaarselt seotud keha suurusega, st kas kehapindala (NR16141) või kehakaaluga (YV25718).

Uuringus YV25718 osales kokku 31 kroonilise B-hepatiidiga 3...17-aastast last farmakokineetika lisauuringus ja sai Pegasys't vastavalt BSA kateoorial põhinevale annustamisskeemile. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal oli keskmine ekspositsioon (AUC) manustamisintervalli jooksul iga BSA kateooria puhul võrreldav 180 µg saanud täiskasvanutel täheldatuga.

Uuringus NR16141 said 14 kroonilise C-hepatiidiga last vanuses 2...8 aastat Pegasys't monoterapiiana annuses: 180 µg x lapse kehapindala /1,73 m². Selle uuringu põhjal välja töötatud farmakokineetiline mudel näitab kehapindala lineaarset mõju ravimi kliirensile uuritud vanusevahemiku lõikes. Seega, mida väiksem on lapse kehapindala, seda aeglasem on ravimi kliirens ja suurem saavutatav ekspositsioon. Keskmine ekspositsioon (AUC) on manustamisintervalli jooksul prognoositavalt 25...70% kõrgem fikseeritud 180 µg annuseid saanud täiskasvanutel täheldatust.

Eakad

Üle 62-aastastel patsientidel oli Pegasys'e imendumine pärast 180 mikrogrammi ühekordset nahaalusi manustamist tervete noorte katseisikutega võrreldes aeglustunud, kuid siiski püsiv (t_{max} 115 tundi vs 82 tundi vastavalt üle 62-aastastel ja noorematel). AUC oli veidi suurenenud (1663 vs. 1295 ng h/ml), kuid maksimaalne kontsentratsioon (9,1 vs. 10,3 ng/ml) oli üle 62-aastastel

noorematega sarnane. Ravimi kontsentratsiooni, farmakodünaamilise vastuse ja talutavuse põhjal ei vaja eakad patsiendid madalamat Pegasys'e annust (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pegasys'e farmakokineetika oli sarnane tervetel katseisikutel ja B- või C- hepatiidiga patsientidel. Maksatsirroosiga (Childi-Pugh' klass A) ja -tsirroosita patsientidel olid ravimi seerumikontsentratsioonid ja farmakokineetika võrreldavad.

Manustamiskoht

Pegasys'e nahaalusi manustamine peab piirduma kõhu- ja reiepiirkonnaga, kuna AUC-l põhinev imendunud kogus oli neil juhtudel umbes 20...30% suurem. Uuringutes oli Pegasys'e imendunud hulk pärast ravimi manustamist käsivarde kõhu- ja reiepiirkonnaga võrreldes väiksem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Interferoonide liigispetsiifilisuse tõttu on Pegasys'ega tehtud vähe mittekliinilisi toksilisuse uuringuid. Ägeda ja kroonilise toksilisuse uuringud on tehtud ahvidel ning peginterferooni saanud loomadel täheldatud leiud olid sarnased alfa-2a-interferooni puhul täheldatutega.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole Pegasys'ega tehtud. Nagu ka teiste alfainterferoonide puhul, täheldati pärast alfa-2a-peginterferooni manustamist emastele ahvidele menstruaaltsükli pikenemist. Ravi alfa-2a-interferooniga põhjustas reesusahvidel statistiliselt olulisel määral tiinuse katkemise sagenemist. Kuigi ajalistel järglastel ei ole teratogeenseid toimeid täheldatud, ei saa välistada kõrvaltoimete ilmnemist inimestel.

Pegasys pluss ribaviiriin

Kasutamisel koos ribaviiriiniga ei põhjustanud Pegasys ahvidel toimeid, mida ei oleks eelnevalt nende ravimite puhul täheldatud. Tähtsaim raviga seotud muutus oli mööduv kerge või mõõdukas aneemia, mille raskusaste oli suurem kui kummagi ravimi eraldi manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml süstelahust butüülkummist korgiga viaalis (I tüüpi klaas). Pakendis 1 või 4 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Süstelahus on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks. Enne manustamist tuleb seda visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuni 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis
Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 90 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni*.

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 135 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni*.

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni*.

Tugevus näitab alfa-2a-interferooni sisaldust alfa-2a-peginterferoonis pegüleerimist arvestamata.

*Toimeaine alfa-2a-peginterferoon on rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* kultuuris bis-[monometoksüpolüetüleenglükooliga] toodetud alfa-2a-interferooni kovalentne konjugaat.

Selle ravimpreparaadi toimetugevust ei tohi võrrelda ühegi teise sama ravimrühma pegüleeritud või pegüleerimata valguga. Lisainformatsioon vt lõik 5.1.

Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 5 mg bensüülalkoholi.

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 0,025 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on läbipaistev ning värvitu või helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tõeline polütsüteemia

Pegasys on näidustatud monoteraapiana tõelise polütsüteemia raviks täiskasvanutel.

Essentsiaalne trombotsüteemia

Pegasys on näidustatud monoteraapiana essentsiaalse trombotsüteemia raviks täiskasvanutel.

Krooniline B-hepatiit

Täiskasvanud patsiendid

Pegasys on näidustatud B-hepatiidi viirusetuuma antigeeni (HBeAg) suhtes positiivse või negatiivse kroonilise B-hepatiidi (*chronic hepatitis B*, CHB) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on kompenseeritud maksahaigus ja viiruse replikatsiooni tunnused, suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt kinnitatud maksapõletik ja/või fibroos (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed alates 3 aasta vanusest

Pegasys on näidustatud HBeAg suhtes positiivse kroonilise B-hepatiidi raviks maksatsirroosita lastele ja noorukitele alates 3 aasta vanusest, kellel esinevad viiruse replikatsiooni tunnused ja püsivalt suurenenud ALAT aktiivsus seerumis. Lastel ravi alustamise otsuse kohta vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.

Krooniline C-hepatiit

Täiskasvanud patsiendid

Pegasys on näidustatud kroonilise C-hepatiidi (*chronic hepatitis C*, CHC) raviks kompenseeritud maksahaigusega patsientidele kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübispetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.2 ja 5.1.

Lapsed alates 5 aasta vanusest

Pegasys kombinatsioonis ribaviriiniga on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks varem ravi mittesaanud lastele ja noorukitele alates 5 aasta vanusest, kellel on HCV RNA leid seerumis positiivne.

Kui otsustatakse ravi alustada lapseas, on tähtis arvestada sellega, et kombinatsioonravi põhjustab kasvupeetust. Kasvupeetuse pöördumus ei ole kindel. Ravi alustamise otsus tuleb teha individuaalselt (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ainult tõelise polütsüteemia, essentsiaalse trombotsüteemia või B-/C-hepatiidi ravimise kogemusega arst.

Tutvuge ka koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

C-hepatiidi korral tuleks monoterapiat kaaluda ainult juhul, kui teised ravimid on vastunäidustatud.

Annustamine

Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia – täiskasvanud patsiendid

Soovitav algannus on 45 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt ja seda tuleb individuaalselt tiitrida. Annust tuleb järk-järgult suurendada 45 mikrogrammi võrra kuus, kuni hematoloogilised näitajad stabiliseeruvad. Vastavalt patsiendi vajadustele võib annust kohandada ja/või manustamisintervalli pikendada.

Tõelise polütsüteemia korral on hematoloogiliste näitajate stabiliseerumine määratletud kui hematokrit < 45% ilma flebotoomiata ning trombotsüütide arv $\leq 400 \times 10^9/l$ ja leukotsüütide arv < $10 \times 10^9/l$.

Essentsiaalse trombotsüteemia korral on hematoloogiliste näitajate stabiliseerumine määratletud kui trombotsüütide arv $\leq 400 \times 10^9/l$ ja leukotsüütide arv < $10 \times 10^9/l$.

Maksimaalne soovitatav ühekordne annus on 180 mikrogrammi, mida süstitakse subkutaanselt üks kord nädalas.

Kui ravi ajal tekivad kõrvaltoimed, tuleb manustatavat annust vähendada või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete taandumiseni. Lisaks tuleb ravi uuesti alustada kõrvaltoimeid põhjustanud annusest väiksema annusega (vt lõik 4.4).

Kui täheldatakse hematoloogiliste näitajate (hematokrit, trombotsüütide arv, leukotsüütide arv) suurenemist, tuleb annust ja/või annustamisintervalli individuaalselt kohandada.

Krooniline B-hepatiit – täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus ja ravi kestus on nii HBeAg-positiivse kui HBeAg-negatiivse kroonilise B-hepatiidi korral 180 mikrogrammi üks kord nädalas 48 nädala jooksul. Infot ravivastuse prognoositavate väärtuste kohta vaata lõik 5.1.

Krooniline C-hepatiit – täiskasvanud patsiendid

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annus on 180 mikrogrammi üks kord nädalas. Pegasys't kasutatakse kombinatsioonis suukaudse ribaviriiniga või monoteraapiana.

Pegasys'ega koos kasutatava ribaviriini annused on toodud tabelis 1. Ribaviriini manustatakse koos toiduga.

Ravi kestus – kaksikravi Pegasys'e ja ribaviriiniga

Ribaviriiniga kombineeritud ravi kestus kroonilise C-hepatiidi korral sõltub viiruse genotüübist. HCV genotüübiga 1 nakatunud ja 4. nädalal määratava HCV RNA tasemega patsientide ravi peab ravieelsest vireemia tasemest olenemata kestma 48 nädalat.

24 nädalat kestvat ravi võib kaaluda patsientidel, kes on nakatunud

- genotüübiga 1 ja kellel on ravieelselt madal vireemia tase (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) või
- genotüübiga 4

kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad 24. nädalal HCV RNA negatiivsetena. Kuid 24-nädalase ravi kestusega võib olla seotud suurem risk haiguse retsidiiveerumiseks kui 48 nädalat kestva raviga (vt lõik 5.1). Nende patsientide ravi kestuse üle otsustades tuleb arvesse võtta kombinatsioonravi talutavust ja täiendavaid prognoostilisi tegureid, nagu fibroosi raskusaste. Genotüübiga 1 nakatunud ja ravieelselt kõrge vireemia tasemega (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad 24. nädalal HCV RNA negatiivsetena, tuleb ravi kestuse lühendamist kaaluda veelgi suurema ettevaatusega, kuna vähesed olemasolevad andmed näitavad, et sellel võib olla märkimisväärselt negatiivne mõju püsivale viroloogilisele ravivastusele.

HCV genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsiente, kellel on 4. nädalal määratav HCV RNA tase, tuleb ravieelsest vireemia tasemest olenemata ravida 24 nädalat. Vaid 16 nädalat kestvat ravi võib kaaluda genotüübiga 2 või 3 nakatunud ja ravieelselt madala vireemia tasemega (LVL) ($\leq 800\,000$ IU/ml) valitud patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks ja püsivad HCV negatiivsed 16. nädalani. Kokku 16 nädalat kestev ravi võib olla seotud väiksema ravivastuse saavutamise võimalusega ja on seotud suurema riskiga retsidiivi tekkeks kui 24 nädalat kestev ravi (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tuleb standardse 24-nädalase ravi kestuse muutmisel arvesse võtta kombinatsioonravi talutavust ja täiendavate kliiniliste või prognoostiliste faktorite (nagu fibroosi raskusaste) olemasolu. Genotüübiga 2 või 3 nakatunud ja ravieelselt kõrge vireemia tasemega (HVL) ($> 800\,000$ IU/ml) patsientidel, kes muutuvad 4. nädalaks HCV RNA negatiivseteks, tuleb ravi kestuse lühendamist kaaluda ettevaatusega, kuna sellel võib olla märkimisväärselt ebasoodne mõju püsivale viroloogilisele ravivastusele (vt tabel 1).

Olemasolevad andmed genotüübiga 5 või 6 nakatunud patsientide kohta on vähesed; seetõttu soovitataks 1000/1200 mg ribaviriiniga kombineeritud ravi 48 nädala jooksul.

Tabel 1: Soovitatud annused kombineeritud ravi korral kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel

Genotüüp	Pegasys'e annus	Ribaviriini annus	Ravi kestus
Genotüüp 1 LVL + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 nädalat või 48 nädalat
Genotüüp 1 HVL + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 nädalat
Genotüüp 1 + RVR*	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 nädalat või 48 nädalat
Genotüüp 1 või 4 ilma RVR*-ita	180 mikrogrammi	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 nädalat
Genotüüp 2 või 3 ilma RVR**-ita	180 mikrogrammi	800 mg	24 nädalat
Genotüüp 2 või 3 LVL + RVR**	180 mikrogrammi	800 mg ^(a)	16 nädalat ^(a) või 24 nädalat
Genotüüp 2 või 3 HVL + RVR**	180 mikrogrammi	800 mg	24 nädalat

*RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal ja HCV RNA mittemääratav 24. nädalal;

**RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA negatiivne) 4. nädalal

LVL = ≤ 800 000 IU/ml; HVL = > 800 000 IU/ml

^(a) Praegu ei ole selge, kas ribaviriini suurem annus (nt 1000/1200 mg ööpäevas kehakaalu järgi) annab püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) kõrgemaid tasemeid kui annus 800 mg ööpäevas, kui ravi kestust lühendatakse 16 nädalani.

Arvestades vajadust ravida uuesti ravile mittealluvaid ja retsidiveerunud haigusega patsiente on ravi kestuse 24 nädalalt 16 nädalani lühendamise lõplik kliiniline mõju teadmata.

Pegasys'e monoterapia soovitatav kestus on 48 nädalat.

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus kombinatsioonis ribaviriiniga on 180 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt. Patsientidele kehakaaluga < 75 kg ja ≥ 75 kg tuleb hoolimata genotüübist ribaviriini manustada vastavalt 1000 mg ja 1200 mg ööpäevas.

Patsiendid, kellel on 12. nädalal viirus määratav, peavad ravi lõpetama. Ravi soovitatav kestus kokku on 48 nädalat. Eelnevale peginterferooni ja ribaviriiniga ravile mittereageerinud viiruse 1. genotüübiga nakatunud patsientidel on ravi soovitatav kestus kokku 72 nädalat (vt lõik 5.1).

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Pegasys'e soovitatav annus, kui seda kasutatakse monoterapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, on 180 mikrogrammi üks kord nädalas, manustatuna naha alla 48 nädala jooksul. HCV 1. genotüübiga nakatunud patsientidele, kes kaaluvad < 75 kg ja ≥ 75 kg, tuleb manustada vastavalt 1000 mg ja 1200 mg ribaviriini ööpäevas. Patsientidele, kes on nakatunud HCV muu kui 1. genotüübiga, tuleb manustada 800 mg ribaviriini ööpäevas. Ravi kestust alla 48 nädala ei ole piisavalt uuritud.

Ravi kestus, kui Pegasys't kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega

Tutvuge ka koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Ravile mittereageerimise ja reageerimise prognoositavus Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi korral – varem ravi mittesaanud patsiendid

Püsiva ravivastuse progностiliseks näitajaks on 12. nädalaks saavutatud varane viroloogiline vastus, mida defineeritakse 2 log vireemia taseme langusena või HCV RNA taseme muutumisena mittemääratavaks (vt tabelid 2 ja 13).

Tabel 2. 12. nädalaks saavutatud viroloogilise vastuse progностiline väärtus soovitatava annustamisskeemi kasutamisel Pegasys'e kombineeritud ravi korral kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel

Genotüüp	Negatiivne			Positiivne		
	Vastus puudub 12. nädalaks	Püsiv ravivastus puudub	Progностiline väärtus	Vastus 12. nädalaks	Püsiv ravivastus	Progностiline väärtus
Genotüüp 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotüübid 2 ja 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Negatiivne progностiline väärtus püsiva ravivastuse saavutamise osas Pegasys'e monoteraapiat saanud patsientidel oli 98%.

Sarnast negatiivset progностilist väärtust on täheldatud samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said Pegasys't monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga (vastavalt 100% (130/130) või 98% (83/85)). Positiivseid progностilisi väärtusi 45% (50/110) ja 70% (59/84) täheldati genotüüpide 1 ja 2/3 korral samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kes said kombinatsioonravi.

Ravile reageerimise ja mittereageerimise progноositavus Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi korral – varem ravi saanud patsiendid

Ravile mittereageerinud patsientide puhul, keda raviti uuesti 48 või 72 nädala vältel, on tõestatud, et viiruse supressioon 12. nädalal (HCV RNA mittemääratavat taset defineeritakse kui < 50 IU/ml) progноosib püsivat viroloogilist ravivastust. Tõenäosus, et kui 12. nädalaks ei ole saavutatud viiruse supressiooni, siis ei saavutata 48 või 72 nädalat kestva raviga püsivat viroloogilist ravivastust, on vastavalt 96% (380-st 363) ja 96% (339-st 324). Tõenäosus, et kui 12. nädalaks on saavutatud viiruse supressioon, siis saavutatakse 48 või 72 nädalat kestva raviga püsiv viroloogiline ravivastus, on vastavalt 35% (57-st 20) ja 57% (100-st 57).

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete tõttu täiskasvanud patsientidel

Üldine

Kui annuse korrigeerimine on vajalik mõõdukate või raskete kõrvaltoimete (kliinilised ja/või laboratoorsed) tõttu, piisab täiskasvanud patsientide puhul üldjuhul annuse esialgsest vähendamisest 135 mikrogrammini. Teatud juhtudel on vajalik annuse vähendamine 90 või 45 mikrogrammini. Annuse suurendamist esialgse või sellest väiksema annuseni võib kaaluda kõrvaltoime taandumisel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hematoloogilised kõrvaltoimed (vt ka tabel 3)

Täiskasvanutel soovatakse annuse vähendamist juhul, kui neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count* – ANC) on 500...< 750 rakku/mm³. Patsientidel, kelle ANC on < 500 rakku/mm³, tuleb ravi katkestada kuni ANC väärtused on taas > 1000 rakku/mm³. Ravi alustatakse uuesti annusega 90 mikrogrammi, samas neutrofiilide arvu jälgides.

Annuse vähendamine 90 mikrogrammini on soovitatav juhul, kui trombotsüütide arv on 25 000...< 50 000 rakku/mm³. Ravi soovatakse katkestada trombotsüütide arvu vähenemisel < 25 000 rakku/mm³.

Erisoovitused ravist tingitud aneemia raviks täiskasvanutel on järgmised: ribaviriini annust tuleb vähendada 600 milligrammini ööpäevas (200 mg hommikul ja 400 mg õhtul) järgmistel juhtudel: (1) väljendunud kardiovaskulaarse haigusega patsiendil langeb hemoglobiini tase < 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl; või (2) stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsiendil langeb hemoglobiini tase ≥ 2 g/dl võrra 4-nädalase ravi jooksul. Tagasipöördumist esialgse annuse juurde ei soovitata. Ribaviriin tuleb ära jätta järgmistel juhtudel: (1) väljendunud kardiovaskulaarse haigusega patsiendil langeb hemoglobiini tase $< 8,5$ g/dl; (2) stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsiendil püsib hemoglobiini tase < 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele ravile vähendatud annusega. Kui hemoglobiini tase on normaliseerunud, võib uuesti alustada ribaviriini manustamist annuses 600 milligrammi ööpäevas; seda annust võib raviarsti korraldusel suurendada 800 milligrammini ööpäevas. Tagasipöördumist esialgse annuse juurde ei soovitata.

Tabel 3: Annuse korrigeerimine kõrvaltoime tõttu täiskasvanud patsientidel (vt ka ülaltoodud teksti)

	Ribaviriini annuse vähendamine 600 mg-ni	Ribaviriini ärajätmine	Pegasys'e annuse vähendamine 135/90/45 µg-ni	Pegasys'e ärajätmine	Kombineeritud ravi katkestamine
Absoluutne neutrofiilide arv			500...< 750 rakku/mm ³	< 500 rakku/mm ³	
Trombotsüütide arv			25 000...< 50 000 rakku/mm ³		< 25 000 rakku/mm ³
Hemoglobiin - südamehaigust ei kaasne	< 10 g/dl ja $\geq 8,5$ g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobiin - stabiilne südamehaigus	langus ≥ 2 g/dl võrra 4 nädala jooksul	< 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele ravile vähendatud annusega			

Ribaviriini talumatuse korral tuleb jätkata Pegasys'ega monoteraapiana.

Maksafunktsioon

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel esineb sageli kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides. Pegasys'ega ravitud patsientidel (sh nendel, kes on saavutanud viroloogilise ravivastuse) on täheldatud ALAT aktiivsuse suurenemist algväärtusega võrreldes.

Kroonilise C-hepatiidi kliinilistes uuringutes täiskasvanud patsientidel täheldati 8 patsiendil 451-st, kes said kombinatsioonravi, ALAT aktiivsuse isoleeritud suurenemist (≥ 10 x normivahemiku ülempiirist [ULN] või ≥ 2 x algväärtusest patsientidel, kellel nimetatud näitaja oli ≥ 10 x ULN), mis taandus ilma annust muutmata. Kui ALAT-i aktiivsuse suurenemine on progresseeruv või püsiv, tuleb annust vähendada 135 mikrogrammini. Kui ALAT aktiivsuse suurenemised on progresseeruvad vaatamata annuse vähendamisele või sellega kaasneb bilirubiinisalduse suurenemine või maksafunktsiooni dekompenatsiooni tunnused, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Kroonilise B-hepatiidiga patsientidel on üsna tavaline ALAT aktiivsuse mööduv suurenemine, mis mõnikord ületab 10 x ULN ning võib peegeldada immuunkliirensit. Ravi ei tohi tavaliselt alustada, kui ALAT aktiivsus on > 10 x ULN. Kaaluda tuleks ravi jätkamist koos maksafunktsiooni sagedasema kontrolliga ALAT aktiivsuse suurenemise perioodidel. Kui Pegasys'e annust vähendatakse või ravi katkestatakse, võib ravi taas alustada pärast ALAT aktiivsuse vähenemist (vt lõik 4.4).

