

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 1 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a\*.

Iskazana količina odnosi se na interferon alfa-2a u peginterferonu alfa-2a, dakle bez pegilacije.

\* Djelatna tvar, peginterferon alfa-2a, kovalentni je spoj proteina interferona alfa-2a proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli* s bis-[monometoksipolietilenglikolom].

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s nekim od drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iz iste terapijske skupine. Dodatne informacije potražite u dijelu 5.1.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 1 ml sadrži 10 mg benzilnog alkohola.

Jedna bočica od 1 ml sadrži 0,05 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra i bezbojna do svijetložuta.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Kronični hepatitis B

##### *Odrasli bolesnici*

Pegasys je indiciran u liječenju kroničnog hepatitisa B pozitivnog na antigen ovojnice virusa hepatitisa B (HBeAg-pozitivnog) ili HBeAg-negativnog, u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre i dokazom replikacije virusa, povišenom razinom alanin aminotransferaze (ALT) i histološki dokazanom upalom jetre i/ili fibrozom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

##### *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 godine i stariji*

Pegasys je indiciran za liječenje HBeAg-pozitivnog kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata u dobi od 3 ili više godina koji nemaju cirozu ali imaju dokaz replikacije virusa i trajno povišene razine ALT-a u serumu. Za donošenje odluke o uvođenju liječenja u pedijatrijskih bolesnika vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

## Kronični hepatitis C

### *Odrasli bolesnici*

Pegasys je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima, za liječenje kroničnog hepatitisa C u bolesnika s kompenziranom bolesti jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za genotip specifičnu aktivnost prema virusu hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

### *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 5 godina i stariji*

Pegasys je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u djece i adolescenata u dobi od 5 ili više godina koji prethodno nisu bili liječeni i koji imaju pozitivan nalaz HCV RNA u serumu.

Prilikom donošenja odluke da se liječenje započne u djetinjstvu važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija uzrokuje inhibiciju rasta. Reverzibilnost inhibicije rasta nije izvjesna. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hepatitisom B ili C.

Također pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

Monoterapija za hepatitis C treba biti razmatrana samo u slučajevima kada postoje kontraindikacije za primjenu drugih lijekova.

### Doziranje

#### *Kronični hepatitis B – odrasli bolesnici*

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Pegasys kako HBeAg-pozitivnog tako i HBeAg-negativnog kroničnog hepatitisa B iznosi 180 mikrograma jedanput tjedno tijekom 48 tjedana. Za informacije o prediktivnim vrijednostima odgovora tijekom liječenja vidjeti dio 5.1.

#### *Kronični hepatitis C – odrasli bolesnici*

##### *Odrasli bolesnici koji po prvi puta započinju liječenje*

Preporučena doza za Pegasys je 180 mikrograma jedanput tjedno u kombinaciji s peroralno primijenjenim ribavirinom ili kao monoterapija.

Doza ribavirina koju treba primjenjivati u kombinaciji s lijekom Pegasys prikazana je u tablici 1. Navedene doze ribavirina treba uzimati s hranom.

##### *Trajanje liječenja – dvojna terapija lijekom Pegasys i ribavirinom*

Trajanje kombiniranoga liječenja kroničnoga hepatitisa C lijekom Pegasys i ribavirinom ovisi o genotipu virusa.

Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 1 u kojih je HCV RNA mjerljiva u 4. tjednu, bez obzira na količinu virusa prije liječenja, moraju biti podvrgnuti liječenju tijekom 48 tjedana.

Liječenje u trajanju od 24 tjedna može se razmotriti za bolesnike zaražene

- genotipom 1 s malom količinom virusa (LVL, engl. *low viral load*) ( $\leq 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja ili
- genotipom 4

koji su postali HCV RNA negativni u 4. tjednu i ostali negativni u 24. tjednu. No liječenje koje ukupno traje 24 tjedana može biti povezano s većim rizikom od relapsa nego 48-tjedno liječenje (vidjeti dio 5.1). U takvih bolesnika, prilikom donošenja odluke o trajanju liječenja, treba uzeti u obzir kakva je podnošljivost kombiniranog liječenja, te dodatne prognostičke faktore kao što je stupanj fibroze. Skraćivanje trajanja liječenja za bolesnike s genotipom 1 i velikom količinom virusa (HVL, engl. *high viral load*) ( $> 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, a koji su u 4. tjednu postali HCV RNA negativni i ostali HCV RNA negativni u 24. tjednu, treba razmotriti s još većom pažnjom jer ograničeni podaci koji su dostupni, upućuju da skraćivanje trajanja liječenja može značajno negativno utjecati na trajni virološki odgovor.

Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2 ili 3 kod kojih je HCV RNA mjerljiva u 4. tjednu, bez obzira na količinu virusa prije liječenja, moraju biti podvrgnuti liječenju 24 tjedna. Liječenje u trajanju od samo 16 tjedana može se razmotriti za odabrane bolesnike zaražene genotipom 2 ili 3 s LVL ( $\leq 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, koji postanu HCV negativni do 4. tjedna liječenja i ostanu HCV negativni do 16. tjedna liječenja. Trajanje liječenja od ukupno 16 tjedana može biti povezano s manjim izgledima razvijanja odgovora i povezano je s većim rizikom pojave relapsa nego 24-tjedno liječenje (vidjeti dio 5.1). U takvih bolesnika, prilikom razmatranja da li da se odstupi od standardnog 24-tjednog trajanja liječenja, treba uzeti u obzir podnošljivost kombiniranog liječenja, te prisutnost dodatnih kliničkih ili prognostičkih faktora kao što je stupanj fibroze. Skraćivanje trajanja liječenja za bolesnike s genotipom 2 ili 3 i s HVL ( $> 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, koji su postali HCV negativni do 4. tjedna, treba razmotriti opreznije jer to može značajno negativno utjecati na trajni virološki odgovor (engl. *sustained virological response*, SVR) (vidjeti tablicu 1).

Dostupni podaci za bolesnike zaražene genotipom 5 ili 6 su ograničeni, stoga se preporučuje kombinirano liječenje s 1000/1200 mg ribavirina u trajanju od 48 tjedana.

**Tablica 1: Preporučene doze za kombiniranu terapiju kod odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| Genotip                     | Doza lijeka Pegasys | Doza ribavirina                                                           | Trajanje                                   |
|-----------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Genotip 1 LVL s RVR*        | 180 mikrograma      | $< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$<br>$\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$ | 24 tjedna ili<br>48 tjedana                |
| Genotip 1 HVL s RVR*        | 180 mikrograma      | $< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$<br>$\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$ | 48 tjedana                                 |
| Genotip 4 s RVR*            | 180 mikrograma      | $< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$<br>$\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$ | 24 tjedna ili<br>48 tjedana                |
| Genotip 1 ili 4 bez RVR*    | 180 mikrograma      | $< 75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$<br>$\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$ | 48 tjedana                                 |
| Genotip 2 ili 3 bez RVR**   | 180 mikrograma      | 800 mg                                                                    | 24 tjedna                                  |
| Genotip 2 ili 3 LVL s RVR** | 180 mikrograma      | 800 mg <sup>(a)</sup>                                                     | 16 tjedana <sup>(a)</sup> ili<br>24 tjedna |
| Genotip 2 ili 3 HVL s RVR** | 180 mikrograma      | 800 mg                                                                    | 24 tjedna                                  |

\*RVR (engl. *rapid viral response*) = brzi virološki odgovor (nemjerljiva HCV RNA) u 4. tjednu i nemjerljiva HCV RNA u 24. tjednu;

\*\*RVR = brz virološki odgovor (HCV RNA negativna) do 4. tjedna

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

<sup>(a)</sup> Trenutno nije jasno rezultira li viša doza ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan temeljena na tjelesnoj težini) povećanim stopama trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*, SVR) u odnosu na dozu od 800 mg/dan, kada je liječenje skraćeno na 16 tjedana.

Konačan klinički utjecaj skraćenog početnog liječenja od 16 tjedana umjesto 24 tjedna nije poznat, s obzirom na potrebu za ponovnim liječenjem bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje i bolesnika u relapsu.

Preporučeno trajanje monoterapije lijekom Pegasys je 48 tjedana.

### Odrasli bolesnici koji su ranije liječeni

Preporučena doza lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom je 180 mikrograma jedanput tjedno primijenjena supkutano. U bolesnika čija je težina < 75 kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1000 mg ribavirina, a u onih čija je težina ≥75 kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1200 mg ribavirina bez obzira na genotip virusa.