Krooniline B- ja C-hepatiit – lapsed

Abiaine bensüülalkoholi sisalduse tõttu on Pegasys vastunäidustatud vastsündinutele ja kuni 3 aasta vanustele väikelastele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Patsiendid, kes alustavad ravi enne 18-aastaseks saamist, peavad kuni ravi lõpuni kasutama lastele ette nähtud annuseid.

Pegasys'e annustamine lastele põhineb kehapindalal (*body surface area*, BSA). BSA arvutamiseks on soovitatav kasutada Mostelleri valemit.

$$\text{Kehapinna suurus (m}^2\text{)} = \sqrt{\left(\frac{\text{Pikkus (cm)} \times \text{kehakaal (kg)}}{3600}\right)}$$

Kroonilise B-hepatiidiga patsientidel on ravi soovitatav kestus 48 nädalat.

Enne kroonilise B-hepatiidi ravi alustamist peab olema dokumenteeritud püsivalt suurenenud ALAT aktiivsus seerumis. Ravivastuse määr oli madalam patsientidel, kellel ravieelselt ALAT aktiivsuse suurenemine puudus või oli minimaalne (vt lõik 5.1).

Kroonilise C-hepatiidiga lastel sõltub Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi kestus viiruse genotüübist. Viiruse genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsientidel peab ravi kestma 24 nädalat, mis tahes muu genotüübiga nakatunud patsientidel 48 nädalat.

Patsiendid, kellel on esialgsele 24-nädalasele ravile vaatamata määratav HCV RNA tase, peavad ravi katkestama, sest ravi jätkamisel ei ole tõenäoline saavutada püsivat viroloogilist ravivastust.

Kroonilise B-hepatiidiga 3...17-aastastele lastele ja noorukitele, kelle BSA on üle 0,54 m², ning kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastele lastele ja noorukitele, kelle BSA on üle 0,71 m², on Pegasys'e soovitatavad annused toodud tabelis 4.

Tabel 4. Pegasys'e annustamissoovitused kroonilise B- ja C-hepatiidiga lastele

Kehapindala (BSA) vahemik (m ²)		Annus nädalas (µg)
Krooniline C-hepatiit	Krooniline B-hepatiit	
0,71...0,74	0,54...0,74	65
0,75...1,08		90
1,09...1,51		135
> 1,51		180

Laste puhul on enne kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise või lõpetamise kaalumist annuse muutmiseks kuni kolm taset (vt tabel 5).

Tabel 5. Pegasys'e annuse muutmise soovitused kroonilise B- või C-hepatiidiga lastel

Algannus (µg)	1. annuse vähendamise tase (µg)	2. annuse vähendamise tase (µg)	3. annuse vähendamise tase (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Tabelis 6 on toodud Pegasys'e annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete tõttu kroonilise B- ja C-hepatiidiga lastel.

Tabel 6. Pegasys'e annuse muutmise soovitused kõrvaltoimete tõttu kroonilise B- või C-hepatiidiga lastel

Kõrvaltoime	Pegasys'e annuse muutmine
Neutropeenია	500...< 750 rakku/mm ³ : viivitamatu 1. taseme annuse korrigeerimine. 250...< 500 rakku/mm ³ : katkestada ravimi manustamine kuni väärtus on ≥ 1000 rakku/mm ³ , seejärel jätkata ravimi manustamist 2. taseme annuse kohandamisega ja jälgida. < 250 rakku/mm ³ (või palavikuga neutropeenია): lõpetada ravi.
Trombotsütopeenია	Trombotsüütide arv 25 000...< 50 000 rakku/mm ³ : 2. taseme annuse kohandamine. Trombotsüütide arv < 25 000 rakku/mm ³ : lõpetada ravi.
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	Püsiv või süvenev aktiivsuse suurenemine ≥ 5 x, kuid < 10 x üle normivahemiku ülempiiri (ULN): vähendada annust vastavalt 1. tasemele ning kontrollida kord nädalas ALAT aktiivsust veendumaks, et see on stabiilne või väheneb. ALAT väärtused alaliselt ≥ 10 x ULN: lõpetada ravi.

Annuse kohandamine lastel –Pegasys'e ja ribaviriini kaksikravi

Kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastel lastel ja noorukitel põhineb soovitatav ribaviriini annus patsiendi kehakaalul, sihtannuseks on 15 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jaotatuna kaheks annuseks. Tabelis 7 on toodud 200 mg ribaviriini tablettide annustamissoovitused 23 kg või rohkem kaaluvatele lastele ja noorukitele. Patsiendid ja hooldajad ei tohi 200 mg tablette poolitada.

Tabel 7. Ribaviriini annustamissoovitused kroonilise C-hepatiidiga 5...17-aastastele lastele

Kehakaal kg	Ribaviriini ööpäevane annus (ligikaudu 15 mg/kg ööpäevas)	Ribaviriini tablettide arv
23...33	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
34...46	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
47...59	800 mg ööpäevas	2 × 200 mg tabletti enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
60...74	1000 mg ööpäevas	2 × 200 mg tabletti enne lõunat 3 × 200 mg tabletti pärast lõunat
≥ 75	1200 mg ööpäevas	3 × 200 mg tabletti enne lõunat 3 × 200 mg tabletti pärast lõunat

Tähtis on märkida, et ribaviriini ei tohi kunagi manustada monoteraapiana. Kui ei ole teisiti märgitud, tuleb kõikide teiste kõrvaltoimete korral järgida täiskasvanutele mõeldud soovitusi.

Ribaviriiniga raviga seotud kõrvaltoimete, näiteks ravist tingitud aneemia korral vähendatakse lastel täisannust. Annuse vähendamise skeem on toodud tabelis 8.

Tabel 8. Ribaviriini annuse muutmise soovitused kroonilise C-hepatiidiga lastel

Täisannus (ligikaudu 15 mg/kg ööpäevas)	Üheastmeline annuse muutmine (ligikaudu 7,5 mg/kg ööpäevas)	Ribaviriini tablettide arv
400 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat
600 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
800 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 1 × 200 mg tablett pärast lõunat
1000 mg ööpäevas	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat
1200 mg ööpäevas	600 mg ööpäevas	1 × 200 mg tablett enne lõunat 2 × 200 mg tabletti pärast lõunat.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole Pegasys'ega ravi alustamisel vaja PEG-IFN- α -2a soovitatavat annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat annust 135 mikrogrammi üks kord nädalas (vt lõik 5.2). Vaatamata algannuse suurusele või neerupuudulikkuse raskusastmele tuleb ravi ajal patsiente jälgida ja kõrvaltoimete ilmnemisel ravimi annust vähendada.

Maksakahjustus

Kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (nt Childi-Pugh' klass A) kasutatuna on Pegasys osutunud efektiivseks ja ohutuks. Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole PEG-IFN- α -2a annust vaja kohandada. Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (nt Childi-Pugh' klass B/C või verejooks söögitoru veenilaienditest) ei ole Pegasys'e kasutamist uuritud; neile patsientidele on see vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Childi-Pugh' klassifikatsioon jaotab patsiendid klassidesse A, B ja C ehk „kerge“, „mõõdukas“ ja „raske“ vastavalt punktisummale 5...6, 7...9 ja 10...15.

Modifitseeritud hindamismeetod

Parameeter	Raskusaste	Punktid
Entsefalopaatia	Puudub	1
	Aste 1...2	2
	Aste 3...4*	3
Astsiit	Puudub	1
	Kerge	2
	Mõõdukas	3
S-bilirubiin (mg/dl)	< 2	1
	2,0...3	2
	> 3	3
SI ühik = µmol/l	< 34	1
	34...51	2
	> 51	3
S-albumiin (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

* raskusastmete jaotus autorite Trey, Burns ja Saunders järgi (1966)

Lapsed (müeloproliferatiivsed kasvaja)

Abiaine bensüülalkoholi sisalduse tõttu on Pegasys vastunäidustatud vastsündinutele ja kuni 3 aasta vanustele väikelastele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Pegasys'e ohutus ja efektiivsus müeloproliferatiivsete kasvajatega lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Pegasys'e kasutamise kogemus kroonilise C-hepatiidiga 3...5-aastastel või eelnevalt ebapiisava ravivastuse saavutanud lastel on piiratud. Puuduvad andmed samaaegse HCV- ja HIV-infektsiooni või neerukahjustusega laste kohta.

Manustamisviis

Pegasys't manustatakse kõhu- või reiepiirkonna naha alla. Pegasys'e ekspositsioon vähenes uuringutes, kus Pegasys't manustati käsivarde (vt lõik 5.2).

Pegasys on ette nähtud manustamiseks patsiendi enda või hooldaja poolt. Igat süstlit tohib kasutada ainult üks inimene ja see on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Seda ravimit manustavatel inimestel, kes ei ole tervishoiutöötajad, on soovitatav läbida vastav väljaõpe. Patsient peab hoolikalt järgima ravimi karbis sisalduvaid „Juhiseid kasutajale“.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, alfainterferoonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Varasem või olemasolev autoimmuunhaigus.
- Olemasolev kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhul, kui see allub tavaravile.
- Maksafunktsiooni raske häire või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Anamneesis tõsine südamehaigus, sealhulgas ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus viimase 6 kuu jooksul (vt lõik 4.4).
- Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid, kellel on maksatsirroos ja Childi-Pugh' skoor ≥ 6 , välja arvatud juhul, kui põhjuseks on ravimitest (nt atasanaviirist ja indinaviirist) tingitud indirektnen hüperbilirubineemia.
- Kombineerimine telbivudiiniga (vt lõik 4.5).

- Vastsündinud ja kuni 3-aastased lapsed abiaine bensüülalkoholi sisalduse tõttu (bensüülalkohol vt lõik 4.4).
- Lastel raske psühhiaatrilise haiguse, eriti raske depressiooni, suitsiidimõtete või -katsete esinemine praegu või kunagi varem

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psüühika ja kesknärvisüsteem (KNS). Pegasys'ega ravi ajal ja isegi peale ravi lõppu (peamiselt 6 kuu pikkusel ravile järgneval perioodil) on mõnedel patsientidel täheldatud raskekujulisi KNS-i kõrvaltoimeid, eriti depressiooni, suitsiidimõtete ja -katset. Alfainterferoonide kasutamisel täheldatud teisteks KNS-i häireteks on agressiivne käitumine (mis võib vahel olla teiste vastu suunatud nagu tapmismõtted), bipolaarsed häired, maania, segasus ja vaimse seisundi muutused. Kõiki patsiente tuleb hoolikalt jälgida, pidades silmas sümptomeid või märke psühhiaatrilistest kõrvaltoimetest. Psühhiaatriliste häirete sümptomite avaldumisel on ravimi määranud arstil vajalik, arvestades nende kõrvaltoimete potentsiaalset raskust, kaaluda vajadust adekvaatse terapeutilise sekkumise järele. Kui psühhiaatrilised sümptomid püsivad või süvenevad või täheldatakse suitsiidimõteteid, on soovitatav Pegasys'ega ravi lõpetamine ning patsiendi jälgimine, vajadusel psühhiaatriline sekkumine.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid. Kui Pegasys'ega ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Pegasys'e kasutamine on vastunäidustatud lastele ja noorukitele, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi haigusi (vt lõik 4.3).

Ainete tarvitavad/kuritarvitavad patsiendid. HCV-infektsiooniga patsientidel, kes on samaaegselt ainete (alkohol, kanep jms) tarbijad, on suurem risk psühhiaatriliste häirete või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete ägenemise tekkeks alfainterferooniga ravi ajal. Kui nendel patsientidel peetakse vajalikuks ravi alfainterferooniga, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata kaasnevate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja muude ainete tarvitamise potentsiaali ning neid piisavalt ohjata. Vajadusel tuleb patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel kaaluda interdistsiplinaarset lähenemist, (sh psühhiaater või sõltuvushäirete spetsialist). Patsiente tuleb ravi ajal ja isegi pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete või ainete tarvitamise taasilmnemisel või tekkimisel on soovitatav varajane sekkumine.

Kasv ja areng (lapsed ja noorukid)

Kuni 48 nädalat kestnud Pegasys'e +/-ribaviriiniga ravi käigus esines 3...17-aastastel patsientidel sageli kehakaalu langust ja kasvupeetust (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt ja iga juhtumit eraldi kaaluda võrreldes kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste leidudega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Tähtis on arvestada sellega, et ravi Pegasys'e +/-ribaviriiniga põhjustas ravi ajal kasvupeetust, mille pöördumus ei ole kindel.

Kasvupeetuse riski tuleb kaaluda lapse haigustunnustega, nagu haiguse progresseerumise (eriti fibroosi) tunnused, kaasuvad haigused, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt samaaegne HIV-infektsioon), samuti ravivastuse progностiliste teguritega (HBV-infektsiooni korral peamiselt HBV genotüüp ja ALAT aktiivsus; HCV-infektsiooni korral peamiselt HCV genotüüp ja HCV RNA tase) (vt lõik 5.1).

Võimalusel tuleb last ravida pärast puberteediaegset kasvuspurti, et vähendada kasvupeetuse riski. Puuduvad andmed ravi pikaajalise mõju kohta sugulisele küpsemisele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Laboratoorsed uuringud enne ravi ja ravi ajal

Enne Pegasys'ega ravi alustamist on kõigil patsientidel soovitatav teha standardsed hematoloogilised ja biokeemilised laboratoorsed uuringud.

Järgnevalt on toodud soovituslikud algväärtused ravi alustamiseks:

- trombotsüütide arv $\geq 90\,000$ rakku/mm³;
- ANC ≥ 1500 rakku/mm³;
- adekvaatselt kontrollitud kilpnäärme funktsioon (TSH ja T4).

Hematoloogilisi analüüse tuleb korrata 2 ja 4 nädala möödudes, biokeemilisi analüüse 4 nädala möödudes. Lisaanalüüse tuleb teha perioodiliselt ravi ajal (sh jälgida vere glükoosisisaldust).

Kliinilistes uuringutes seostati Pegasys'ega ravi nii vere valgeliblede arvu (WBC) kui ANC vähenemisega, mis tavaliselt ilmnes kahe esimese ravinädala jooksul (vt lõik 4.8). Pärast 8 nädalat kestnud ravi täheldati harva nende väärtuste progresseeruvat vähenemist. ANC langus möödus annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel (vt lõik 4.2), enamik patsiente saavutas normiväärtused 8. nädalaks ja algväärtus taastus kõigil patsientidel pärast umbes 16 nädala möödumist.

Pegasys'ega ravi on seostatud trombotsüütide arvu vähenemisega, mille ravieelne tase taastus ravijärgsel jälgimisperioodil (vt lõik 4.8). Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse muutmine (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes täheldati aneemiat (hemoglobiini tase < 10 g/dl) 15%-l kroonilise C-hepatiidiga patsientidest, kes said kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga. Aneemia esinemissagedus sõltub ravi kestusest ja ribaviriini annusest (vt lõik 4.8). Aneemia tekke risk on suurem naispatsientidel.

Ettevaatlik peab olema Pegasys'e kasutamisel koos teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia (erütrotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine) ja luuüdi supressioon tekkinud 3...7 nädala jooksul pärast peginterferooni ja ribaviriini manustamist koos asatiopriiniga. Müelotoksilisus oli pöörduv 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asatiopriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taasalustamisel monoterapiiana (vt lõik 4.5).

Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi kasutamist kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes ei allunud eelnevale ravile, ei ole piisavalt uuritud patsientidel, kes katkestasid eelneva ravi hematoloogiliste kõrvaltoimete tõttu. Arstid, kes kaaluvad nende patsientide ravi, peavad hoolega kaaluma korduva raviga seotud riske ja kasu.

Endokriinsüsteem

Alfainterferoonide (sh Pegasys'e) kasutamisel on kirjeldatud kilpnäärme talitluse häireid või olemasoleva kilpnäärmehaiguse süvenemist. Enne Pegasys'ega ravi alustamist tuleb kontrollida TSH ja T4 taset. Pegasys'ega ravi võib alustada/jätkata juhul, kui TSH tase püsib farmatseutiliste vahendite toimele normivahemikus. Ravi ajal tuleb TSH taset määrata juhul, kui patsiendil ilmnevad võimalikele kilpnäärmefunktsiooni häiretele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Pegasys'e kasutamisel on täheldatud hüpotüroöidiat, hüperglükeemiat ja suhkurtõve teket (vt lõik 4.8). Selliste haigusseisunditega patsiendid, kellel need seisundid ei ole raviga efektiivselt kontrollitavad, ei tohi alustada Pegasys'e monoterapiat või Pegasys'e/ribaviriini kombinatsioonravi. Pegasys'e

monoteraapia või Pegasys'e/ribaviirini kombinatsioonravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel tekivad ravi ajal nimetatud haigusseisundid, mis ei allu ravile (vt lõik 4.3).

Kardiovaskulaarsüsteem

Alfainterferoonide (sh Pegasys'e) kasutamisega on seostatud hüpertensiooni, supraventrikulaarsete arütmiate, südame paispuudulikkuse, rindkerevalu ja müokardiinfarkti teket. Olemasoleva südamehaigusega patsientidele soovitatakse enne Pegasys'ega ravi alustamist teha elektrokardiogramm. Kardiovaskulaarse seisundi halvenemise korral tuleb ravi katkestada või lõpetada. Kardiovaskulaarse haigusega patsientidel võib aneemia tõttu vajalikuks osutuda annuse vähendamine või ribaviirini ärajätmine (vt lõik 4.2).

Maksafunktsioon

Pegasys tuleb ära jätta patsientidel, kellel tekivad ravi ajal maksafunktsiooni dekompensatsiooni tunnused. Pegasys'ega ravi saavatel, sh kroonilise C-hepatiidiga ja kroonilise B-hepatiidiga viroloogilise ravivastusega patsientidel on täheldatud ALAT aktiivsuse suurenemist algväärtusega võrreldes. Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi Pegasys'ega, tuleb regulaarselt kontrollida maksaensüümide aktiivsust ja maksafunktsiooni. Kui ALAT aktiivsuse suurenemine on vaatamata annuse vähendamisele progresseeruv ja kliiniliselt oluline või sellega kaasneb direkte bilirubiini sisalduse suurenemine, tuleb ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Erinevalt kroonilisest C-hepatiidist on kroonilise B-hepatiidi korral üsna tavaline haiguse ägenemine ravi ajal ning seda iseloomustab mööduv ja potentsiaalselt märkimisväärne seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine. Pegasys'e kliinilistes uuringutes HBV-ga patsientidel on maksaensüümi aktiivsuse märkimisväärse suurenemisega kaasnenud maksafunktsiooni teiste näitajate möödukad muutused ilma maksafunktsiooni dekompensatsiooni tunnusteta. Umbes pooltel juhtudel, kui maksaensüümi aktiivsus oli üle 10 x ULN, vähendati Pegasys'e annust või katkestati ravi kuni maksaensüümi aktiivsuse languseni, samal ajal muud ravi ei muudetud. Kõigil juhtudel soovitati maksafunktsiooni sagedasemat jälgimist.

Ülitundlikkus

Alfainterferooniga ravi ajal on harva täheldatud raskekujulisi, ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia). Sellisel juhul tuleb ravi katkestada ja alustada koheselt vastava raviga. Mööduva lööbe tõttu ei ole vaja ravi katkestada.

Autoimmuunhaigus

Alfainterferooniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud autoantikehade ja autoimmuunhaiguste teket. Autoimmuunhaigusele eelsoodumusega patsientide puhul võib see risk olla suurem. Autoimmuunhaigusele viitavate sümptomitega patsientidele tuleb teha hoolikas läbivaatus ja hinnata uuesti interferooniga ravi jätkamisega kaasnevate riskide ja oodatava kasu suhet (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8 „Endokriinsüsteem“).

Interferooniga ravi saanud kroonilise C-hepatiidiga patsientidel täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VHK sündroomi kahtlus, tuleb viirusevastane ravi katkestada ja kaaluda ravi alustamist kortikosteroididega (vt lõik 4.8).

Palavik/infektsioonid

Kuigi palavik võib olla seotud interferooniga ravi ajal sageli esineva gripitaolise sündroomiga, tuleb välja lülitada muud püsiva palaviku põhjused, eeskätt raskekujulised infektsioonid (nii bakteriaalsed, viirus- kui seeninfektsioonid), eriti neutropeeniaga patsientidel. Ravi ajal alfainterferoonidega (sh Pegasys'ega) on kirjeldatud raskekujuliste infektsioonide (bakteriaalsete, viirus- ja seennakkuste) ja

sepsise teket. Viivitamatult tuleb alustada sobivat infektsioonivastast ravi ning kaaluda ravi katkestamist.

Silmakahjustused

Pegasys'e kasutamisel on harvadel juhtudel kirjeldatud retinopaatiat, sh reetina hemorraagiat, „puuvillalaike“, papilliödeemi, nägemisnärvi kahjustust ja silma võrkkesta arteri või veeni obstruktsiooni, mis võivad põhjustada nägemise kadu. Kõigil patsientidel tuleb enne ravi alustamist silmi kontrollida. Nägemise halvenemist või kadu kaebavatel patsientidel tuleb koheselt teha põhjalik silmade kontroll. Eelneva silmahaigusega (nt diabeedist või hüpertensioonist põhjustatud retinopaatiaga) täiskasvanutel ja lastel tuleb Pegasys'ega ravi ajal perioodiliselt kontrollida silmi. Pegasys'ega ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad või süvenevad nägemishäired.

Kopsukahjustused

Pegasys'ega ravi ajal on kirjeldatud düspnoe, kopsuinfiltraatide, pneumoonia ja pneumoniidi teket. Püsivate või ebaselge põhjusega kopsuinfiltraatide või kopsufunktsiooni häirete korral tuleb ravi katkestada.

Naha kahjustus

Alfainterferoonide kasutamist on seostatud psoriaasi ja sarkoidoosi ägenemise või esilekutsumisega. Pegasys't tuleb psoriaasi põdevatel patsientidel kasutada ettevaatlikult ning psoriaasikollete tekkimisel või progresseerumisel tuleb kaaluda ravi ärajätmist.

Transplantatsioon

Pegasys'e ja ribaviriiniga ravi ohutus ja efektiivsus maksatransplantaadiga ja teiste transplantaatidega patsientidel ei ole teada. Pegasys'e kasutamisel monoterapijana või kombinatsioonis ribaviriiniga on kirjeldatud maksa- ja neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni.

Samaaegne HIV- ja HCV-infektsioon

Palun tutvuge nende retroviirusevastaste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega, mida on plaanis kasutada samaaegselt HCV raviga, et teada nendele preparaatidele omast toksilisust ja selle ravi ning võimalust koostoitmete tekkeks Pegasys'ega, mida kasutatakse koos ribaviriiniga või ilma. Uuringus NR15961, kus patsiendid said samaaegselt stavudiini ja interferooniga ravi (koos ribaviriiniga või ilma), oli pankreatiidi ja/või laktatsidoosi esinemissagedus 3% (12/398).

Samaaegse HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad kõrge aktiivsusega retroviirusevastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy* – HAART), võib olla suurem oht laktatsidoosi tekkeks. Pegasys'e ja ribaviriini lisamisel HAART-ile on vajalik ettevaatus (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kaasuva infektsiooniga patsientidel, kellel esineb kaugelearenenud maksatsirroos ja kes saavad HAART-i, võib samuti olla suurenenud maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja surma risk, kui nad saavad kombineeritud ravi ribaviriini ja interferoonidega (sh Pegasys). Kaasuva infektsiooniga tsirroosihaigetel esinevad ravieelsed näitajad, mis võivad olla seotud maksafunktsiooni dekompensatsiooniga, on seerumi bilirubiinisalduse suurenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine või trombotsüütide arvu langus ning ravi didanosiiniga (ddI).

Ribaviriini samaaegne kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Kaasuva infektsiooniga patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes (sh astsiit, entsefalopaatia, verejooks veenilaienditest, maksa sünteetifunktsiooni

hääred; nt Childi-Pugh' skoor 7 või suurem). Childi-Pugh' skoori võivad mõjutada raviga seotud tegurid (st indirektne hüperbilirubineemia, albumiinisalduse langus) ning see ei pruugi olla tingimata seotud maksa dekompensatsiooniga. Maksa dekompensatsiooni tekkimisel tuleb ravi Pegasys'ega otsekohe lõpetada.

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel on CD4-rakkude arv alla 200 raku/μl, on saadud vähe andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta. Seetõttu peab CD4-rakkude väikese arvuga patsiente ravima ettevaatusega.

Hammaste ja periodondi kahjustused

Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hammaste ja periodondi kahjustusi, mis võivad viia hammaste kaotuseni. Lisaks võib pikaajalise Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi käigus tekkival suukuivusel olla hambaid ja suuõõne limaskestast kahjustav toime. Hambaid tuleb korralikult puhastada kaks korda päevas, samuti tuleb regulaarselt käia hambaarsti vastuvõtul. Lisaks võib mõnedel patsientidel tekkida oksendamine. Pärast oksendamist tuleb korralikult suud loputada.

Abiained

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on seostatud vastsündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Seda ei tohi manustada enneaegsetele imikutele või vastsündinutele. Ravim võib imikutel ja kuni 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone.

Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Ravim sisaldab polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

180 mikrogrammi Pegasys'e manustamisel tervetele meespatsientidele kord nädalas 4 nädala vältel ei ilmnenu toimet mefenütoiini, dapsooni, debrisoikiini ja tolbutamiidi farmakokineetikale, mis näitab, et Pegasys ei mõjuta tsütokroom P450 isoensüümide 3A4, 2C9, 2C19 ja 2D6 metaboolset aktiivsust *in vivo*.

Samas uuringus täheldati teofüllüüni AUC (tsütokroom P450 1A2 aktiivsuse marker) 25% suurenemist, mis näitab, et Pegasys on tsütokroom P450 1A2 inhibiitor. Teofüllüüni ja Pegasys'e koosmanustamisel tuleb kontrollida teofüllüüni kontsentratsiooni seerumis ja vajadusel selle annust korrigeerida. Koostoime teofüllüüni ja Pegasys'e vahel on tõenäoliselt maksimaalne pärast enam kui 4 nädalat kestnud ravi Pegasys'ega.

HCV monoinfektsiooniga patsiendid ja HBV monoinfektsiooniga patsiendid

Farmakokineetilises uuringus, kus 24 HCV-ga patsienti said samaaegset metadooni säilitusravi (keskmine annus 95 mg; vahemik 30...150 mg), seostati Pegasys'ega ravi annuses 180 mikrogrammi s.c. üks kord nädalas 4 nädala vältel keskmise metadoonisisalduse 10...15% suurenemisega algväärtusest. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata; sellele vaatamata tuleb patsiente jälgida metadooni toksilisuse tunnuste ja sümptomite suhtes. Eriti metadooni suures annuses saavate patsientide puhul tuleb arvesse võtta QT-intervalli pikenemise riski.

Ribaviriin, millel on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüültioinosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikjuhtudel, mil ribaviriini ja asatiopriini koosmanustamisest saadav kasu ületab võimalikud ohud, soovitatakse asatiopriini samaaegsel manustamisel hoolikalt jälgida verepilti, et avastada müelotoksilisuse ilmingud; sellisel juhul tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

III faasi kliiniliste uuringute farmakokineetika alauuringute tulemused ei näidanud farmakokineetilisi koostoimeid Pegasys'e ja lamivudiini vahel HBV-ga patsientidel või Pegasys'e ja ribaviriini vahel HCV-ga patsientidel.

Kliiniline uuring, mis hindas 600 mg ööpäevas telbivudiini kasutamist kombinatsioonis pegüleeritud alfa-2a-interferooniga subkutaanselt manustatud annuses 180 mikrogrammi üks kord nädalas HBV ravis näitas, et see kombinatsioon on seotud perifeerse neuropaatia suurenenud tekkeriskiga. Selle mehhanism on teadmata, seega võib kaasneda täiendav risk ka teiste interferoonide (pegüülitud või tavaliste) kasutamisel kombinatsioonis telbivudiiniga. Pealegi on telbivudiini ja alfainterferooni (pegüleeritud või tavalise) kombinatsiooni kasulikkus praegu kindlaks tegemata. Seetõttu on vastunäidustatud Pegasys'e kombineerimine telbivudiiniga (vt lõik 4.3).

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid

Koostoimeid teiste ravimitega ei täheldatud 47-l samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendil, kes osalesid 12-nädalases farmakokineetika alauuringus, mis hindas ribaviriini toimet mõnede nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite (lamivudiini ja zidovudiini või stavudiini) intratsellulaarsele fosforüülimisele. Ent suure varieeruvuse tõttu olid usaldusvahemikud küllalt laiad. Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite samaaegne manustamine ei mõjutanud ribaviriini plasmakontsentratsiooni.

Ribaviriini ja didanosiiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiiini manustamisel koos ribaviriiniga suureneb *in vitro* didanosiiini või tema aktiivse metaboliidi (dideoksüadenosiin 5'-trifosfaadi) ekspositsioon. Ribaviriini kasutamisel on teatatud surmaga lõppeva maksapuudulikkuse, samuti perifeerse neuropaatia, pankreatiidi ja sümptomaatilise hüperlakteemia/laktatsidoosi tekkest.

Ribaviriinist tingitud aneemia süvenemist on kirjeldatud juhul, kui zidovudiini kasutatakse osana HIV vastasest raviskeemist, kuigi selle täpne mehhanism vajab selgitamist. Ribaviriini kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav aneemia suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb zidovudiini asendamist kombineeritud retroviirusevastases raviskeemis, kui see on juba kasutusele võetud. See on eriti tähtis patsientide puhul, kellel on anamneesis teadaolev zidovudiinist põhjustatud aneemia.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfa-2a-peginterferooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed alfa-2a-interferooniga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Pegasys't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfa-2a-peginterferoon/metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna rinnapiimatoidul lastel võivad tekkida ravimiga seotud kõrvaltoimed, tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfa-2a-peginterferooni toime kohta naiste fertiilsusele. Alfa-2a-peginterferooni kasutamisel emastel ahvidel on täheldatud menstruaaltsükli pikenemist (vt lõik 5.3).

Kasutamine koos ribaviriiniga

Kõikidel ribaviriini saanud loomaliikidel on täheldatud märkimisväärset teratogeensust ja/või lootele surmavaid toimeid. Seetõttu on ravi ribaviriiniga rasedatele naistele vastunäidustatud. Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooni kasutavad naispatsiendid või seda kasutavate meespatsientide partnerid peavad pöörama äärmist tähelepanu rasestumisest hoidumisele. Fertiilses eas naispatsiendid peavad kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 4 kuud pärast ravi lõppu. Meespatsiendid või nende naispartnerid peavad kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 7 kuud pärast ravi lõppu. Palun tutvuge ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pegasys mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pearingluse, segasuse, unisuse või väsimuse tekkimisel tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia

Tõelise polütsüteemia ja essentsiaalse trombotsüteemiaga patsientide kliiniliste uuringute ja retrospektiivsete analüüside tulemused ei näidanud täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati kroonilise B-hepatiidiga või kroonilise C-hepatiidiga patsientidel ja mis on loetletud tabelis 9.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on gripilaadsed sümptomid, süstekoha reaktsioonid, perifeersed sensoorsed neuropaatiad, nägemishäired, I/II astme depressioon, leukopeenia, maksa ASAT-i aktiivsuse suurenemine, hüpertensioon, väsimus, lümfopeenia, aneemia ja lümfotsütopeenia, kõhulahtisus, iiveldus, peavalu, luustiku ja lihaste valu, nahatoksilisus, asteenia ja seedetrakti sümptomid.

Krooniline B-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid 48-nädalast ravi- ja 24-nädalast järelkontrolli perioodi, oli Pegasys'e ohutusprofiil kroonilise B-hepatiidi korral sarnane kroonilise C-hepatiidi korral täheldatuga. Peale palaviku oli enamiku kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus märgatavalt väiksem Pegasys't monoterapiiana saanud kroonilise B-hepatiidiga patsientidel kui kroonilise C-hepatiidiga patsientidel (vt tabel 9). Kõrvaltoimeid esines 88%-l Pegasys'ega ravi saanud patsientidest võrreldes 53%-ga võrdlusravimi lamivudiini rühmas, samal ajal kui tõsiseid kõrvaltoimeid esines neis uuringutes 6%-l Pegasys'ega ravi saanud ja 4%-l lamivudiiniga ravi saanud patsientidest. Kõrvaltoimete või laboratoorsete kõrvalekallete tõttu lõpetas Pegasys'ega ravi 5% patsientidest ja lamivudiiniga ravi alla 1% patsientidest. Ravi katkestamise sagedus maksatsirroosiga patsientidel oli sarnane teiste patsientidega kummaski ravirühmas.

Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Pegasys'e kasutamisel sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste on sarnased alfa-2a-interferooniga ravitud patsientide puhul teavitatud kõrvaltoimetega (vt tabel 9). Pegasys'e 180 mikrogrammi kasutamisel sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised või mõõdukad ning taandusid ilma annuse muutmise või ravi katkestamise vajaduseta.

Krooniline C-hepatiit eelnevale ravile mittereageerinud patsientidel

Eelnevale ravile mittereageerinud patsientidel oli Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooni ohutusprofiil üldiselt sarnane varem ravi mittesaanud patsientidel täheldatule. Kliinilises uuringus patsientidel, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile pegüleeritud alfa-2b-interferoon/ribaviriiniga, mida kasutati 48 või 72 nädala vältel, oli kõrvaltoimete või laboratoorsete kõrvalekallete tõttu Pegasys'ega ja ribaviriiniga ravi katkestamise sagedus vastavalt 6% ja 7% 48-nädalase ravi rühmades ning vastavalt 12% ja 13% 72-nädalase ravi rühmades. Sarnaselt oli maksatsirroosiga või maksatsirroosi eelstaadiumis patsientidel Pegasys'ega ja ribaviriiniga ravi katkestamise sagedus suurem 72-nädalase ravi ravirühmades (13% ja 15%) kui 48-nädalase ravi rühmades (6% ja 6%). Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kes katkestasid eelneva ravi pegüleeritud alfa-2b-interferoon/ribaviriiniga hematoloogilise toksilisuse tõttu.

Ühes teises kliinilises uuringus raviti 48 nädala vältel ravile mittereageerinud patsiente, kellel oli kaugelearenenud fibroos või tsirroos (Ishaki skoor 3...6) ja trombotsüütide algarv 50 000 rakku/mm³. Uuringu esimese 20 nädala jooksul täheldatud laboratoorsed hematoloogilised kõrvalekalded olid aneemia (26% patsientidest oli hemoglobiinisaldus < 10 g/dl), neutropeenia (30%-l oli neutrofiilide absoluutarv < 750 rakku/mm³) ja trombotsütopeenia (13%-l oli trombotsüütide arv < 50 000 rakku/mm³) (vt lõik 4.4).

Krooniline C-hepatiit ja samaaegne HIV-infektsioon

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel olid kliinilised kõrvaltoimed, mida kirjeldati Pegasys'e kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, sarnased nendega, mida täheldati ainult HCV-infektsiooniga patsientidel. Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saavatel samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel on muid kõrvaltoimeid kirjeldatud esinemissagedusega $\geq 1\%$ kuni $\leq 2\%$: hüperlaktatsideemia/laktatsidoos, gripp, kopsupõletik, meeleolu kõikumine, apaatia, kohin kõrvus, neelu-kõri valu, huulepõletik, omandatud lipodüstroofia ja kromatuuria. Pegasys'ega ravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude arvu langus oli pöörduv pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Pegasys'ega ravil ei olnud märkimisväärset ebasoodsat mõju HIV vireemia kontrollile ravi ajal või jälgimisperioodil. Piiratud ohutusandmed on saadud kaasuva infektsiooniga patsientidelt CD4+ rakkude arvuga < 200/μl.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 9 on toodud kokkuvõtte kõrvaltoimetest, mida on kirjeldatud Pegasys'e monoteraapia kasutamisel kroonilise B- ja C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel ning Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi korral kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on rühmitatud vastavalt esinemissagedusele järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 9. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt Pegasys’e monoterapia ajal või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, suuõõne kandidoos, <i>herpes simplex</i> , seen-, viirus- ja bakteriaalsed infektsioonid	Pneumoonia, nahainfektsioon	Endokardiit, väliskõrvapõletik		Sepsis
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Maksakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, aneemia, lümfadenopaatia		Pantsütopeenia	Aplastiline aneemia	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired			Sarkoidoos, türeoidiit	Anafülaksia, süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit	Idiopaatilise või trombotsütopeeniline purpur	Maksa- ja neerutransplantaadi äratõuke-reaktsioon, Vogt-Koyanagi-Harada sündroom
Endokriinsüsteemi häired		Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism,	Diabeet	Diabeetiline ketoatsidoos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus		Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired	Depressioon*, ärevus, unetus*	Agressiivsus, meeleolumuutused, emotsionaalsed häired, närvilisus, libiido langus	Suitsiidimõtted, hallutsinatsioonid	Suitsiid, psühhootiline häire		Maania, bipolaarsed häired, tapismõtted
Närvsüsteemi häired	Peavalu, pearinglus*, keskendumisraskused	Minestus, migreen, mäluhäired, nõrkus, hüpersteesia, hüpersteesia, paresteesia, treemor, maitsetundlikkuse muutused, hirmuunenäod, somnolentsus	Perifeerne neuropaatia	Kooma, krambid, näonärvi halvatus		Ajuisheemia
Silma kahjustused		Ähmane nägemine, silmavalu, silmapõletik, kseroftalmia	Reetina hemorraagia	Nägemisnärvi neuropaatia, papilliödeem, reetina veresoonte kahjustus, retinopaatia, silma sarvkesta haavand	Nägemise kaotus	Seroosne võrkkesta irdumus, nägemisnärvi põletik
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo, kõrvavalu	Kuulmislangus			

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Südame häired		Tahhükardia, perifeersed tursed, südamepekslemine		Müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiomiopaatia, stenokardia, arütmia, kodade virvendus, perikardiit, supraventrikulaarne tahhükardia,		
Vaskulaarsed häired		Naha õhetus	Hüpertensioon	Ajuverejooks, vaskuliit		Perifeerne isheemia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus, köha	Pingutusdüsnoe, ninaverejooks, nasofarüingiit, ninakõrvalkoobaste limaskestasturse, ninalimaskestasturse, nohu, kurguvalu	Vilisev hingamine	Interstitsiaalne pneumoniit (sh letaalse lõppega), kopsuemboolia		Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [§]
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus*, iiveldus*, kõhuvalu*	Oksendamine, düspepsia, düsfaagia, suuhaavandid, igemete veritsemine, glossiit, stomatiit, kõhupuhitus, suukuivus	Seedetrakti verejooks	Peptiline haavand, pankreatiit		Isheemiline koliit, keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired	Maksapuudulikkus, kolangiit, rasvmaks		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, dermatiit, sügelus, naha kuivus	Psoriaas, urtikaaria, ekseem, lööve, suurenenud histamine, nahakahjustus, valgustundlikkusreaktsioon, öine histamine			Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, angioödeem, multiformne erüteem	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu, liigesevalu	Seljavalu, artriit, lihaskrambid, luuvalu, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu, lihaskrambid		Müosiit		Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired				Neerupuudulikkus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, külmavärinad*, valu*, astenia, väsimus, süstekoha reaktsioon*, ärritatavus*	Valu rindkeres, gripilaadne haigus, halb enesetunne, letargia, kuumahood, janu				

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Esinemis-sagedus teadmata
Uuringud		Kaalulangus				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				Ravimi üleannustamine		

* Neid kõrvaltoimeid esines sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) Pegasys't monoterapiaga saanud kroonilise B-hepatiidi patsientidel

§ Interferooni preparaate klassifitseeritakse, vt „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon” allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Laboratoorsed väärtused

Pegasys'ega ravi seostati järgmiste kõrvalekalletega laboratoorsetes analüüsides: ALAT aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine, elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüpopofosfaemia), hüperglükeemia, hüpopoglükeemia ja triglütseriidide taseme tõus (vt lõik 4.4). Nii Pegasys'e monoterapiaga korral kui ka ribaviiriniga kombineeritud ravi kasutamisel tekkis kuni 2%-l patsientidest selline ALAT aktiivsuse suurenemine, mis viis annuse muutmise või ravi katkestamiseni.

Pegasys'ega ravi seostati hematoloogiliste väärtuste langusega (leukopeenia, neutropeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia ja hemoglobiinisaldus), mis üldjuhul taandusid annuse muutmisel; ravieelsed väärtused taastusid 4...8 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Möödukat (ANC: $0,749 \dots 0,5 \times 10^9/l$) ja raskekujulist (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) neutropeeniat täheldati vastavalt 24%-l (216/887) ja 5%-l (41/887) patsientidest, kes said 48 nädala vältel 180 mikrogrammi Pegasys't ja 1000/12000 milligrammi ribaviirini.

Interferoonivastased antikehad

1...5% Pegasys'ega ravi saanud patsientidest tekkisid neutraliseerivad interferoonivastased antikehad. Nagu ka teiste interferoonide puhul, täheldati neutraliseerivate antikehade suuremat esinemissagedust kroonilise B-hepatiidi korral. Samas ei olnud see kummagi haiguse korral korrelatsioonis ravivastuse puudumisega.

Kilpnäärme funktsioon

Pegasys'ega ravi seostati kilpnäärmefunktsiooni laboratoorsete näitajate kliiniliselt oluliste kõrvalekalletega, mis vajasid arstlikku sekkumist (vt lõik 4.4). Selliste muutuste esinemissagedus (4,9%) oli Pegasys't/ribaviirini (NV15801) saavatel patsientidel sarnane teisi interferoone saanud patsientidega.

Laboratoorsed väärtused samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel

Kuigi hematoloogilist toksilisust neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia kujul esines sagedamini samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel, taandus enamik juhtudest annuse muutmise ja kasvufaktorite kasutamise järgselt; vajadus ravi enneaegse lõpetamise järele tekkis harva. ANC vähenemist alla 500 rakku/mm^3 täheldati 13%-l ja 11%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga ja kombinatsioonravina. Trombotsüütide arvu vähenemist alla $50\,000 \text{ rakku/mm}^3$ täheldati 10%-l ja 8%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga ja kombinatsioonravina. Aneemiat (hemoglobiinisaldus $< 10 \text{ g/dl}$) kirjeldati 7%-l ja 14%-l patsientidest, kes said Pegasys't vastavalt monoterapiaga või kombinatsioonravina.

Lapsed

Krooniline B-hepatiit

48 nädala vältel Pegasys'ega ravi saanud 111 lapse (vanuses 3...17 aastat) osalusega kliinilises uuringus (YV25718) oli ohutusprofiil kooskõlas kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanutel ja kroonilise C-hepatiidiga lastel täheldatuga.