U bolesnika u kojih je virus u 12. tjednu mjerljiv, potrebno je prekinuti liječenje. Preporučeno ukupno trajanje liječenja iznosi 48 tjedana. Ako se razmatra liječenje bolesnika zaraženih virusom genotipa 1 koji prethodno nisu odgovorili na liječenje peginterferonom i ribavirinom, preporučeno ukupno trajanje liječenja iznosi 72 tjedna (vidjeti dio 5.1).

### Odrasli bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

Preporučena doza lijeka Pegasys, u monoterapijskoj primjeni ili u kombinaciji s ribavirinom, iznosi 180 mikrograma jedanput tjedno, primijenjenog supkutano kroz 48 tjedana. U bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 tjelesne mase < 75 kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1000 mg ribavirina, a u onih čija je težina ≥75 kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1200 mg ribavirina. Bolesnici zaraženi drugim genotipovima HCV-a (osim genotipa 1) trebaju primiti dnevnu dozu od 800 mg ribavirina. Trajanje liječenja kraće od 48 tjedana nije dovoljno ispitano.

### Trajanje liječenja kada je Pegasys korišten u kombinaciji s drugim lijekovima

Također pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

### Predvidljivost odgovora i izostanka odgovora s dvojnog terapijom lijeka Pegasys i ribavirina - kod bolesnika koji po prvi puta započinju liječenje

Dokazano je da se kao pokazatelj trajnog odgovora javlja rani virološki odgovor do 12. tjedna, definiran kao smanjenje količine virusa za 2 log ili nemjerljiva razina HCV RNA (vidjeti tablice 2 i 13).

**Tablica 2: Prediktivna vrijednost virološkog odgovora u 12. tjednu primjene preporučenog načina doziranja kombinirane terapije lijekom Pegasys u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| Genotip              | Negativno                  |                      |                        | Pozitivno             |                |                         |
|----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
|                      | Bez odgovora do 12. tjedna | Bez trajnog odgovora | Prediktivna vrijednost | Odgovor do 12. tjedna | Trajni odgovor | Prediktivna vrijednost  |
| Genotip 1 (N=569)    | 102                        | 97                   | <b>95%</b><br>(97/102) | 467                   | 271            | <b>58%</b><br>(271/467) |
| Genotip 2 i 3 (N=96) | 3                          | 3                    | <b>100%</b><br>(3/3)   | 93                    | 81             | <b>87%</b><br>(81/93)   |

Negativna prediktivna vrijednost za trajni odgovor u bolesnika liječenih samo lijekom Pegasys bila je 98%.

Slična negativna prediktivna vrijednost uočena je u bolesnika koinficiranih HIV-HCV-om liječenih samo lijekom Pegasys ili u kombinaciji s ribavirinom (100% (130/130) odnosno 98% (83/85)).

Pozitivne prediktivne vrijednosti od 45% (50/110) i 70% (59/84) uočene su za genotip 1 i genotip 2/3 u bolesnika koinficiranih HIV-HCV-om koji se liječe kombiniranom terapijom.

*Predvidljivost pojave odnosno izostanka odgovora s dvojnog terapijom lijeka Pegasys i ribavirina - kod bolesnika koji su ranije liječeni*

U bolesnika koji ranije nisu odgovorili na liječenje te se ponovno liječe 48 odnosno 72 tjedna, supresija virusa u 12. tjednu (nemjerljiva razina HCV RNA definirana kao  $<50$  IU/ml) pokazala se kao prediktivna za trajni virološki odgovor. Vjerojatnost da se trajni virološki odgovor neće postići liječenjem u trajanju od 48 odnosno 72 tjedna, ako se supresija virusa ne postigne u 12. tjednu, bila je 96% (363 od 380) odnosno 96% (324 od 339). Vjerojatnost da će se trajni virološki odgovor postići liječenjem u trajanju od 48 odnosno 72 tjedna, ako se supresija virusa postigne u 12. tjednu, bila je 35% (20 od 57) odnosno 57% (57 od 100).

*Prilagodba doze u slučaju nuspojava u odraslih bolesnika*

*Općenito*

Kada je zbog umjerenih do jakih nuspojava (kliničkih i/ili laboratorijskih) potrebno prilagoditi početnu dozu, njezino smanjenje na 135 mikrograma uglavnom je dovoljno za odrasle bolesnike. U nekim je slučajevima, međutim, potrebno smanjenje doze na 90 mikrograma odnosno 45 mikrograma. Ponovno povećanje doze prema ili na početnu dozu treba razmotriti kada nuspojave oslabe (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

*Hematološke nuspojave (također vidjeti tablicu 3)*

U odraslih se preporučuje smanjenje doze ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) od 500 do  $<750$  stanica/mm<sup>3</sup>. U bolesnika u kojih je ABN  $<500$  stanica/mm<sup>3</sup> liječenje treba obustaviti dok ta vrijednost ne bude  $>1000$  stanica/mm<sup>3</sup>. Ponovno uvođenje lijeka Pegasys treba započeti dozom od 90 mikrograma te treba nadzirati broj neutrofila.