Uuringus YV25718 olid Pegasys'ega ravi saanud patsientidel pikkuse ja kehakaalu ealiste Z-skooride keskmised muutused võrreldes ravieelsega ravi 48. nädalal -0,07 ja -0,21 (vastavalt $n = 108$ ja $n = 106$) võrreldes -0,01 ja -0,08-ga ($n = 47$ igas) ravi mittesaanud patsientidel. Pegasys'ega ravi 48. nädalal leiti, et 6%-l patsientidest oli kasv kasvukõveral ja 13%-l patsientidest kehakaal kaalukõveral normaalsest üle 15 protsentiili madalam, samal ajal kui ravi mittesaanud rühmas olid vastavad väärtused 2% ja 9%. Ravijärgse kasvu taastumist täheldati enamikul patsientidest nii lühiajalise (81%-l kuni 2 aastat) kui ka pikaajalise järelkontrolli (82%-l kuni 5 aastat) uuringutes.

Krooniline C-hepatiit

Kliinilises uuringus, kus osales 114 last (vanuses 5...17 aastat), kes said raviks Pegasys't monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga (vt lõik 5.1), oli vaja annust muuta ligikaudu ühel kolmandikul patsientidest, kõige sagedamini neutropeenia ja aneemia tõttu. Üldiselt oli lastel täheldatud ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Laste uuringus olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed kuni 48 nädala jooksul Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud patsientidel gripitaoline haigus (91%), peavalu (64%), seedetrakti häire (56%) ja süstekoha reaktsioon (45%). Selles ravirühmas ($n = 55$) teatatud kõrvaltoimete täielik loetelu on toodud tabelis 10. Seitse patsienti, kes said 48 nädala jooksul kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga, katkestasid ravi ohutuskalutlustel (depressioon, kõrvalekalded psühhiaatrilisel hindamisel, mööduv pimedus, võrkkesta eksudaadid, hüperglükeemia, I tüüpi diabeet ja aneemia). Enamus uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid kerged või keskmise raskusega. Tõsistest kõrvaltoimetest teatati kahel Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi rühma patsientidest (hüperglükeemia ja koletsüstektoomia).

Lastel täheldati kasvupeetust (vt lõik 4.4). Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saanud lastel ilmnes kaalu- ja kasvuiibe aeglustumine pärast 48 ravinädalat ravieelse kaalu- ja kasvuiibega võrreldes. Ravi jooksul vähenes laste kaalu- ja kasvuiibe eakohaste normväärtustega võrreldes. Ravijärgse kaheaastase järelkontrolli lõppedes olid enamikel lastel kaalu- ja kasvukõveral taastunud ravieelsed väärtused (keskmine kehakaalu protsentiil oli ravieelselt 64% ja kaks aastat pärast ravi 60%; keskmine kasvuprotsentiil oli ravieelselt 54% ja kaks aastat pärast ravi 56%). Ravi lõppedes oli 43%-l lastest kehakaal kaalukõveral normaalsest 15 või enam protsentiili madalam ja 25%-l (13/53) lastest kasv kasvukõveral normaalsest 15 või enam protsentiili madalam. Kaks aastat pärast ravi püsis 16% (6/38) laste kehakaal ravieelse kaalukõveraga võrreldes 15 või enam protsentiili madalam ning 11% (4/38) laste kasv ravieelse kasvukõveraga võrreldes 15 või enam protsentiili madalam.

55% (21/38) esialgse uuringu lõpetanud uuritavatest liitus pikaajalise järelkontrolliga, mis kestis kuni 6 aastat pärast ravi. Uuring näitas, et 2 aastat pärast ravi täheldatud ravijärgne kasvu taastumine püsis 6 aastat pärast ravi. Üksikud uuritavad, kellel kasv oli 2 aastat pärast ravi ravieelse kasvukõveraga võrreldes üle 15 protsentiili madalam, olid 6 aastat pärast ravi saavutanud ravieelsega võrreldavad protsentiilid kasvukõveral või oli tuvastatud raviga mitteseotud põhjuslik tegur. Olemasolevaid andmeid ei ole piisavalt tegemaks järeldust, et Pegasys'ega ravist tingitud kasvupeetus on alati pöörduv.

Tabel 10. Uuringus NV17424 Pegasys't ja ribaviriini saanud HCV-infektsiooniga lastel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Infektsioosne mononukleosis, streptokokkfäringiit, gripp, viiruslik gastroenteriit, kandidaas, gastroenteriit, hambaabstsess, odraiva, kuseteede infektsioon, nasofäringiit
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia, I tüüpi diabeet
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Depressioon, ärevus, hallutsinatsioonid, käitumishäired, agressiivsus, raev, tähelepanudefitsiit / hüperaktiivsushäire
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, tähelepanuhäire, migreen
Silma kahjustused		Mööduv pimedus, võrkkesta eksudaadid, nägemishäired, silmaärritus, silmavalu, silma sügelus
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus, ninaverejooks
Seedetrakti häired	Seedetrakti häire	Ülakõhuvalu, stomatiit, iiveldus, aftoosne stomatiit, suuõõne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, sügelus, alopeetsia	Näo turse, ravimlööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Skeletilihaste valu	Seljavalu, jäsemevalu
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, uriinipidamatus, kuseteede häire
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tupeeritus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus, süstekoha reaktsioon, ärrituvus, väsimus	Palavik, veresoone punktsioonikoha verevalum, valu
Uuringud		Kõrvalekalded psühhiaatrilisel hindamisel
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid		Hamba ekstraktsioon, koletsüstektoomia
Sotsiaalsed tingimused		Õpiraskused

Laboratoorsed väärtused

Hemoglobiinisalduse, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu languse ning ALAT aktiivsuse suurenemise korral võib olla vaja annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Enamus kliinilise uuringu jooksul täheldatud laboratoorsetest kõrvalekalletest normaliseerusid varsti pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kirjeldatud on üleannustamise juhtusid, kus ravimit manustati kahel järjestikusel päeval (nädalase intervalli asemel) kuni iga päev ühe nädala vältel (st 1260 mikrogrammi nädalas). Ühelgi neist

patsientidest ei tekkinud ebatavalisi, tõsiseid ega ravi limiteerivaid kõrvaltoimeid. Kliinilistes uuringutes on neerurakulise kartsinoomi ja kroonilise müeloidse leukeemia korral manustatud vastavalt kuni 540 ja 630 mikrogrammi nädalas. Ravi limiteerivad mürgistusnähud olid iseloomulikud interferooniga ravile – väsimus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, neutropeenias ja trombotsütoopenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunstimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB11.

Toimemehhanism

PEG reagenti (bis-monometoksüpolüetüleenglükooli) konjugatsioonil alfa-2a-interferooniga moodustub pegüleeritud alfa-2a-interferoon (Pegasys). Pegasys'el on alfa-2a-interferoonile iseloomulik *in vitro* viirusevastane ja antiproliferatiivne toime.

Alfa-2a-interferoon on konjugeeritud bis-[monometoksüpolüetüleenglükooliga], asenduse suhe üks mool polümeeri ühe mooli valgu kohta. Keskmine molekulmass on ligikaudu 60 000, millest valguline osa moodustab ligikaudu 20 000.

Farmakodünaamilised toimed

180 mikrogrammi Pegasys't saavatel ja ravile reageerivatel C-hepatiidiga patsientidel on HCV RNA taseme langus kahefaasiline. Esimene faas hõlmab 24...36 tundi pärast esimese annuse manustamist ja teine faas järgmised 4...16 tundi patsientidel, kes saavutavad püsiva ravivastuse. Ribaviriinil ei ole olulist mõju viiruse esialgsele kineetikale esimese 4...6 nädala jooksul ribaviriini ja pegüleeritud alfa-2a- või alfainterferooni kombinatsioonravi saavatel patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia

Efektiivsuse tulemused on saadud peamiselt kahest prospektiivsest uurija algatatud avatud uuringust MPD-RC 112 ja MPD-RC 111.

Uuring MPD-RC 112

Müeloproliferatiivsete häirete uurimise konsortsiumi (*Myeloproliferative Disorders Research Consortium*, MPD-RC) läbi viidud randomiseeritud, uurija algatatud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus võrreldi hüdroksüürea ja PEG-IFN- α -2a kasutamist varem mitteravitud suure riskiga patsientidel, kellel oli kas essentsiaalne trombotsüteemia ($n = 81$) või tõeline polütsüteemia ($n = 87$) (NCT01259856/MPD-RC 112). Esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse määr vastavalt Euroopa Leukeemiaörgustiku (*European LeukaemiaNet*, ELN) kriteeriumidele 12-kuulise ravi järel. Täielik ravivastus määratleti kui trombotsüütide arv $< 400 \times 10^9/l$, hematokrit $< 45\%$ ilma flebotoomiata ainult tõelise polütsüteemiaga patsientidel, valgete vereliblede arv $< 10 \times 10^9/l$, splenomegalia lahenemine ja haigusega seotud sümptomite (mikroveresoonte häired, peavalu ja sügelus) lahenemine. PEG-IFN- α -2a-d manustati ise subkutaanselt annuses 45 mikrogrammi nädalas ja annust tiitriti 45 mikrogrammi kaupa kuus kuni 180 mikrogrammini nädalas. Hüdroksüüreaga ravi algannus oli 500 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringusse kaasati kokku 168 patsienti, kes randomiseeriti ravirühmadesse (86 patsienti hüdroksüürea rühma ja 82 patsienti PEG-IFN- α -2a rühma). Hüdroksüürea rühmas ja PEG-IFN- α -2a rühmas oli ravi alguses keskmine vanus vastavalt 63 ja 60 aastat ning essentsiaalne trombotsüteemia / tõeline polütsüteemia oli kestnud vastavalt 3,1 ja 2,6 kuud. Ravi kestuse mediaan hüdroksüürea ja PEG-IFN- α -2a rühmades oli vastavalt 81,0 nädalat ja 94,6 nädalat. 74% hüdroksüüreat saanud

patsientidest ja 87% PEG-IFN- α -2a-d saanud patsientidest raviti 12 kuud või kauem. Tabelis 11 on toodud ravivastused ravirühmade lõikes.

Tabel 11. Ravivastus ravirühmade lõikes pärast 12 kuud uuringus MPD-RC 112

	HU (n = 86), %	PEG (n = 82), %
Täielik ravivastus	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44)%
TP	13 (30%)	12 (28%)

Uuring MPD-RC 111

Selles ühe ravirühmaga avatud mitmekeskeselises II faasi uuringus, mille korraldajaks oli samuti MPD-RC, hinnati hematoloogilist ravivastust PEG-IFN- α -2a-le 50-l tõelise polütsüteemiaga patsiendil ja 65-l essentsiaalse trombotsüteemiaga patsiendil, kes olid hüdroksüureaga ravi suhtes resistentsed või ei talunud seda (NCT01259817/MPD-RC 111). Esmase tulemusnäitaja oli täieliku või osalise ravivastuse määr 12-kuulise ravi järel vastavalt ELN-i kriteeriumidele. PEG-IFN- α -2a-d manustati ise subkutaanselt annuses 45 mikrogrammi nädalas ja annust tiitriti 45 mikrogrammi kaupa kuus kuni maksimaalselt 180 mikrogrammini nädalas. Ravi mediaankestus oli essentsiaalse trombotsüteemiaga patsientidel 78,5 kuud ja tõelise polütsüteemiaga patsientidel 82 kuud.

Essentsiaalse trombotsüteemiaga patsientidest täheldati 12. kuul täielikku ja osalist ravivastust vastavalt 28 (43,1%) ja 17 (26,2%) patsiendil, mis andis üldise ravivastuse määraks 69,2% (95% CI, 56,6%...80,0%). Tõelise polütsüteemiaga patsientidest saavutasid 11 (22%) täieliku ravivastuse ja 19 (38%) osalise ravivastuse, üldise ravivastuse määr oli 60% (95% CI, 45,2%...73,6%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Pegasys'ega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta tõelise polütsüteemia ja essentsiaalse trombotsüteemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Krooniline B-hepatiit

Ravivastuse prognoositavus

Pegasys'e 9 kliinilise uuringu patsienditasandi andmete metaanalüüs (n = 1423) CHb HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel näitas, et HBsAg ja HBV DNA tase 12. ravinädalal prognoosivad teatud genotüüpide korral lõplikku ravitulemust 24. nädalal pärast ravi. Nende biomarkerite töökarakteristikud on toodud tabelis 12. Ei ole tuvastatud ühtegi piirväärtusega individuaalset biomarkerit, mis optimeeriks kõiki töökarakteristikuid (negatiivne prognostiline väärtus [NPV], sensitiivsus, spetsiifilisus) ja praktilisi karakteristikuid (lihtsus, mugavus). Ravi varajast katkestamist tuleb hinnata kindla kliinilise situatsiooni kontekstis.

HBeAg-positiivsetel HBV B- või C-genotüübi infektsiooniga patsientidel on HBsAg > 20 000 RÜ/ml või HBV DNA > 8 log₁₀ RÜ/ml 12. nädalal pärast ravi alustamist seotud suure tõenäosusega, et 24. nädalaks pärast ravi ei saavutata HBeAg serokonversiooni ja HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml (NPV > 90%). HBV A- ja D-genotüübi korral oli alarühma suurus analüüsimiseks ebapiisav.

HBeAg-negatiivsetel HBV D-genotüübi infektsiooniga patsientidel on HBsAg > 20 000 RÜ/ml või HBV DNA > 6,5 log₁₀ RÜ/ml 12. nädalal pärast ravi alustamist seotud suure tõenäosusega, et 24. nädalaks pärast ravi ei saavutata HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml ja ALAT väärtuste normaliseerumist. HBV A-genotüübi korral oli alarühma suurus analüüsimiseks ebapiisav. HBeAg-negatiivsetel HBV B- või C-genotüübi infektsiooniga patsientidel ei ole tuvastatud ühtegi vastavat biomarkerit.

Arvesse võib võtta teisi kirjanduses avaldatud raviaegseid biomarkereid, mis prognoosivad Pegasys'ega ravi lõpptulemust.

Tabel 12. Individuaalsete biomarkerite karakteristika 12. ravinädalal CHB HbeAg-positiivsetel ja HbeAg-negatiivsetel patsientidel vastavalt genotüübile

Genotüüp	Piirväärtus (RÜ/ml)	NPV	Sensitiivsus	Spetsiifilisus
HbeAg-positiivne^(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-negatiivne^(a)				
D	HbsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = negatiivne prognostiline väärtus; Tundlikkus = ravile allunud patsientide %, kes ei vastanud ravi lõpetamise kriteeriumile; Spetsiifilisus = ravile mitte allunud patsientide %, kes vastasid ravi lõpetamise kriteeriumile
HbeAg-positiivsetel patsientidel defineeriti ravivastust kui HbeAg serokonversiooni (HbeAg kadumine ja anti-Hbe leid) + HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml 6 kuud pärast ravi ning HbeAg-negatiivsetel patsientidel defineeriti ravivastust kui HBV DNA taset < 2000 RÜ/ml + ALAT väärtuste normaliseerumist 6 kuud pärast ravi.

Kõikidesse kliinilistesse uuringutesse kaasati kroonilise B-hepatiidiga patsiendid, kellel esines HBV DNA järgi mõõdetud aktiivne viiruse replikatsioon, suurenenud ALAT aktiivsus ja kroonilisele hepatiidile vastav maksabiopsia leid. Uuringusse WV16240 kaasati patsiendid, kes olid HBeAg-positiivsed, samal ajal kui uuringusse WV16241 kaasati patsiendid, kes olid HBeAg-negatiivsed ja anti-Hbe-positiivsed. Mõlemas uuringus oli ravi kestus 48 nädalat ja ravivaba järelkontrolli kestus 24 nädalat. Mõlemas uuringus võrreldi Pegasys'e + platseebo kasutamist Pegasys'e + lamivudiini ja ainult lamivudiini kasutamisega. Samaaegse HBV- ja HIV-infektsiooniga patsiente neis kliinilistes uuringutes ei osalenud.

Tabelis 13 on toodud kahe uuringu järelkontrolli perioodi lõpus täheldatud ravivastuse sagedused. Uuringus WV16240 olid esmased efektiivsuse tulemusnäitajad HBeAg serokonversioon ja HBV-DNA tase alla 10⁵ koopiat/ml. Uuringus WV16241 olid esmased efektiivsuse tulemusnäitajad ALAT aktiivsuse normaliseerumine ja HBV-DNA tase alla 2 x 10⁴ koopiat/ml. HBV DNA taset mõõdeti COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testi abil (määratavuse piir 200 koopiat/ml).

Kokku 21%-l patsientidest (283/1351) oli kaugelearenenud fibroos või tsirroos, 6%-l (85/1351) oli tsirroos. Ravile reageerimise osas ei olnud erinevust nende patsientide ja ilma kaugelearenenud fibroosi või tsirroosita patsientide vahel.

Tabel 13. Seroloogiline, viroloogiline ja biokeemiline ravivastus kroonilise B-hepatiidi korral

Ravivastuse näitaja	HBeAg-positiivsed Uuring WV16240			HbeAg-negatiivsed / anti-Hbe-positiivsed Uuring WV16241		
	Pegasys 180 µg ja platseebo (N = 271)	Pegasys 180 µg ja lamivudiin 100 mg (N = 271)	Lamivudiin 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg ja platseebo (N = 177)	Pegasys 180 µg ja lamivudiin 100 mg (N = 179)	Lamivudiin 100 mg (N = 181)
HbeAg sero- konversioon	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA vastus *	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
ALAT aktiivsuse normali- seerumine	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
HbsAg sero- konversioon	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* HbeAg-positiivsed patsiendid: HBV DNA < 10⁵ koopiat/ml

HbeAg-negatiivsed / anti-Hbe-positiivsed patsiendid: HBV DNA < 2 x 10⁴ koopiat/ml

p-väärtus (vs. Lamivudiin) ≤ 0,01 (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test)

Histoloogiline ravivastus oli sarnane mõlema uuringu kolmes ravirühmas; samas oli patsientidel, kellel esines 24 nädalat pärast ravi lõppu püsiv ravivastus, oluliselt suurem tõenäosus ka histoloogilise paranemise ilmnemiseks.

Kõik III faasi uuringud lõpetanud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise järelkontrolli uuringuga (WV16866). 48%-l (73/153) uuringus WV16240 osalenud patsientidest, kes said Pegasys't monoterapiana ja liitusid pikaajalise järelkontrolli uuringuga, püsis HbeAg serokonversioon 12 kuud pärast ravi lõppu. Uuringus WV16241 Pegasys't monoterapiana saanud patsientidel oli HBV DNA reageerimise ja ALAT aktiivsuse normaliseerumise sagedus 12 kuud pärast ravi lõppu vastavalt 42% (41/97) ja 59% (58/99).

Krooniline C-hepatiit

Ravivastuse prognoositavus

Vt lõik 4.2, tabel 2.

Ravitoime sõltuvus annusest monoterapiaga korral

90 mikrogrammi ja 180 mikrogrammi annuse otsesel võrdlemisel oli viimane annus tõhusam püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamisel tsirroosiga patsientidel, samas saavutati tsirroosita patsientidel tehtud uuringus 135 mikrogrammi ja 180 mikrogrammi annuse võrdlemisel väga sarnased tulemused.

Kinnitavad kliinilised uuringud varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel

Kõikidesse kliinilistesse uuringutesse kaasati varem interferooniga ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga patsiendid, kelle haigus oli kinnitatud määratava HCV RNA tasemega seerumis, ALAT aktiivsuse suurenemisega seerumis (välja arvatud uuring NR16071) ja maksabiopsial saadud kroonilise hepatiidi leiuga. Uuringusse NV15495 kaasati ainult histoloogiliselt kinnitatud maksatsirroosi diagnoosiga patsiendid (ligikaudu 80%) või tsirroosiks ülemineva hepatiidi staadiumis patsiendid (ligikaudu 20%). Uuringus NR15961 osalesid ainult samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid (vt tabel 22). Neil patsientidel oli stabiilne HIV-infektsioon ja keskmine CD4 T-rakkude arv umbes 500 rakku/µl.

Ainult HCV-infektsiooniga patsientide ja samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientide raviskeeme, ravi kestust ja uuringute tulemusi vt tabelitest 14, 15, 16 ja 22. Viroloogilist ravivastust defineeritakse kui HCV RNA mittemääratavat taset COBAS AMPLICOR™ HCV testi 2.0 versiooni

abil (määratavuse piir 100 koopiat/ml, mis vastab 50 rahvusvahelisele ühikule/ml) ja püsivat vastust ühe negatiivse analüüsitulemusena ligikaudu 6 kuud pärast ravi lõpetamist.

Tabel 14. Viroloogiline ravivastus kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Pegasys'e monoterapia				Pegasys'e kombineeritud ravi		
	Tsirroosita ja tsirroosiga		Tsirroosiga		Tsirroosita ja tsirroosiga		
	Uuring NV15496+NV15497+NV15801		Uuring NV15495		Uuring NV15942	Uuring NV15801	
	Pegasys 180 µg (N = 701) 48 nädalat	Alfa-2a- interferoon 6MIU/3 MI U ja 3 MIU (N = 478) 48 nädalat	Pegasys 180 µg (N = 87) 48 nädalat	Alfa-2a- interferoon 3 MIU (N = 88) 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 436) 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 453) 48 nädalat	Alfa-2b- interferoon 3 MIU ja ribaviriin 1000/1200 mg (N = 444) 48 nädalat
Vastus ravi lõppedes	55...69%	22...28%	44%	14%	68%	69%	52%
Üldine püsiv ravivastus	28...39%	11...19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* Erinevuse 95% usaldusintervall: 11%...33% p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,001

** Erinevuse 95% usaldusintervall: 3%...16% p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,003

Viroloogilised vastused Pegasys'e/ribaviriini kombineeritud ravi saanud HCV-infektsiooniga patsientidel viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi ning viirusgenotüübi, ravieelse vireemia taseme ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse järgi on toodud vastavalt tabelis 15 ja tabelis 16. Genotüübi, ravieelse vireemia taseme ja 4. nädalaks saavutatud viroloogilise ravivastuse järgi soovitatavate raviskeemide aluseks on uuringu NV15942 tulemused (vt tabelid 1, 15 ja 16). Raviskeemide erinevused ei olenenud üldiselt maksatsirroosi olemasolust/puudumisest, mistõttu ei sõltu ravisoovitused 1., 2. või 3. genotüübi korral sellest ravieelsest näitajast.

Tabel 15. Püsiv viroloogiline ravivastus viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi pärast kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Uuring NV15942				Uuring NV15801	
	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg 24 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat	Alfa-2b- interferoon 3 MIU ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat
Genotüüp 1 Madal vireemia tase Kõrge vireemia tase	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)	36% (103/285) 44% (41/94) 33% (62/189)
Genotüüp 2/3 Madal vireemia tase Kõrge vireemia tase	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)
Genotüüp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 48 nädalat vs. Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg, 48 nädalat: šansside suhe (95% usaldusvahemik) = 1,52 (1,07...2,17) P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,020

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 48 nädalat vs. Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg, 24 nädalat: šansside suhe (95% usaldusvahemik) = 2,12 (1,30...3,46) P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal) = 0,002.

Ravi kestuse 24 nädalani lühendamise võimalust 1. ja 4. genotüübiga patsientidel uuriti püsiva kiire viroloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati 4. nädalaks kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel uuringutes NV15942 ja ML17131 (vt tabel 16).

Tabel 16. Püsiv viroloogiline ravivastus 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse järgi genotüüpide 1 ja 4 korral pärast kombineeritud ravi Pegasys'e ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring ML17131
	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 24 nädalat
Genotüüp 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Madal vireemia tase	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Kõrge vireemia tase	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotüüp 1 mitte-RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Madal vireemia tase	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Kõrge vireemia tase	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotüüp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotüüp 4 mitte-RVR	(3/6)	(4/6)	-

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal ja HCV RNA mittemääratav 24. nädalal

Kuigi vastavaid andmeid on vähe, on need näidanud, et ravi kestuse lühendamisega 24 nädalani võib kaasneda suurem haiguse retsidiveerumise risk (vt tabel 17).

Tabel 17. Viroloogilise ravivastuse kadumine ravi lõpus kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring NV15801
	Pegasys 180 µg ja ribaviiriin 1000/1200 mg 24 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviiriin 1000/1200 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviiriin 1000/1200 mg 48 nädalat
Genotüüp 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Madal vireemia tase	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Kõrge vireemia tase	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotüüp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Ravi kestuse 16 nädalani lühendamise võimalust genotüübiga 2 või 3 patsientidel uuriti püsiva viroloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati kiire viroloogilise ravivastusega patsientidel 4. nädalal uuringus NV17317 (vt tabel 18).

Viiruse genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsientidel läbi viidud uuringus NV17317 said kõik patsiendid Pegasys't annuses 180 µg s.c. kord nädalas ja ribaviiriini annuses 800 mg ning nad randomiseeriti saama ravi 16 või 24 nädala jooksul. Üldiselt oli 16 nädalat kestnud ravi tulemuseks madalam püsiv viroloogiline ravivastus (65%) kui 24 nädalat kestnud ravi korral (76%) ($p < 0,0001$).

4. nädalaks HCV RNA negatiivsete ja ravieelselt madala vireemia tasemega (LVL) patsientide retrospektiivses alarühma analüüsis uuriti ka 16-nädalase ja 24-nädalase raviga saavutatud püsivat viroloogilist ravivastust (vt tabel 18).

Tabel 18. Püsiv viroloogiline ravivastus üldiselt ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastuse põhjal genotüübi 2 või 3 korral pärast Pegasys'e ja ribaviiriini kombinatsioonravi kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

	Uuring NV17317			
	Pegasys 180 µg ja Ribaviiriin 800 mg 16 nädalat	Pegasys 180 µg ja Ribaviiriin 800 mg 24 nädalat	Ravi erinevus [95% usaldusvahemik]	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$P < 0,0001$
Genotüüp 2 või 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$P = 0,0006$
Madal vireemia tase	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$P = 0,11$
Kõrge vireemia tase	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$P = 0,002$

Madal vireemia tase = $\leq 800\,000$ IU/ml; kõrge vireemia tase = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal

Praegu ei ole selge, kas ribaviiriini suurem annus (nt 1000/1200 mg ööpäevas kehakaalu järgi) annab püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) kõrgemaid tasemeid kui annus 800 mg ööpäevas, kui ravi kestust lühendatakse 16 nädalani.

Andmed näitavad, et ravi kestuse lühendamine 16 nädalani on seotud suurema riskiga retsidiivi tekkeks (vt tabel 19).

Tabel 19. Viroloogilise ravivastuse kadumine pärast ravi lõppu kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud genotüübiga 2 või 3 patsientidel

	Uuring NV17317			
	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 800 mg 16 nädalat	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 800 mg 24 nädalat	Ravi erinevus [95% usaldusvahemik]	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Madal vireemia tase	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P = 0,04
Kõrge vireemia tase	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P = 0,0002

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

RVR = kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal

Pegasys osutus alfa-2a-interferooniga võrreldes efektiivsemaks ka histoloogilise ravivastuse osas, mh tsirroosiga ja/või samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel.

Krooniline C-hepatiit eelnevale ravile mittereageerinud täiskasvanud patsientidel

Uuringus MV17150 randomiseeriti patsiendid, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile pegüleeritud alfa-2b-interferooni pluss ribaviriiniga, saama nelja erinevat ravi:

- Pegasys 360 µg nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 µg manustamine nädalas veel 60 nädala jooksul
- Pegasys 360 µg nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 µg manustamine nädalas veel 36 nädala jooksul
- Pegasys 180 µg nädalas 72 nädala vältel
- Pegasys 180 µg nädalas 48 nädala vältel

Kõik patsiendid said ribaviriini (1000 või 1200 mg ööpäevas) kombinatsioonis Pegasys'ega. Kõikides ravirühmades leidis aset 24-nädalane ravivaba järelkontroll.

Mitmese regressiooni ja ühendatud rühmade analüüsid, mis hindasid ravi kestuse ja induktioonannuse kasutamise mõju, näitasid selgelt, et ravi kestus 72 nädalat on esmane tegur püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamiseks. Püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) erinevused ravi kestuse, demograafiliste andmete ja eelneva ravi toimet saavutatud parimate ravivastuste alusel on toodud tabelis 20.

Tabel 20. 12. nädala viroloogiline ravivastus (VR) ja püsiv viroloogiline ravivastus (SVR) patsientidel, kes saavutasid Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooniravi järgselt 12. nädalaks viroloogilise ravivastuse, kuid ei olnud reageerinud eelnevale ravile alfa-2b-peginterferooni pluss ribaviriiniga

Uuring MV17150			
	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 72 või 48 nädalat (N = 942) 12. näd VR-iga patsiendid^a (N = 876)	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 72 nädalat (N = 473) SVR patsientidel, kes saavutasid 12. näd VR-i^b (N = 100)	Pegasys 360/180 või 180 µg ja ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat (N = 469) SVR patsientidel, kes saavutasid 12. näd VR-i^b (N = 57)
Üldine			
Madal vireemia tase	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Kõrge vireemia tase	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotüüp 1/4			
Madal vireemia tase	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Kõrge vireemia tase	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotüüp 2/3			
Madal vireemia tase	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Kõrge vireemia tase	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Tsirroosi staatus			
Tsirroos	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Tsirroosi puudumine	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Parim ravivastus eelneva ravi jooksul			
HCV RNA langus $\geq 2 \log_{10}$	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
HCV RNA langus $< 2 \log_{10}$	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Parima eelneva ravivastuse puudumine	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Kõrge vireemia tase = $> 800\,000$ IU/ml, madal vireemia tase = $\leq 800\,000$ IU/ml.

^a Patsiendid, kes saavutasid 12. nädalaks viiruse supressiooni (mittemääratav HCV RNA < 50 IU/ml), loeti 12. nädala viroloogilise ravivastuse saavutanuteks. Patsiendid, kellel puudusid 12. nädala HCV RNA tulemused, on analüüsist välja arvatud.

^b Patsiendid, kes saavutasid 12. nädalaks viiruse supressiooni, kuid kellel puudusid järelkontrolli lõpus HCV RNA tulemused, loeti ravile mittereageerinuteks.

HALT-C uuringus said kroonilise C-hepatiidi ja kaugelearenenud fibroosi või tsirroosiga patsiendid, kes ei olnud reageerinud eelnevale ravile alfainterferooniga või pegüleeritud alfainterferooni monoterapiale või kombineeritud ravile ribaviriiniga, ravi Pegasys'ega annuses 180 µg nädalas ja ribaviriini 1000/1200 mg ööpäevas. Patsiendid, kes saavutasid pärast 20 nädalat kestnud ravi mittemääratava HCV RNA taseme, jätkasid Pegasys'e pluss ribaviriini kombinatsioonravi kokku 48 nädala vältel ning neid jälgiti 24 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Püsiva viroloogilise ravivastuse tõenäosus varieerus sõltuvalt eelnevast raviskeemist; vt tabel 21.

Tabel 21. Püsiv viroloogiline ravivastus HALT-C uuringus eelneva raviskeemi järgi ravile mittereageerinud patsientidel

Eelnev ravi	Pegasys 180 µg ja Ribaviriin 1000/1200 mg 48 nädalat
Interferoon	27% (70/255)
Pegüleeritud interferoon	34% (13/38)
Interferoon pluss ribaviriin	13% (90/692)
Pegüleeritud interferoon pluss ribaviriin	11% (7/61)

Samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsiendid

Viroloogilised ravivastused Pegasys't monoterapiiana ning Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi saanud samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi on toodud tabelis 22.

Tabel 22. Püsiv viroloogiline ravivastus viirusgenotüübi ja ravieelse vireemia taseme järgi pärast kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga samaaegse HIV- ja HCV-infektsiooniga patsientidel

Uuring NR15961			
	Alfa-2a-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja platseebo 48 nädalat	Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat
Kõik patsiendid	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotüüp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Madal vireemia tase	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Kõrge vireemia tase	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotüüp 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Madal vireemia tase	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Kõrge vireemia tase	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Madal vireemia tase = ≤ 800 000 IU/ml; kõrge vireemia tase = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs. Alfa-2a-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 800 mg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 5,40 (3,42...8,54), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 2,89 (1,93...4,32), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0001

* Alfa-2a-interferoon 3 MIU ja ribaviriin 800 mg vs. Pegasys 180 µg: riskisuhe (95% usaldusvahemik) = 0,53 (0,33...0,85), P-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test) = < 0,0084

Järgnevas uuringus (NV18209), kus osalesid HCV 1. genotüübi ja samaaegse HIV-infektsiooniga patsiendid, võrreldi 180 µg/nädalas Pegasys'e kasutamist koos 800 mg või 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) ribaviriiniga ööpäevas 48 nädala jooksul. Uuringul ei olnud võimsust efektiivsuse hindamiseks. Mõlemas ribaviriini rühmas oli ohutusprofiil kooskõlas Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi teadaoleva ohutusprofiiliga ning ei näidanud olulisi erinevusi; erandiks oli aneemia esinemissageduse vähenemine ribaviriini suure annuse rühmas.

Normaalse ALAT aktiivsusega HCV-ga patsiendid

Uuringus NR16071 randomiseeriti normaalsete ALAT väärtustega HCV-ga patsiendid saama Pegasys't annuses 180 mikrogrammi nädalas ja ribaviriini 800 milligrammi ööpäevas 24 või 48 nädala jooksul, millele järgnes 24-nädalane ravivaba jälgimisperiood või ravita 72-nädalane periood. Selle uuringu ravirühmades kirjeldatud püsivad viroloogilised ravivastused olid sarnased uuringu NV15942 vastavate ravirühmadega.

Krooniline B-hepatiit

Uuring YV25718 viidi läbi eelnevalt ravimata lastel vanuses 3...17 aastat (51% alla 12-aastased), kellel oli HBeAg-positiivne krooniline B-hepatiit ja ALAT > ULN, kuid < 10 x ULN kahes ≥ 14 -päevase vahega võetud vereproovis 6 kuu jooksul enne uuringuravimi esimese annuse manustamist. Maksatsirroosiga patsiente antud uuringusse ei kaasatud. Kokku 151 ilma kaugelearenenud fibroosita patsienti randomiseeriti vahekorras 2 : 1 Pegasys'e rühma (rühm A, n = 101) või ilma ravita kontrollrühma (rühm B, n = 50). Kaugelearenenud fibroosiga patsientidele määrati ravi Pegasys'ega (rühm C, n = 10). A- ja C-rühma patsiendid (n = 111) said ravi Pegasys'ega üks kord nädalas 48 nädala jooksul vastavalt BSA kategooriatele, samal ajal kui B-rühma patsiente jälgiti 48 nädala jooksul (põhiline jälgimisperiood). Pärast põhilise jälgimisperioodi 48. nädalat oli B-rühma patsientidel võimalus üle minna Pegasys'ega ravile. Kõiki patsiente jälgiti 24 nädalat pärast ravi (rühmad A ja C) või pärast põhilist jälgimisperioodi (rühm B). Pärast 24. nädala järelkontrolli visiiti alustasid A-, B- ja C-rühma patsiendid pikaajalist jälgimisperioodi (mis kestab 5 aastat pärast ravi lõppu). Tabelis 23 on toodud ravivastuse määrad rühmades A ja B 24-nädalase järelkontrolli lõppedes. Rühmas C täheldatud Pegasys'ega ravi efektiivsus oli kooskõlas rühmas A täheldatuga. Laste puhul ei ole HBV genotüüpide efektiivsus kindlaks tehtud, välja arvatud genotüüpide A...D korral.

Tabel 23. Seroloogiline, viroloogiline ja biokeemiline ravivastus kroonilise B-hepatiidiga lastel

	Rühm A (Pegasys'ega ravi) (N = 101)	Rühm B** Ilma ravita (N = 50)	Šansisuhe (95% CI)	p-väärtus
HBeAg serokonversioon	25,7%	6,0%	5,4 (1,5...19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 RÜ/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9...108,3)	< 0,0001 ²
HBV DNA < 2000 RÜ/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0...822,2)	< 0,0001 ²
ALAT aktiivsuse normaliseerumine	51,5%	12,0%	7,8 (2,9...24,1)	< 0,0001 ²
HbsAg serokonversioon	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
HbsAg kadumine	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Sarnane tulemusnäitajale HBV DNA < 10⁵ koopiat/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (RÜ/ml) = HBV-DNA (koopiat/ml) / 5,26)

** Patsiendid, kes läksid pärast põhilist jälgimisperioodi ja enne 24. nädala järelkontrolli üle Pegasys'ega ravile, loeti ravivastuse mittesaavutanuteks.

¹ Cochran-Mantel-Haenszeli test, stratifitseeritud genotüübi (A vs. Mitte-A) ja ravieelse ALAT aktiivsuse järgi (< 5 x ULN ja ≥ 5 x ULN)

² Fisheri täpsustest

HBeAg serokonversiooni vastuse määr oli väiksem HBV D-genotüübiga patsientidel, samuti patsientidel, kellel ravieelselt puudus või esines minimaalne ALAT aktiivsuse suurenemine (vt tabel 24).

Tabel 24. HBeAg serokonversiooni määrad (%) HBV genotüübi ja ravieelse ALAT aktiivsuse järgi

	Rühm A (Pegasys'ega ravi) (N = 101)	Rühm B** Ilma ravita (N = 50)	Šansisuhe (95% CI)
HBV genotüüp A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
muu	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT < 1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>= 1 x ULN...< 1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>= 1,5 x ULN...< 2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>= 2 x ULN...< 5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
>= 5 x ULN...< 10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
>= 10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* D-genotüübiga patsientide alarühmas oli suurem ravieelse ALAT väärtuste < 1,5 x ULN osakaal (13/31) kui teiste genotüüpide alarühmades (16/70).

** Patsiendid, kes läksid pärast põhilist jälgimisperioodi ja enne 24. nädala järelkontrolli üle Pegasys'ega ravile, loeti ravivastuse mittesaavutanuteks.

Piiratud andmetel põhinev esmane analüüs näitas, et lastel, kelle HBV-DNA näit oli 12. ravinädalaks rohkem vähenenud, oli suurem tõenäosus saavutada jälgimisperioodi 24. nädalaks HBeAg serokonversiooni (tabel 25).

Tabel 25. HBeAg serokonversiooni määr (%) HBV-DNA-ga lastel vähenes Pegasys'ega ravi algväärtuselt 12. nädalani

	HBeAg serokonversiooni määr	HBV-DNA-ga (RÜ/ml) vähenes algväärtus kuni 12. nädalani		
		< 1 log ₁₀ langus	1...< 2 log ₁₀ langus	≥ 2 log ₁₀ langus
Kõik genotüübid (N = 101)				
Reageerijad	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotüüp-A (N = 9)				
Reageerijad	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotüüp-B (N = 21)				
Reageerijad	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotüüp-C (N = 34)				
Reageerijad	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotüüp-D (N = 31)				
Reageerijad	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Krooniline C-hepatiit

Uurija poolt sponsoreeritud uuringus CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) said 65 kroonilise HCV-infektsiooniga last ja noorukit (vanuses 6...18 aastat) raviks Pegasys't 100 µg/m² s.c. üks kord nädalas ja ribaviiriini 15 mg/kg/päevas 24 nädala vältel (genotüüpide 2 ja 3 korral) või 48 nädala vältel (kõikide teiste genotüüpide korral). Esialgsed ja piiratud ohutusandmed ei näidanud selgeid kõrvalreaktsioone teadaolevast ohutusprofiilist, mida on täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel, kuid tähtis on see, et võimalikku mõju kasvule ei ole kirjeldatud. Efektiivsuse tulemused olid sarnased täiskasvanutel kirjeldatuga.

Uuringus NV17424 (PEDS-C) manustati varem ravi mittesaanud 5...17 aasta vanuses (55% alla 12-aastased) lastele, kellel oli kompenseeritud krooniline C-hepatiit ja määratav HCV RNA tase, Pegasys't annuses 180 µg x kehapindala (BSA) /1,73 m² üks kord nädalas 48 nädala jooksul koos ribaviriiniga annuses 15 mg/kg ööpäevas või ilma. Kõiki patsiente jälgiti 24 ravijärgse nädala jooksul. Esialgset kombinatsioonravi Pegasys'e ja ribaviriiniga said kokku 55 patsienti, kellest 51% olid naissoost, 82% valge rassi esindajad ja 82% nakatunud HCV genotüübiga 1. Uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte nende patsientide kohta on toodud tabelis 26.

Tabel 26. Püsiv viroloogiline ravivastus uuringus NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA /1,73 m² + ribaviriin 15 mg/kg (N = 55)*
Kõik HCV genotüübid**	29 (53%)
HCV genotüüp 1	21/45 (47%)
HCV genotüübid 2 ja 3	8/10 (80%)

*Tulemused näitavad mittemääratavat HCV RNA taset, mida defineeritakse kui HCV RNA taset alla 50 RÜ/ml 24 nädalat pärast ravi, määratuna testi AMPLICOR HCV test v2 abil.

**Hoolimata genotüübist oli kavandatud ravi kestus 48 nädalat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Pegasys 180 mikrogrammi ühekordset nahaalusi manustamist tervetele katseisikutele oli alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis määratav 3...6 tunni pärast. Umbes 80% maksimaalsest kontsentratsioonist seerumis saabub 24 tunni jooksul. Pegasys'e imendumine on pidev, maksimaalne kontsentratsioon saabub 72...96 tundi pärast ravimi manustamist. Pegasys'e absoluutne biosaadavus on 84%, mis on sarnane alfa-2a-interferooni puhul täheldatuga.

Jaotumine

Alfa-2a-peginterferooni leidub valdavalt vereringes ja ekstratsellulaarses vedelikus, mida näitab jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni faasis (V_d) – 6...14 l inimestel pärast ravimi veenisest manustamist. Massi tasakaalu, kudedesse jaotumise ja kogu keha autoradioluminograafia uuringud rottidel näitasid, et alfa-2a-peginterferoon jaotub ka maksa, neerudesse ja luuüdise, lisaks selle kõrgele kontsentratsioonile veres.

Biotransformatsioon

Pegasys'e metabolismi ei ole täielikult kirjeldatud, kuid rottidel tehtud uuringud näitavad, et neerud on radioloogiliselt märgistatud materjali põhiliseks eritusorganiks.

Eritumine

Inimestel on alfa-2a-peginterferooni süsteemne kliirens umbes 100 korda aeglasem kui natiivsel alfa-2a-interferoonil. Pärast veenisest manustamist on tervetel isikutel alfa-2a-peginterferooni lõplik poolväärtusaeg umbes 60...80 tundi võrreldes 3...4 tunniga tavalise interferooni puhul. Pärast nahaalusi manustamist on patsientidel lõplik poolväärtusaeg pikem, keskmine väärtus 160 tundi (84...353 tundi). Lõplik poolväärtusaeg ei pruugi peegeldada ainult ühendi eritumisaasi, vaid ka püsivat imendumist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pegasys'e kontsentratsiooni annusega proportsionaalset suurenemist on täheldatud tervetel katseisikutel ning kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel pärast ravimi üks kord nädalas manustamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel suureneb alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis 2...3 korda pärast selle üks kord nädalas manustamist 6...8 nädala vältel võrreldes ravimi ühekordse manustamisega. Pärast 8 nädalat kestnud ravi edasist kuhjumist ei esine. Maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe pärast 48 nädalat kestnud ravi on umbes 1,5...2. Alfa-2a-peginterferooni kontsentratsioon seerumis püsib kogu nädala vältel (168 tundi).

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilises uuringus hinnati 50 kroonilise C-hepatiidiga patsienti, kellel oli kas mõõdukas (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) neerukahjustus või pidevat hemodialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said Pegasys't 180 µg üks kord nädalas, oli alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon plasmas sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustusega patsientidel, kes said Pegasys't 180 µg üks kord nädalas, oli alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon 60% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mistõttu on raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav kasutada Pegasys'e väiksemat annust 135 µg üks kord nädalas. 13-l pidevat hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil oli Pegasys 135 µg manustamisel üks kord nädalas alfa-2a-peginterferooni ekspositsioon 34% väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuid mitmed sõltumatud uuringud on näidanud, et 135 µg annus on lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ohutu, efektiivne ja hästi talutav (vt lõik 4.2).

Sugu

Pegasys'e farmakokineetika pärast ühekordset nahaalusi manustamist oli tervetel mees- ja naispatsientidel võrreldav.

Lapsed

Pegasys'e farmakokineetikat on iseloomustatud kroonilise B-hepatiidiga lastel (YV25718) ja kroonilise C-hepatiidiga lastel (NR16141), kasutades populatsiooni farmakokineetikat. Mõlemas uuringus olid Pegasys'e näiline kliirens ja jaotusruumala lineaarselt seotud keha suurusega, st kas kehapindala (NR16141) või kehakaaluga (YV25718).

Uuringust YV25718 osales kokku 31 kroonilise B-hepatiidiga 3...17-aastast last farmakokineetika lisauuringus ja sai Pegasys't vastavalt BSA kateoorial põhinevale annustamisskeemile. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal oli keskmine ekspositsioon (AUC) manustamisintervalli jooksul iga BSA kateooria puhul võrreldav 180 µg saanud täiskasvanutel täheldatuga.

Uuringus NR16141 said 14 kroonilise C-hepatiidiga last vanuses 2...8 aastat Pegasys't monoterapiiana annuses: 180 µg x lapse kehapindala /1,73 m². Selle uuringu põhjal välja töötatud farmakokineetiline mudel näitab kehapindala lineaarset mõju ravimi kliirensile uuritud vanusevahemiku lõikes. Seega, mida väiksem on lapse kehapindala, seda aeglasem on ravimi kliirens ja suurem saavutatav ekspositsioon. Keskmine ekspositsioon (AUC) on manustamisintervalli jooksul prognoositavalt 25...70% kõrgem fikseeritud 180 µg annuseid saanud täiskasvanutel täheldatust.

Tõelise polütsütemia ja essentsiaalse trombotsütemiaga lastel ei ole Pegasys'e farmakokineetikat kirjeldatud.

Eakad

Üle 62-aastastel patsientidel oli Pegasys'e imendumine pärast 180 mikrogrammi ühekordset nahaalusi manustamist tervete noorte katseisikutega võrreldes aeglustunud, kuid siiski püsiv (t_{max} 115 tundi vs 82 tundi vastavalt üle 62-aastastel ja noorematel). AUC oli veidi suurenenud (1663 vs. 1295 ng h/ml), kuid maksimaalne kontsentratsioon (9,1 vs. 10,3 ng/ml) oli üle 62-aastastel noorematega sarnane. Ravimi kontsentratsiooni, farmakodünaamilise vastuse ja talutavuse põhjal ei vaja eakad patsiendid madalamat Pegasys'e annust (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pegasys'e farmakokineetika oli sarnane tervetel katseisikutel ja B- või C-hepatiidiga patsientidel. Maksatsirroosiga (Childi-Pugh' klass A) ja -tsirroosita patsientidel olid ravimi seerumikontsentratsioonid ja farmakokineetika võrreldavad.

Manustamiskoht

Pegasys'e nahaalusi manustamine peab piirduma kõhu- ja reiepiirkonnaga, kuna AUC-l põhinev imendunud kogus oli neil juhtudel umbes 20...30% suurem. Uuringutes oli Pegasys'e imendunud hulk pärast ravimi manustamist käsivarde kõhu- ja reiepiirkonnaga võrreldes väiksem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Interferoonide liigispetsiifilisuse tõttu on Pegasys'ega tehtud vähe mittekliinilisi toksilisuse uuringuid. Ägeda ja kroonilise toksilisuse uuringud on tehtud ahvidel ning peginterferooni saanud loomadel täheldatud leiud olid sarnased alfa-2a-interferooni puhul täheldatutega.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole Pegasys'ega tehtud. Nagu ka teiste alfainterferoonide puhul, täheldati pärast alfa-2a-peginterferooni manustamist emastele ahvidele menstruaaltsükli pikenemist. Ravi alfa-2a-interferooniga põhjustas reesusahvidel statistiliselt olulisel määral tiinuse katkemise sagenemist. Kuigi ajalistel järglastel ei ole teratogeenseid toimeid täheldatud, ei saa välistada kõrvaltoimete ilmnemist inimestel.

Pegasys pluss ribaviriin

Kasutamisel koos ribaviriiniga ei põhjustanud Pegasys ahvidel toimeid, mida ei oleks eelnevalt nende ravimite puhul täheldatud. Tähtsaim raviga seotud muutus oli mööduv kerge või möödukas aneemia, mille raskusaste oli suurem kui kummagi ravimi eraldi manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis
3 aastat

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
4 aastat

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstelahust kolvi ja korgiga (ravimiga kokkupuutev pind on kaetud fluororesiinkihiga) ning nõelaga süstlis (silikoonitud I tüüpi klaas).

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis
Süstlile on märgitud skaala jaotistega, mis vastavad annustele 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg ja 10 µg. Pakendis 1 süstel.

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
Süstlile on märgitud skaala jaotistega, mis vastavad annustele 135 µg, 90 µg ja 45 µg. Pakendis 1, 4 või mitmikpakendis 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
Süstlile on märgitud skaala jaotistega, mis vastavad annustele 180 µg, 135 µg ja 90 µg. Pakendis 1, 4 või mitmikpakendis 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Süstelahus on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks. Enne manustamist tuleb seda visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis

EU/1/02/221/005

EU/1/02/221/006

EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis

EU/1/02/221/007

EU/1/02/221/008

EU/1/02/221/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuni 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- D. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 1 x 180 mikrogrammi VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 ml lahust viaalis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht), naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 viaal

180 mikrogrammi/1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg viaal

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 4 x 180 mikrogrammi VIAALID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 ml lahust viaalis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus
4 viaali
180 mikrogrammi/1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg viaal

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

180 µg VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pegasys 180 µg süstevedelik
alfa-2a-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

180 µg / 1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP - 1 x 90mikrogrammi SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 90 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 süstel + 1 süstlanõel

90 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/017

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 90 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

90 µg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pegasys 90 µg süstevedelik
alfa-2a-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

90 µg / 0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 1 x 135 mikrogrammi SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 135 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 süstel + 1 süstlanõel

135 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 135 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 4 x 135 mikrogrammi SÜSTLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 135 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

4 süstlit + 4 süstlanõela

135 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 135 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 6 x 135 mikrogrammi SÜSTLID (ILMA SINISE RAAMITA) – mitmikpakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 135 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht), naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

6 süstlit + 6 süstlanõela

135 mikrogrammi / 0,5 ml

Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 135 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND PAPPKARP – 12 x 135 mikrogrammi SÜSTLID (SINISE RAAMIGA) – mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 135 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht), naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

Mitmikpakend: 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit) + 12 süstlanõela
135 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 135 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

135 µg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pegasys 135 µg süstevedelik
alfa-2a-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

135 µg / 0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 1 x 180 mikrogrammi SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 süstel + 1 süstlanõel

180 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 4 x 180 mikrogrammi SÜSTLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht),
naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

4 süstlit + 4 süstlanõela

180 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND PAPPKARP – 6 x 180 mikrogrammi SÜSTLID (ILMA SINISE RAAMITA) – mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht), naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

6 süstlit + 6 süstlanõela

180 mikrogrammi / 0,5 ml

Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND PAPPKARP – 12 x 180 mikrogrammi SÜSTLID (SINISE RAAMIGA) – mitmikpakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis
alfa-2a-peginterferoon

2. TOIMEAINE SISALDUS

0,5 ml lahust süstlis sisaldab 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, bensüülalkoholi (lisainformatsioon vt infoleht), naatriumatsetaati, äädikhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

Mitmikpakend: 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit) + 12 süstlanõela
180 mikrogrammi / 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/221/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

pegasys 180 mcg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

180 µg SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Pegasys 180 µg süstevedelik
alfa-2a-peginterferoon
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

180 µg / 0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus alfa-2a-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pegasys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pegasys'e kasutamist
3. Kuidas Pegasys't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pegasys't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pegasys ja milleks seda kasutatakse

Pegasys sisaldab toimeainena alfa-2a-peginterferooni, mis on pika toimeajaga interferoon. Interferoon on valk, mis muudab organismi immuunvastust, aitamaks võidelda nakkuste ja raskete haiguste vastu. Pegasys't kasutatakse kroonilise B- või C-hepatiidi raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse ka kroonilise B-hepatiidi raviks lastel ja noorukitel alates 3 aasta vanusest ning kroonilise C-hepatiidi raviks lastel ja noorukitel alates 5 aasta vanusest, kes ei ole varem ravi saanud. Krooniline B- ja C-hepatiit on mõlemad viiruse poolt tekitatud maksapõletikud.

Krooniline B-hepatiit: Pegasys't kasutatakse tavaliselt ainuravimina.

Krooniline C-hepatiit: Pegasys't kasutatakse koos teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks.

Lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

2. Mida on vaja teada enne Pegasys'e kasutamist

Pegasys't ei tohi kasutada

- kui olete alfa-2a-peginterferooni, mõne teise interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi olnud südamelihaseinfarkt või te olete viimase kuue kuu jooksul viibinud tugeva rindkerevalu tõttu haiglaravil;
- kui te põete nn autoimmuunhepatiiti;
- kui teil esineb kaugelearenenud maksahaigus ning teie maksafunktsioon on halvenenud (nt teie nahk on muutunud kollaseks);
- kui patsient on alla 3-aastane laps;
- kui patsient on laps, kellel on kunagi olnud raske psühhiaatiline häire, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted;
- kui te olete nakatunud nii C-hepatiidi viiruse kui inimese immuunpuudulikkuse viirusega ning teie maksafunktsioon on halvenenud (nt teie nahk on muutunud kollaseks);
- kui te saate ravi telbivudiiniga, mis on B-hepatiidi ravim (vt „Muud ravimid ja Pegasys“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pegasys'e kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud raskekujuline närvisüsteemi- või psüühikahäire;
- kui teil on kunagi esinenud depressioon või depressiooni ilmingud, nt kurbus, masendus jms;
- kui te olete täiskasvanu, kellel esineb või on esinenud ainete (nt alkoholi või uimastite) kuritarvitamist;
- kui teil on psoriaas, see võib Pegasys'ega ravi ajal süveneda;
- kui teil esineb mõni muu maksahaigus peale B- või C-hepatiidi;
- kui teil on suhkurtõbi või kõrge vererõhk, arst võib teid silmade kontrollile kutsuda;
- kui teile on öeldud, et teil on VKH (Vogt-Koyanagi-Harada) sündroom;
- kui te põete kilpnäärmehaigust, mis ei allu hästi ravile;
- kui teil on kunagi esinenud aneemia ehk kehvveresus;
- kui teile on siirdatud elund (maks või neer) või on siirdamine plaanis lähiajal;
- kui te olete samaaegselt nakatunud HIV-ga ja saate raviks HIV-vastaseid preparaate;
- kui teil on eelnev C-hepatiidi ravi katkestatud aneemia või madala vererakkude arvu tõttu.

Pärast Pegasys'ega ravi alustamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga:

- kui teil tekivad depressiooni ilmingud (nt kurbus, masendus jms) (vt lõik 4);
- kui märkate muutusi nägemises;
- kui teil tekivad külmetushaiguse või muu hingamisteede nakkuse sümptomid (nt köha, palavik või hingamisraskus);
- kui arvate, et olete haigestunud (nt kopsupõletikku), sest Pegasys'ega ravi ajal võib olla ajutiselt suurem vastuvõtlikkus infektsioonhaigustele;
- kui teil tekib verejooks või ebaharilikud verevalumid, pidage otsekohe nõu oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal tõsise allergilise reaktsiooni nähud (nt hingamisraskus, vilistav hingamine või nõgeslööve), pöörduge otsekohe arsti poole;
- kui teil ilmnevad Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi sümptomid; teil esinevad kaebustena kaelajäikus, peavalu, naha või juuste värvi kahvatus, silma kahjustused (nt ähmane nägemine) ja/või kuulmishäired (nt kumin kõrvus).

Ravi ajal võtab arst regulaarselt vereproove, et kontrollida teid valgete vereliblede (infektsiooni vastu võitlevad rakud), punaste vereliblede (hapnikku transportivad rakud) ja vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu, glükoosisisalduse (veresuhkru tase), maksafunktsiooni või muude laboratoorsete väärtuste muutuste suhtes.

Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hamba- ja igemekahjustusi, mis võivad viia hammaste kaotuseni. Lisaks võib pikaajalise Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsioonravi käigus tekkival suukuivusel olla hambaid ja suuõõne limaskestast kahjustav toime. Hambaid tuleb korralikult puhastada kaks korda päevas, samuti tuleb regulaarselt käia hambaarsti vastuvõtul. Lisaks võib mõnedel patsientidel tekkida oksendamine. Kui te peaksite oksendama, tuleb pärast seda korralikult suud loputada.

Lapsed ja noorukid

Pegasys't tohib kasutada kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel alates 5 aasta vanusest või kroonilise B-hepatiidiga lastel ja noorukitel alates 3 aasta vanusest. Pegasys't ei tohi manustada alla 3 aasta vanustele lastele, sest ravim sisaldab bensüülalkoholi ning võib nendel lastel põhjustada toksilisi ja allergilisi reaktsioone.

- **Kui teie lapsel esineb või on kunagi esinenud psüühikahäireid, pidage nõu oma arstiga, kes jälgib teie last depressiooni ilmingute või sümptomite suhtes (vt lõik 4).**
- **Ravi ajal Pegasys'ega võivad teie lapse kasv ja areng aeglustuda (vt lõik 4).**

Muud ravimid ja Pegasys

Ärge kasutage Pegasys't, kui te võtate telbivudiini (vt „Ärge kasutage Pegasys't“), sest nende ravimite kombineerimisel suureneb risk perifeerse neuropaatia tekkeks (tuimus, surisemis- ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades). Seetõttu on Pegasys'e kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud. Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te saate ravi telbivudiiniga.

Teatage oma arstile, kui te kasutate ravimeid astma tõttu, kuna astmaravimi annus võib vajada muutmist.

Patsiendid, kes põevad lisaks HIV-nakkust: teavitage oma arsti, kui te saate HIV-nakkuse vastast ravi. HIV-nakkuse korral kasutatava kõrge aktiivsusega retroviirusevastase ravi võimalikeks kõrvaltoimeteks on laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Kui te saate nimetatud ravi, võib Pegasys'e ja ribaviriini lisamine suurendada riski laktatsidoosi või maksapuudulikkuse tekkeks. Teie arst jälgib teid nende haigusseisundite sümptomite osas. Patsientidel, kes saavad zidovudiini kombinatsioonis ribaviriini või alfainterferoonidega, on suurem risk aneemia tekkeks. Patsientidel, kes saavad asatiopriini kombinatsioonis ribaviriini ja peginterferooniga, on suurem risk raskekujuliste verepildi muutuste tekkeks. Palun lugege kindlasti läbi ka ribaviriini pakendi infoleht.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui Pegasys't kasutatakse koos ribaviriiniga, peavad nii mees- kui naispatsiendid rakendama erilisi ettevaatusabinõusid rasedusest hoidumiseks, kui esineb rasestumise võimalus, sest ribaviriin võib olla lootele väga kahjulik:

- kui te olete viljastumisvõimeline **naine**, kes kasutab Pegasys't kombinatsioonis ribaviriiniga, peavad enne ravi, igakuiselt ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tehtud rasedustestid andma negatiivse vastuse. Te peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 4 kuud pärast ravi lõppu. Te saate seda arutada oma arstiga.
- kui te olete **mees**, kes kasutab Pegasys't kombinatsioonis ribaviriiniga, ärge olge raseda naisega vahekorras ilma kondoomi kasutamata. See vähendab ribaviriini naise organismi sattumise võimalust. Kui teie naispartner ei ole praegu rase, kuid on viljastumisvõimeline, peab talle tegema rasedustesti igakuiselt ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Te peate või teie partner peab kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 7 kuud pärast ravi lõppu. Te saate seda arutada oma arstiga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Pegasys'e kasutamise ajal last rinnaga toita. Kombinatsioonravi korral ribaviriiniga pöörake tähelepanu ribaviriini sisaldavate ravimpreparaatide infolehte märgitud vastavale teabele.

Lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esineb Pegasys'ega ravi ajal unisust, väsimust või segasust.

Pegasys sisaldab bensüülalkoholi, polüsorbaat 80 ja naatriumi

Ravim sisaldab 10 mg bensüülalkoholi ühes viaalis, mis vastab 10 mg/ml.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“). Pegasys't ei tohi manustada enneaegsetele imikutele, vastsündinutele või kuni 3-aastastele lastele.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Ravim sisaldab 0,05 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pegasys't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pegasys'e annustamine

Arst on teile määranud Pegasys'e täpse annuse ning ütleb, kui sageli seda manustada. Vajadusel võidakse annust ravi ajal muuta. Ärge ületage soovitatavat annust.

Pegasys't kasutatakse ainuravimina ainult juhul, kui te ei saa mingil põhjusel ribaviriini võtta.

Pegasys't manustatakse ainuravimina või kombinatsioonis ribaviriiniga tavaliselt annuses 180 mikrogrammi üks kord nädalas.

Kombineeritud ravi kestuseks on tavaliselt 4...18 kuud. See oleneb viiruse tüübist, millega te olete nakatunud, ravivastusest ja sellest, kas te olete varem ravi saanud. Palun kontrollige soovitatavat ravikestust koos oma arstiga ja pidage sellest kinni.

Pegasys't manustatakse tavaliselt enne magamaminekut.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst on teie lapsele määranud Pegasys'e täpse annuse ning ütleb, kui sageli seda manustada. Pegasys'e tavaline annus põhineb teie lapse pikkusel ja kehakaalul. Vajadusel võidakse annust ravi ajal muuta.

Lastel ja noorukitel soovitatakse kasutada Pegasys süstleid, sest need võimaldavad annuse kohandamist. Ärge ületage soovitatavat annust.

Kroonilise C-hepatiidiga lastel kestab kombineeritud ravi 6...12 kuud sõltuvalt viiruse tüübist, millega teie laps on nakatunud, ning tema ravivastusest. Kroonilise B-hepatiidi korral on Pegasys'ega ravi kestus 48 nädalat. Palun pidage nõu oma arstiga ja järgige soovitatavat ravi kestust. Pegasys't süstitakse tavaliselt enne magamaminekut.

Pegasys'e süstelahus on ette nähtud nahaaluseks manustamiseks. See tähendab, et Pegasys't süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse kõhu- või reiepiirkonnas. Kui manustate ravimit ise, õpetatakse teile, kuidas seda teha. Täpsed juhised leiate pakendi infolehe lõpust (vt „Kuidas Pegasys't süstida“).

Kasutage Pegasys't täpselt arsti ettekirjutuste järgi senikaua, kui arst on määranud.

Kui teil on tunne, et Pegasys'e toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.

Kombineeritud ravi ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi korral

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud kasutamise korral järgige arsti poolt soovitatud annustamisskeemi.

Kombineeritud ravi teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi korral

Pegasys'e kombinatsioonravi korral palun järgige arsti poolt soovitatud annustamisskeemi ja lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

Kui te võtate Pegasys't rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge arsti või apteekri poole niipea kui võimalik.

Kui te unustate Pegasys't võtta

Kui ravimi manustamine hilineb 1 või 2 päeva, siis manustage ettenähtud annus niipea kui võimalik. Järgmine süst tehke ettenähtud ajal.

Kui ravimi manustamine hilineb 3...5 päeva, manustage ettenähtud annus niipea kui võimalik. Järgmised annused manustage 5-päevase intervalliga, kuni jõuab kätte ravimi manustamiseks ettenähtud nädalapäev.

Näide: te süstite Pegasys't esmaspäeviti. Reedel meenub teile, et unustasite esmaspäeval ravimit manustada (hilinemine 4 päeva). Süstige ettenähtud annus kohe reedel, järgmine süste tehke kolmapäeval (5 päeva pärast reedest süstet). Järgmine süste tuleb teha esmaspäeval, 5 päeva pärast kolmapäeval tehtud süstet. Nüüd on taas kätte jätke jõudnud ravimi manustamiseks ettenähtud päev ja te saate jätkata ravimi manustamist igal esmaspäeval.

Kui ravimi manustamine hilineb 6 päeva, peate ootama ja manustama annuse järgmisel ravimi manustamiseks ettenähtud päeval.

Pöörduge arsti või apteekri poole, kui vajate abi unustatud annuse manustamise osas.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnel inimesel tekib depressioon, kui ta kasutab Pegasys't ainuravimina või koos ribaviriiniga, ning mõnedel juhtudel on tekkinud enesetapumõtted või agressiivne käitumine (mis võib olla suunatud teiste vastu nagu mõtted teiste elu ohustamisest). Mõni patsient on reaalselt sooritanud enesetapu. Kui teil tekivad depressiooni-ilmingud või enesetapumõtted või muutused käitumises, pöörduge kindlasti erakorralise arstiabi saamiseks haiglasse. Võite paluda pereliiget või lähedast sõpra, aitamaks teid märgata depressiooni-ilminguid või muutusi käitumises.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid, kes said Pegasys't kroonilise B-hepatiidi raviks 48 nädala jooksul, ei kasvanud ega võtnud kaalus juurde vanusele vastaval määral. Veel ei ole teada, kas pärast ravi lõppu nende oodatav kasv ja kehakaal taastuvad.

Kuni aasta kestnud ravi ajal Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud mõned kroonilise C-hepatiidiga lapsed ja noorukid ega võtnud kehakaalus juurde oodatud määral. Kuigi suuremal osal lastest taastus oodatav kasv kahe aasta jooksul pärast ravi lõppu ning enamikel ülejäänud lastel kuue aasta jooksul pärast ravi lõppu, on siiski võimalik, et Pegasys võib mõjutada lõplikku pikkust täiskasvanuna.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest: tugev valu rinnus, püsiv köha, südame rütmihäired, hingamisraskus, segasus, depressioon, tugev kõhuvalu, veri roojas (või must, tõrva meenutav väljaheide), tugev ninaverejooks, palavik või külmavärinad, nägemishäired. Need kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja te võite vajada kohest arstiabi.

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest) on:

Ainevahetushäired: isutus

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: depressioon (masendustunne, madal enesehinnang või lootusetuse tunne), ärevus, unetus, peavalu, keskendumisraskused ja pearinglus

Hingamisteede häired: köha, õhupuudus

Seedetrakti häired: kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu

Naha kahjustused: juuste väljalangemine ja nahareaktsioonid (sealhulgas sügelus, nahapõletik ja naha kuivus)

Lihaste ja luude kahjustused: liigese- ja lihasevalu

Üldised häired: palavik, nõrkus, väsimus, värisemine, külmavärinad, valu, süstekoha ärritusnähud ja kergesti ärritatus

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest) on järgmised.

Infektsioonid: seen-, viirus- ja bakteriaalsed infektsioonid. Ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, suuõõne seennakkus ja herpes (huulte ja suuõõne sageli korduv viirusnakkus)

Vere häired: madal vereliistakute arv (mõjutab verehüübivust), aneemia ehk kehvveresus (madal punavereliblede arv) ja lümfisõlmede suurenemine

Hormoonsüsteemi häired: kilpnäärme üle- või alatalitus

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: meeleolu muutused/emotsionaalsed häired, agressiivsus, närvilisus, sugutungi vähenemine, mäluhäired, minestus, lihasjõu vähenemine, migreen, tuimus, surisemistunne, põletustunne, värinad, maitsetundlikkuse muutused, hirmuunenäod, unisus

Silma kahjustused: ähmane nägemine, silmavalu, silmapõletik ja silmade kuivus

Kõrva kahjustused: kõrvavalu

Südame ja veresoonte häired: kiire südametegevus, südameklappimine, jäsemete turse, õhetus

Hingamisteede häired: koormusel tekkiv õhupuudus, ninaverejooksud, nina- ja neelupõletik, nina- ja ninakõrvalkoobaste (õhuga täidetud ruumidaju- ja näokolju luudes) nakkused, nohu, kurguvalu

Seedetrakti häired: oksendamine, seedehäire, neelamisraskus, suuõõne haavandid, igemete veritsemine, keele- ja suupõletik, kõhupuhitus (kõhugaasid), suukuivus ja kaalulangus

Naha kahjustused: lööve, suurenenud higistamine, psoriaas, nõgestõbi, ekseem, suurenenud valgustundlikkus, öine higistamine

Lihaste ja luude kahjustused: seljavalu, liigesepõletik, lihasnõrkus, luuvalu, kaelavalu, lihasevalu, lihaskrambid

Reproduktiivse süsteemi häired: impotentsus (võimetus säilitada erektsiooni)

Üldised häired: valu rinnus, gripitaoline haigus, halb enesetunne, letargia, kuumahood, janu

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi aeg-ajalt täheldatavad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast) on järgmised.

Infektsioonid: kopsupõletik, nahainfektsioonid

Hea- ja pahaloomulised kasvaja: maksakasvaja

Immuunsüsteemi häired: sarkoidoos (põletikulise koe kolded üle kogu organismi), kilpnäärmepõletik

Hormoonsüsteemi häired: suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase)

Ainevahetushäired: dehüdratsioon

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: enesetapumõtted, hallutsinatsioonid, perifeerne neuropaatia (jäsemeid varustavate närvide talitluse häirumine)

Silma kahjustused: võrkkesta verejooks

Kõrva kahjustused: kuulmislangus

Südame ja veresoonte häired: kõrge vererõhk

Hingamisteede häired: vilisev hingamine

Seedetrakti häired: seedetrakti verejooks

Maksa häired: maksatalitluse häired

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest) on järgmised.

Infektsioonid: südamelihase põletik, väliskõrva põletik

Vere häired: punavereliblede, valgevereliblede ja vereliistakute arvu tõsine vähenemine

Immuunsüsteemi häired: tõsine allergiline reaktsioon, süsteemne erütematoosne luupus (haigus, mille korral organism ründab oma enda rakke), reumatoidartriit (autoimmuunhaigus)

Hormoonsüsteemi häired: diabeetiline ketoatsidoos (halvasti ravile alluva suhkurtõve tüsistus)

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: suitsiid, psühhootilised häired (tõsised isiksusehäired ja normaalse sotsiaalse toimetuleku häirumine), kooma (pikaajaline sügav teadvusetus), krambid, näonärvi halvatus (näolihaste nõrkus)

Silma kahjustused: nägemisnärvipõletik ja turse, võrkkestapõletik, sarvkesta haavand

Südame ja veresoonte häired: südamelihase infarkt, südamepuudulikkus, valu südames, kiire südamerütm, südame rütmihäired või südame sisekesta ja südamelihase põletik, ajuverejooks ja veresoonte põletik
Hingamisteede häired: interstitsiaalne pneumoonia (kopsupõletik, sh surmaga lõppev), verehüübed kopsus
Seedetrakti häired: maohaavand, kõhunäärmepõletik
Maksa häired: maksapuudulikkus, sapijuhapõletik, rasvmaks
Lihaste ja luude kahjustused: lihasepõletik
Neerude häired: neerupuudulikkus
Vigastus või mürgistus: ravimi üleannustamine

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest) on järgmised.

Vere häired: aplastiline aneemia (luuüdis ei toodeta punavereliblesid, valgevereliblesid ja vereliistakuid)
Immuunsüsteemi häired: idiopaatiline (või trombootiline) trombotsütopeeniline purpur (suurenenud verevalumite, verejooksude teke, vereliistakute arvu vähenemine, kehvveresus ja väga tugev nõrkus)
Silma kahjustused: nägemise kaotus
Naha kahjustused: toksiline epidermise nekrolüüs/Stevens-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (mitmesugused erineva raskusega [sh surmaga lõppevad] lööbed, millega võib kaasneda villide teke suus, ninas, silmades ja muudel limaskestadel ning haigusest haaratud nahapiirkonna irdumine), angioödeem (naha ja limaskestade turse)

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed on järgmised.

Vere häired: isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (raske aneemia vorm, mille korral punaliblede tootmine on vähenenud või lakanud); selle tagajärjel võivad tekkida sellised sümptomid nagu tugev väsimus koos energiapuudusega
Immuunsüsteemi häired: Vogti-Koyanagi-Harada sündroom – harvaesinev haigus, millele on iseloomulik nägemise kaotus, kuulmislangus ja nahapigmentatsiooni kadumine; maksa- ja neerutransplantaadi äratõukereaktsioon
Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: maania (ülemääraselt kõrgenenud meeleolu episoodid) ja bipolaarsed häired (ülemääraselt kõrgenenud meeleolu episoodide vaheldumine kurbuse ja lootusetuse tundega); teiste elu ohustamise mõtted, ajuinsult
Silma kahjustused: harvaesinev võrkkesta irdumuse vorm vedelikuga võrkkestas
Südame ja veresoonte häired: perifeerne isheemia (jäsentete ebapiisav verevarustus)
Seedetrakti häired: isheemiline koliit (soolte verevarustuse häire), keele värvuse muutused
Lihaste ja luude kahjustused: tõsine lihaste kahjustus ja valu
Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast Pegasys'ega ravi alustamist.
Pegasys'e ainuravimina kasutamisel B- või C-hepatiidiga patsientidel on mõnede nimetatud kõrvaltoimete tekke tõenäosus väiksem.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pegasys't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et viaal või pakend on kahjustatud, lahus on hägune või selles esineb hõljuvaid osakesi või ravim ei ole värvitu või helekollane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pegasys sisaldab

- Toimeaine on alfa-2a-peginterferoon. 1,0 ml lahust viaalis sisaldab 135 või 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.
- Abiained on naatriumkloriid, polüsorbaat 80, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja süstevesi.

Kuidas Pegasys välja näeb ja pakendi sisu

Pegasys on süstelahus viaalis (1 ml). Pakendis on 1 või 4 üheannuselist viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Tootja

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kuidas Pegasys't süstida

Järgnevalt on selgitatud, kuidas viaalis sisalduvat ravimi üksikannust endale või oma lapsele süstida. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult. Arst või tema abiline õpetab teile, kuidas ravimit süstida.

Ettevalmistus

Enne ravimi manustamist peske käed korralikult puhtaks.

Pange valmis vajalikud esemed.

Leiate pakendist:

- viaal süstelahusega

Ei sisaldu pakendis (tuleb endal muretseda):

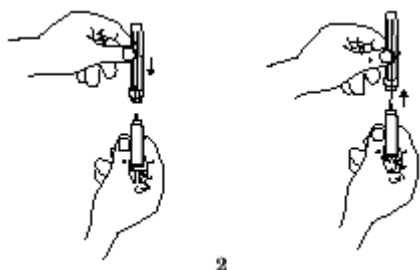
- 1 ml süstal
- pikk nõel ravimi viaalist väljatõmbamiseks
- lühike nõel nahaaluse süste tegemiseks
- puhastuspadjake
- väike side või steriilne marlitampoon
- plaaster
- anum kasutatud süstevahendite jaoks

Pegasys'e annuse mõõtmine

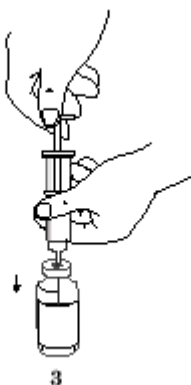
- Eemaldage kaitsekork Pegasys'e viaalilt (1).



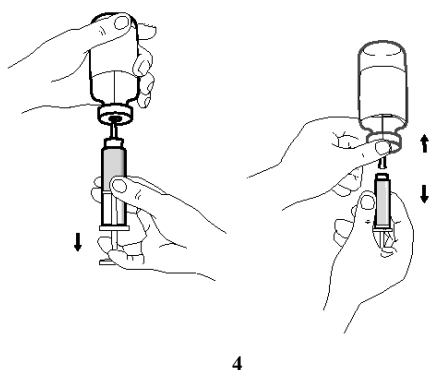
- Puhastage viaali kummikork puhastuspadjakesega. Te võite puhastuspadjakese alles hoida, et puhastada sellega nahapiirkond, kuhu te ravimit süstite.
- Eemaldage süstal ümbrisest. Ärge puutuge süstla otsa.
- Võtke pikk nõel ja kinnitage see kindlalt süstlale (2).



- Eemaldage nõela kate ilma nõela puudutamata ja hoidke nõelaga süstalt käes.
- Torgake nõel läbi viaali kummikorgi (3).

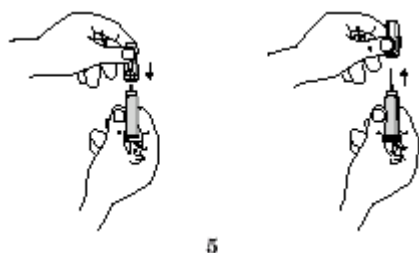


- Hoidke viaali ja süstalt ühes käes ja pöörake viaal põhjaga ülespidi (4).



Kui süstal on suunaga ülespoole, kontrollige, et nõela ots oleks lahuses. Teine käsi jääb vabaks süstla kolvi liigutamiseks.

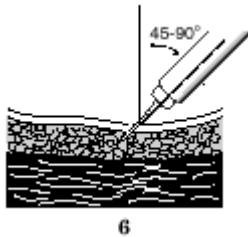
- Tõmmake kolb aeglaselt tagasi, et süstlasse tõmmata veidi rohkem arsti poolt määratud annusest.
- Hoidke süstalt nõelaga ülespoole ja eemaldage süstal pika nõela küljest, jättes nõela viaali. Ärge puudutage süstla otsa.
- Võtke lühike nõel ja kinnitage see kindlalt süstlale (5).



- Eemaldage nõela kate.
- Kontrollige, kas süstlas on õhumulle. Kui neid näete, tõmmake kolbi veidi tagasi. Õhumullide süstlast eemaldamiseks hoidke süstalt nõelaga ülespoole. Koputage kergelt vastu süstalt, et õhumullid liiguksid süstla ülaossa. Lükake kolb aeglaselt õige annuseni. Asetage tagasi nõela kate ja pange süstal kuni kasutamiseni horisontaalsesse asendisse.
- Laske lahusel enne süstimist saavutada toatemperatuur või soojendage süstalt peopesade vahel.
- Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt: ärge kasutage lahust, mille värvus on muutunud või kui selles leidub tükikesi. Nüüd olete valmis annuse süstimiseks.

Lahuse süstimine

- Valige süstekoht kõhu- või reiepiirkonnas (v.a naba või taljejoon). Muutke iga kord süstekohta.
- Puhastage ja desinfitseerige süstekoha nahk puhastuspadjakesega.
- Laske nahal kuivada.
- Eemaldage nõela kate.
- Võtke ühe käe sõrmede vahele nahavolt. Teises käes hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel üleni nahavolti 45°...90° nurga all (6).



- Süstige lahus, vajutades kolvi ettevaatlikult alla.
- Tõmmake nõel otse nahast välja.
- Vajadusel suruge paariks sekundiks süstekohale steriilne side.

Ärge masseerige süstekohta. Veritsuse korral asetage torkekohale plaaster.

Süstevahendite äraviskamine

Süstal, nõel ja teised süstevahendid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ning need tuleb pärast kasutamist ära visata. Visake süstal ja nõel ära suletud anumasse. Sobiva anuma saate arstilt, haiglast või apteekrilt.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis alfa-2a-peginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pegasys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pegasys'e kasutamist
3. Kuidas Pegasys't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pegasys't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pegasys ja milleks seda kasutatakse

Pegasys sisaldab toimeainena alfa-2a-peginterferooni, mis on pika toimeajaga interferoon. Interferoon on valk, mis muudab organismi immuunvastust, aitamaks võidelda nakkuste ja raskete haiguste vastu ning samuti takistamaks vähirakkude kasvu.

Pegasys't kasutatakse tõelise polütsüteemia või essentsiaalse trombotsüteemia raviks täiskasvanutel. Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia on harva esinevad vähitüübid, mille puhul luuüdi toodab liiga palju vere punaliblesid, valgeliblesid ja vereliistakuid (rakud, mis aitavad verel hüübida).

Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia: Pegasys't kasutatakse ainuravimina.

Pegasys't kasutatakse ka kroonilise B- või C-hepatiidi raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse ka kroonilise B-hepatiidi raviks lastel ja noorukitel alates 3 aasta vanusest ning kroonilise C-hepatiidi raviks lastel ja noorukitel alates 5 aasta vanusest, kes ei ole varem ravi saanud. Krooniline B- ja C-hepatiit on mõlemad viiruse poolt tekitatud maksapõletikud.

Krooniline B-hepatiit: Pegasys't kasutatakse tavaliselt ainuravimina.

Krooniline C-hepatiit: Pegasys't kasutatakse koos teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks.

Lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

2. Mida on vaja teada enne Pegasys'e kasutamist

Pegasys't ei tohi kasutada

- kui olete alfa-2a-peginterferooni, mõne teise interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi olnud südamelihaseinfarkt või te olete viimase kuue kuu jooksul viibinud tugeva rindkerevalu tõttu haiglaravil;
- kui teil on või on kunagi olnud autoimmuunhaigus (nt reumatoidartriit, psoriaas või põletikuline soolehaigus);

- kui teil on ravile allumatu kilpnäärmehaigus;
- kui teil esineb kaugelarenenud maksahaigus ning teie maksafunktsioon on halvenenud (nt teie nahk on muutunud kollaseks);
- kui patsient on alla 3-aastane laps;
- kui patsient on laps, kellel on kunagi olnud raske psühhiaatiline häire, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted;
- kui te olete nakatunud nii C-hepatiidi viiruse kui inimese immuunpuudulikkuse viirusega ning teie maksafunktsioon on halvenenud (nt teie nahk on muutunud kollaseks);
- kui te saate ravi telbivudiiniga, mis on B-hepatiidi ravim (vt „Muud ravimid ja Pegasys“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pegasys'e kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud raskekujuline närvisüsteemi- või psüühikahäire;
- kui teil on kunagi esinenud depressioon või depressiooni ilmingud, nt kurbus, masendus jms;
- kui te olete täiskasvanu, kellel esineb või on esinenud ainete (nt alkoholi või uimastite) kuritarvitamist;
- kui teil on psoriaas, see võib Pegasys'ega ravi ajal süveneda;
- kui teil esineb mõni muu maksahaigus peale B- või C-hepatiidi;
- kui teil on suhkurtõbi või kõrge vererõhk, arst võib teid silmade kontrollile kutsuda;
- kui teile on öeldud, et teil on VKH (Vogt-Koyanagi-Harada) sündroom;
- kui te põete kilpnäärmehaigust, mis ei allu hästi ravile;
- kui teil on kunagi esinenud aneemia ehk kehvveresus;
- kui teile on siirdatud elund (maks või neer) või on siirdamine plaanis lähiajal;
- kui te olete samaaegselt nakatunud HIV-ga ja saate raviks HIV-vastaseid preparaate;
- kui teil on eelnev C-hepatiidi ravi katkestatud aneemia või madala vererakkude arvu tõttu.

Pärast Pegasys'ega ravi alustamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga:

- kui teil tekivad depressiooni ilmingud (nt kurbus, masendus jms) (vt lõik 4);
- kui märkate muutusi nägemises;
- kui teil tekivad külmetushaiguse või muu hingamisteede nakkuse sümptomid (nt köha, palavik või hingamisraskus);
- kui arvate, et olete haigestunud (nt kopsupõletikku), sest Pegasys'ega ravi ajal võib olla ajutiselt suurem vastuvõtlikkus infektsioonhaigustele;
- kui teil tekib verejooks või ebaharilikud verevalumid, pidage otsekohe nõu oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal tõsise allergilise reaktsiooni nähud (nt hingamisraskus, vilistav hingamine või nõgeslööve), pöörduge otsekohe arsti poole;
- kui teil ilmnevad Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi sümptomid; teil esinevad kaebustena kaelajäikus, peavalu, naha või juuste värvi kahvatus, silma kahjustused (nt ähmane nägemine) ja/või kuulmishäired (nt kumin kõrvus).

Ravi ajal võtab arst regulaarselt vereproove, et kontrollida teid valgete vereliblede (infektsiooni vastu võitlevad rakud), punaste vereliblede (hapnikku transportivad rakud) ja vereliistakute (verehüübimises osalevad rakud) arvu, glükoosisisalduse (veresuhkru tase), maksafunktsiooni või muude laboratoorsete väärtuste muutuste suhtes.

Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hamba- ja igemekahjustusi, mis võivad viia hammaste kaotuseni. Lisaks võib pikaajalise Pegasys'e ja ribaviiri kombinatsioonravi käigus tekkival suukuivusel olla hambaid ja suuõõne limaskesta kahjustav toime. Hambaid tuleb korralikult puhastada kaks korda päevas, samuti tuleb regulaarselt käia hambaarsti vastuvõtul. Lisaks võib mõnedel patsientidel tekkida oksendamine. Kui te peaksite oksendama, tuleb pärast seda korralikult suud loputada.

Lapsed ja noorukid

Näidustus tõelise polütsütemia ja essentsiaalse trombotsütemia raviks

Pegasys't ei tohi anda lastele ja noorukitele, kuna puudub teave Pegasys'e kasutamise kohta selles vanuserühmas nende näidustuste korral.

Näidustus kroonilise B- ja C-hepatiidi raviks

Pegasys't tohib kasutada kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel alates 5 aasta vanusest või kroonilise B-hepatiidiga lastel ja noorukitel alates 3 aasta vanusest. Pegasys't ei tohi manustada alla 3 aasta vanustele lastele, sest ravim sisaldab bensüülalkoholi ning võib nendel lastel põhjustada toksilisi ja allergilisi reaktsioone.

- Kui teie lapsel esineb või on kunagi esinenud psüühikahäireid, pidage nõu oma arstiga, kes jälgib teie last depressiooni ilmingute või sümptomite suhtes (vt lõik 4).
- Ravi ajal Pegasys'ega võivad teie lapse kasv ja areng aeglustuda (vt lõik 4).

Muud ravimid ja Pegasys

Ärge kasutage Pegasys't, kui te võtate telbivudiini (vt „Ärge kasutage Pegasys't“), sest nende ravimite kombineerimisel suureneb risk perifeerse neuropaatia tekkeks (tuimus, surisemis- ja/või põletustunne kätes ja/või jalgades). Seetõttu on Pegasys'e kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud. Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te saate ravi telbivudiiniga.

Teatage oma arstile, kui te kasutate ravimeid astma tõttu, kuna astmaravimi annus võib vajada muutmist.

Patsiendid, kes põevad lisaks HIV-nakkust: teavitage oma arsti, kui te saate HIV-nakkuse vastast ravi. HIV-nakkuse korral kasutatava kõrge aktiivsusega retroviirusevastase ravi võimalikeks kõrvaltoimeteks on laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. Kui te saate nimetatud ravi, võib Pegasys'e ja ribaviriini lisamine suurendada riski laktatsidoosi või maksapuudulikkuse tekkeks. Teie arst jälgib teid nende haigusseisundite sümptomite osas. Patsientidel, kes saavad zidovudiini kombinatsioonis ribaviriini või alfainterferoonidega, on suurem risk aneemia tekkeks. Patsientidel, kes saavad asatiopriini kombinatsioonis ribaviriini ja peginterferooniga, on suurem risk raskekujuliste verepildi muutuste tekkeks. Palun lugege kindlasti läbi ka ribaviriini pakendi infoleht.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui Pegasys't kasutatakse koos ribaviriiniga, peavad nii mees- kui naispatsiendid rakendama erilisi ettevaatusabinõusid rasedusest hoidumiseks, kui esineb rasestumise võimalus, sest ribaviriin võib olla lootele väga kahjulik:

- kui te olete viljastumisvõimeline **naine**, kes kasutab Pegasys't kombinatsioonis ribaviriiniga, peavad enne ravi, igakuiselt ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tehtud rasedustestid andma negatiivse vastuse. Te peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 4 kuud pärast ravi lõppu. Te saate seda arutada oma arstiga.
- kui te olete **mees**, kes kasutab Pegasys't kombinatsioonis ribaviriiniga, ärge olge raseda naisega vahekorras ilma kondoomi kasutamata. See vähendab ribaviriini naise organismi sattumise võimalust. Kui teie naispartner ei ole praegu rase, kuid on viljastumisvõimeline, peab talle tegema rasedustesti igakuiselt ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Te peate või teie partner peab kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui 7 kuud pärast ravi lõppu. Te saate seda arutada oma arstiga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Pegasys'e kasutamise ajal last rinnaga toita. Kombinatsioonravi korral ribaviriiniga pöörake tähelepanu ribaviriini sisaldavate ravimpreparaatide infolehte märgitud vastavale teabele.

Lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esineb Pegasys'ega ravi ajal unisust, väsimust või segasust.

Pegasys sisaldab bensüülalkoholi, polüsorbaat 80 ja naatriumi

Ravim sisaldab 5 mg bensüülalkoholi ühes süstlis, mis vastab 10 mg/ml.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“). Pegasys't ei tohi manustada enneaegsetele imikutele, vastsündinutele või kuni 3-aastastele lastele.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Ravim sisaldab 0,025 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pegasys't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pegasys'e annustamine

Arst on teile määranud Pegasys'e täpse annuse ning ütleb, kui sageli seda manustada. Vajadusel võidakse annust ravi ajal muuta. Ärge ületage soovitatavat annust.

Tõeline polütsüteemia ja essentsiaalne trombotsüteemia täiskasvanutel

Tõelise polütsüteemia või essentsiaalse trombotsüteemia raviks mõeldud Pegasys't manustatakse ainuravimina; soovitatav algannus on 45 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt ja seda tiitritakse tavaliselt 45 mikrogrammi kaupa kuus kuni maksimaalse annuseni 180 mikrogrammi üks kord nädalas subkutaanselt.

Arst võib annust kohandada ja/või manustamisintervalli pikendada.

B- ja C-hepatiit täiskasvanutel

Pegasys't kasutatakse ainuravimina ainult juhul, kui te ei saa mingil põhjusel ribaviriini võtta.

Pegasys't manustatakse ainuravimina või kombinatsioonis ribaviriiniga tavaliselt annuses 180 mikrogrammi üks kord nädalas. Vt kombinatsioonravi kohta ka allolevaid lõike. Kombineeritud ravi kestuseks on tavaliselt 4...18 kuud. See oleneb viiruse tüübist, millega te olete nakatunud, ravivastusest ja sellest, kas te olete varem ravi saanud.

Palun kontrollige soovitatud ravikestust koos oma arstiga ja pidage sellest kinni. Pegasys't manustatakse tavaliselt enne magamaminekut.

Kasutamine lastel ja noorukitel

B-hepatiit (3-aastastel ja vanematel) ja C-hepatiit (5-aastastel ja vanematel)

Arst on teie lapsele määranud Pegasys'e täpse annuse ning ütleb, kui sageli seda manustada. Pegasys'e tavaline annus põhineb teie lapse pikkusel ja kehakaalul. Vajadusel võidakse annust ravi ajal muuta. Lastel ja noorukitel soovitatakse kasutada Pegasys süstleid, sest need võimaldavad annuse kohandamist. Ärge ületage soovitatud annust.

Kroonilise C-hepatiidiga lastel kestab kombineeritud ravi 6...12 kuud sõltuvalt viiruse tüübist, millega teie laps on nakatunud, ning tema ravivastusest. Kroonilise B-hepatiidi korral on Pegasys'ega ravi kestus 48 nädalat. Palun pidage nõu oma arstiga ja järgige soovitatud ravi kestust. Pegasys't süstitakse tavaliselt enne magamaminekut.

Pegasys'e süstelahus on ette nähtud nahaaluseks manustamiseks. See tähendab, et Pegasys't süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse kõhu- või reiepiirkonnas. Kui manustate ravimit ise, õpetatakse teile, kuidas seda teha. Täpsed juhised leiate pakendi infolehe lõpust (vt „Kuidas Pegasys't süstida“).

Kasutage Pegasys't täpselt arsti ettekirjutuste järgi senikaua, kui arst on määranud. Kui teil on tunne, et Pegasys'e toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.

Kombineeritud ravi ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi korral (kõik 5-aastased ja vanemad patsiendid)

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud kasutamise korral järgige arsti poolt soovitatud annustamisskeemi.

Kombineeritud ravi teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi korral (kõik 5-aastased ja vanemad patsiendid)

Pegasys'e kombinatsioonravi korral palun järgige arsti poolt soovitatud annustamisskeemi ja lugege ka kõikide teiste koos Pegasys'ega kasutatavate ravimite pakendi infolehti.

Kui te võtate Pegasys't rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge arsti või apteekri poole niipea kui võimalik.

Kui te unustate Pegasys't võtta

Kui ravimi manustamine hilineb 1 või 2 päeva, siis manustage ettenähtud annus niipea kui võimalik. Järgmine süst tehke ettenähtud ajal.

Kui ravimi manustamine hilineb 3...5 päeva, manustage ettenähtud annus niipea kui võimalik. Järgmised annused manustage 5-päevase intervalliga, kuni jõuab kätte ravimi manustamiseks ettenähtud nädalapäev.

Näide: te süstite Pegasys't esmaspäeviti. Reedel meenub teile, et unustasite esmaspäeval ravimit manustada (hilinemine 4 päeva). Süstige ettenähtud annus kohe reedel, järgmine süste tehke kolmapäeval (5 päeva pärast reedest süstet). Järgmine süste tuleb teha esmaspäeval, 5 päeva pärast kolmapäeval tehtud süstet. Nüüd on taas kätte jätke jõudnud ravimi manustamiseks ettenähtud päev ja te saate jätkata ravimi manustamist igal esmaspäeval.

Kui ravimi manustamine hilineb 6 päeva, peate ootama ja manustama annuse järgmisel ravimi manustamiseks ettenähtud päeval.

Pöörduge arsti või apteekri poole, kui vajate abi unustatud annuse manustamise osas.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnel inimesel tekib depressioon, kui ta kasutab Pegasys't ainuravimina või koos ribaviriiniga, ning mõnedel juhtudel on tekkinud enesetapumõtted või agressiivne käitumine (mis võib olla suunatud teiste vastu nagu mõtted teiste elu ohustamisest). Mõni patsient on reaalselt sooritanud enesetapu. Kui teil tekivad depressiooni-ilmingud või enesetapumõtted või muutused käitumises, pöörduge kindlasti erakorralise arstiabi saamiseks haiglasse. Võite paluda pereliiget või lähedast sõpra, aitamaks teid märgata depressiooni-ilminguid või muutusi käitumises.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Mõned lapsed ja noorukid, kes said Pegasys't kroonilise B-hepatiidi raviks 48 nädala jooksul, ei kasvanud ega võtnud kaalus juurde vanusele vastaval määral. Veel ei ole teada, kas pärast ravi lõppu nende oodatav kasv ja kehakaal taastuvad.

Kuni aasta kestnud ravi ajal Pegasys'e ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud mõned kroonilise C-hepatiidiga lapsed ja noorukid ega võtnud kehakaalus juurde oodatud määral. Kuigi suuremal osal lastest taastus oodatav kasv kahe aasta jooksul pärast ravi lõppu ning enamikel ülejäänud lastel kuue aasta jooksul pärast ravi lõppu, on siiski võimalik, et Pegasys võib mõjutada lõplikku pikkust täiskasvanuna.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest: tugev valu rinnus, püsiv köha, südame rütmihäired, hingamisraskus, segasus, depressioon, tugev kõhuvalu, veri roojas (või must, tõrva meenutav väljaheide), tugev ninaverejooks, palavik või külmavärinad, nägemishäired. Need kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja te võite vajada kohest arstiabi.

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest) on järgmised.

Ainevahetushäired: isutus

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: depressioon (masendustunne, madal enesehinnang või lootusetuse tunne), ärevus, unetus, peavalu, keskendumisraskused ja pearinglus

Hingamisteede häired: köha, õhupuudus

Seedetrakti häired: kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu

Naha kahjustused: juuste väljalangemine ja nahareaktsioonid (sealhulgas sügelus, nahapõletik ja naha kuivus)

Lihaste ja luude kahjustused: liigese- ja lihasevalu

Üldised häired: palavik, nõrkus, väsimus, värisemine, külmavärinad, valu, süstekoha ärritusnähud ja kergesti ärritatus

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest) on järgmised.

Infektsioonid: seen-, viirus- ja bakteriaalsed infektsioonid. Ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, suuõõne seennakkus ja herpes (huulte ja suuõõne sageli korduv viirusnakkus)

Vere häired: madal vereliistakute arv (mõjutab verehüübivust), aneemia ehk kehvveresus (madal punavereliblede arv) ja lümfisõlmede suurenemine

Hormoonsüsteemi häired: kilpnäärme üle- või alatalitlus

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: meeleolu muutused/emotsionaalsed häired, agressiivsus, närvilisus, sugutungi vähenemine, mäluhäired, minestus, lihasjõu vähenemine, migreen, tuimus, surisemistunne, põletustunne, värinad, maitsetundlikkuse muutused, hirmuunenäod, unisus

Silma kahjustused: ähmane nägemine, silmavalu, silmapõletik ja silmade kuivus

Kõrva kahjustused: kõrvavalu

Südame ja veresoonte häired: kiire südametegevus, südamekloppimine, jäsemete turse, õhetus

Hingamisteede häired: koormusel tekkiv õhupuudus, ninaverejooksud, nina- ja neelupõletik, nina- ja ninakõrvalkoobaste (õhuga täidetud ruumid aju- ja näokolju luudes) nakkused, nohu, kurguvalu

Seedetrakti häired: oksendamine, seedehäire, neelamisraskus, suuõõne haavandid, igemete veritsemine, keele- ja suupõletik, kõhupuhitus (kõhugaasid), suukuivus ja kaalulangus
Naha kahjustused: lööve, suurenenud higistamine, psoriaas, nõgestõbi, ekseem, suurenenud valgustundlikkus, öine higistamine
Lihaste ja luude kahjustused: seljavalu, liigesepõletik, lihasnõrkus, luuvalu, kaelavalu, lihasevalu, lihaskrambid
Reproduktiivse süsteemi häired: impotentsus (võimetus säilitada ereksiooni)
Üldised häired: valu rinnus, gripitaoline haigus, halb enesetunne, letargia, kuumahood, janu

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi aeg-ajalt täheldatavad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast) on järgmised.

Infektsioonid: kopsupõletik, nahainfektsioonid
Hea- ja pahaloomulised kasvaja: maksakasvaja
Immuunsüsteemi häired: sarkoidoos (põletikulise koe kolded üle kogu organismi), kilpnäärmepõletik
Hormoonsüsteemi häired: suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase)
Ainevahetushäired: dehüdratsioon
Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: enesetapumõtted, hallutsinatsioonid, perifeerne neuropaatia (jäsmeid varustavate närvide talitluse häirumine)
Silma kahjustused: võrkkesta verejooks
Kõrva kahjustused: kuulmislangus
Südame ja veresoonte häired: kõrge vererõhk
Hingamisteede häired: vilisev hingamine
Seedetrakti häired: seedetrakti verejooks
Maksa häired: maksatalitluse häired

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest) on järgmised.

Infektsioonid: südamelihase põletik, väliskõrva põletik
Vere häired: punaverelibled, valgeverelibled ja vereliistakute arvu tõsine vähenemine
Immuunsüsteemi häired: tõsine allergiline reaktsioon, süsteemne erütematoosne luupus (haigus, mille korral organism ründab oma enda rakke), reumatoidartriit (autoimmuunhaigus)
Hormoonsüsteemi häired: diabeetiline ketoatsidoos (halvasti ravile alluva suhkurtõve tüsistus)
Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: suitsiid, psühhootilised häired (tõsised isiksusehäired ja normaalse sotsiaalse toimetuleku häirumine), kooma (pikaajaline sügav teadvusetus), krambid, näonärvi halvatus (näolihaste nõrkus)
Silma kahjustused: nägemisnärvi põletik ja turse, võrkkestapõletik, sarvkesta haavand
Südame ja veresoonte häired: südamelihase infarkt, südamepuudulikkus, valu südames, kiire südamerütm, südame rütmihäired või südame sisekesta ja südamelihase põletik, ajuverejooks ja veresoonte põletik
Hingamisteede häired: interstitsiaalne pneumoonia (kopsupõletik, sh surmaga lõppev), verehüübed kopsus
Seedetrakti häired: maohaavand, kõhunäärmepõletik
Maksa häired: maksapuudulikkus, sapijuhapõletik, rasvmaks
Lihaste ja luude kahjustused: lihasepõletik
Neerude häired: neerupuudulikkus
Vigastus või mürgistus: ravimi üleannustamine

Pegasys'e ja ribaviriini kombineeritud ravi väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest) on järgmised.

Vere häired: aplastiline aneemia (luuüdis ei toodeta punavereliblesid, valgevereliblesid ja vereliistakuid)
Immuunsüsteemi häired: idiopaatiline (või trombootiline) trombotsütopeeniline purpur (suurenenud verevalumite, verejooksude teke, vereliistakute arvu vähenemine, kehvveresus ja väga tugev nõrkus)
Silma kahjustused: nägemise kaotus

Naha kahjustused: toksiline epidermise nekrolüüs/Stevens-Johnsoni sündroom/multiformne erüteem (mitmesugused erineva raskusega [sh surmaga lõppevad] lööbed, millega võib kaasneda villide teke suus, ninas, silmades ja muudel limaskestadel ning haigusest haaratud nahapiirkonna irdumine), angioödeem (naha ja limaskestade turse)

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed on järgmised.

Vere häired: isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (raske aneemia vorm, mille korral punaliblede tootmine on vähenenud või lakanud); selle tagajärjel võivad tekkida sellised sümptomid nagu tugev väsimus koos energiapuudusega

Immuunsüsteemi häired: Vogti-Koyanagi-Harada sündroom – harvaesinev haigus, millele on iseloomulik nägemise kaotus, kuulmislangus ja nahapigmentatsiooni kadumine; maksa- ja neerutransplantaadi äratõukereaktsioon

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired: maania (ülemääraselt kõrgenenud meeleolu episoodid) ja bipolaarsed häired (ülemääraselt kõrgenenud meeleolu episoodide vaheldumine kurbuse ja lootusetuse tundega); teiste elu ohustamise mõtted, ajuinsult

Silma kahjustused: harvaesinev võrkkesta irdumuse vorm vedelikuga võrkkestas

Südame ja veresoonte häired: perifeerne isheemia (jäsentega ebapiisav verevarustus)

Seedetrakti häired: isheemiline koliit (soolte verevarustuse häire), keele värvuse muutused

Lihaste ja luude kahjustused: tõsine lihaste kahjustus ja valu

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast Pegasys'ega ravi alustamist.

Pegasys'e ainuravimina kasutamisel B- või C-hepatiidiga patsientidel on mõnede nimetatud kõrvaltoimete tekke tõenäosus väiksem.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pegasys't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et süstel või nõela pakend on kahjustatud, lahus on hägune või selles esineb hõljuvaid osakesi või ravim ei ole värvitu või helekollane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pegasys sisaldab

- Toimeaine on alfa-2a-peginterferoon. 0,5 ml lahust süstlis sisaldab 90, 135 või 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni.

- Abiained on naatriumkloriid, polüsorbaat 80, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja süstevesi.

Kuidas Pegasys välja näeb ja pakendi sisu

Pegasys on süstelahus süstlis (0,5 ml).

Pegasys 90 mikrogrammi süstelahus süstlis

Süstlile on märgitud skaalajaotised, mis vastavad annustele 90 mikrogrammi (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg ja 10 µg. Pakendis on 1 süstel koos süstlanõelaga.

Pegasys 135 mikrogrammi süstelahus süstlis

Süstlile on märgitud skaalajaotised, mis vastavad annustele 135 mikrogrammi (µg), 90 µg ja 45 µg. Pakendis on 1, 4 või mitmikpakendis 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit) koos süstlanõeltega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pegasys 180 mikrogrammi süstelahus süstlis

Süstlile on märgitud skaalajaotised, mis vastavad annustele 180 mikrogrammi (µg), 135 µg ja 90 µg. Pakendis on 1, 4 või mitmikpakendis 12 süstlit (kaks 6 süstliga pakendit) koos süstlanõeltega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Tootja

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kuidas Pegasys't süstida

Järgnevalt on selgitatud, kuidas eeltäidetud süstlas olevat Pegasys't endale või oma lapsele süstida. Palun lugege need juhised hoolikalt läbi ja järgige neid samm-sammult. Arst või õde õpetab teile, kuidas ravimit süstida.

Ettevalmistus

Enne ravimi manustamist peske käed korralikult puhtaks.

Pange valmis vajalikud esemed.

Leiate pakendist:

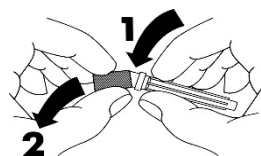
- Pegasys'e süstel
- süstlanõel

Ei sisaldu pakendis (tuleb endal muretseda):

- puhastuspadjake
- väike side või steriilne marlitampoon
- plaaster
- anum kasutatud süstevahendite jaoks

Süstla ja nõela ettevalmistamine

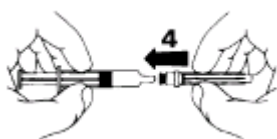
- Eemaldage kaitsekate nõela tagaosalt (1-2).



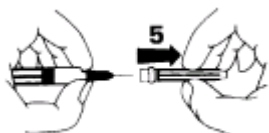
- Eemaldage kummikork süstlalt (3). Ärge puutuge süstla otsa.



- Kinnitage nõel kindlalt süstlale (4).



- Eemaldage süstlanõelalt nõelakate (5).



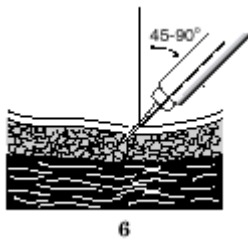
- Õhumullide süstlast eemaldamiseks hoidke süstalt nõelaga ülespoole. Koputage kergelt vastu süstalt, et õhumullid liiguksid süstla ülaossa. Lükake kolb aeglaselt õige annuseni, nii et kolvi serv puudutaks süstalt. Asetage tagasi nõelakate ja pange süstal kuni kasutamiseni horisontaalsesse asendisse.
- Laske lahusel enne süstimist saavutada toatemperatuur või soojendage süstalt peopesade vahel.

- Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt: ärge kasutage lahust, mille värvus on muutunud või milles leidub tükikesi.

Nüüd olete valmis annuse süstimiseks.

Lahuse süstimine

- Valige süstekoht kõhu- või reiepiirkonnas (v.a naba või taljejoon). Muutke iga kord süstekohta.
- Puhastage ja desinfitseerige süstekoha nahk puhastuspadjakesega.
- Laske nahal kuivada.
- Eemaldage nõelakate.
- Võtke ühe käe sõrmede vahele nahavolt. Teises käes hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel üleni nahavolti 45° ... 90° nurga all (**6**).



- Süstige lahus, vajutades kolvi õige annuse märgistuse juurest ettevaatlikult täiesti alla.
- Tõmmake nõel otse nahast välja.
- Vajadusel suruge paariks sekundiks süstekohale steriilne side.

Ärge masseerige süstekohta. Veritsuse korral asetage torkekohale plaaster.

Süstevahendite äraviskamine

Süstal, nõel ja teised süstevahendid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ning need tuleb pärast kasutamist ära visata. Visake süstal ja nõel ära suletud anumasse. Sobiva anuma saate arstilt, haiglast või apteekrilt.