Smanjenje doze na 90 mikrograma preporučuje se ako je razina trombocita od 25 000 do  $<50$  000 stanica/mm<sup>3</sup>. Kada razina trombocita padne na  $<25$  000 stanica/mm<sup>3</sup>, preporučuje se prekid liječenja.

Posebne preporuke za hitnu obradu anemije u odraslih: Dozu ribavirina treba smanjiti na 600 miligrama/dan (200 miligrama ujutro i 400 miligrama uvečer) u bilo kojem od dva sljedeća slučaja: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne na  $<10$  g/dl odnosno  $\geq 8,5$  g/dl ili (2) ako u bolesnika sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne za  $\geq 2$  g/dl u bilo koja 4 tjedna liječenja. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina. U bilo kojem od sljedeća dva slučaja, primjenu ribavirina treba prekinuti: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne ispod 8,5 g/dl; odnosno (2) ako bolesnik sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava i dalje ima razinu hemoglobina ispod 12 g/dl usprkos četverotjednom liječenju smanjenom dozom ribavirina. Dođe li do popravljivanja patoloških nalaza, ribavirin se može ponovno uvesti u dozi od 600 miligrama/dan te naknadno povećati na 800 miligrama/dan, procijeni li tako liječnik. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina.

**Tablica 3: Prilagodba doze kod nuspojava u odraslih bolesnika (za daljnje upute također vidjeti tekst iznad)**

|                                              | smanjiti<br>ribavirin<br>na 600 mg                        | obustaviti<br>ribavirin                                      | smanjiti Pegasys<br>na<br>135/90/45<br>mikrograma | obustaviti<br>Pegasys           | prekinuti<br>kombiniran<br>o liječenje |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| Apsolutni broj<br>neutrofila                 |                                                           |                                                              | 500 do <750<br>stanica/mm <sup>3</sup>            | <500<br>stanica/mm <sup>3</sup> |                                        |
| Trombociti                                   |                                                           |                                                              | 25 000 do <50 000<br>stanica/mm <sup>3</sup>      |                                 | <25 000<br>stanica/mm <sup>3</sup>     |
| Hemoglobin<br>- bolesnik bez<br>bolesti srca | <10 g/dl i<br>≥8,5 g/dl                                   | <8,5 g/dl                                                    |                                                   |                                 |                                        |
| Hemoglobin<br>- stabilna bolest<br>srca      | smanjenje<br>≥2 g/dl u bilo<br>koja 4 tjedna<br>liječenja | <12 g/dl usprkos<br>4 tjedna liječenja<br>smanjenom<br>dozom |                                                   |                                 |                                        |

U bolesnika koji ne podnose ribavirin, liječenje treba nastaviti samo lijekom Pegasys.

#### Funkcija jetre

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C uobičajene su oscilacije u patološkim nalazima funkcije jetre. Kao i u liječenju drugim alfa interferonima, i u bolesnika liječenih lijekom Pegasys zamijećen je rast razina alanin aminotransferaza (ALT) iznad početnih vrijednosti, uključujući i bolesnike s virološkim odgovorom.

U kliničkim ispitivanjima kroničnog hepatitisa C u odraslih bolesnika, u 8 od 451 bolesnika koji su primali kombinaciju lijekova, zamijećeni su izolirani slučajevi povećanja razina ALT-a (≥10x od gornje granice normale [GGN], odnosno ≥2x od početne vrijednosti u bolesnika čija je početna vrijednosti ALT-a bila ≥10x GGN) koje je riješeno bez promjene doze. Ako je porast ALT-a progresivan ili stalan, dozu treba, za početak, smanjiti na 135 mikrograma. Nastavi li ALT i dalje progresivno rasti usprkos smanjenju doze odnosno ukoliko je rast praćen i povišenim bilirubinom ili znakovima dekompenzacije jetre, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s kroničnim hepatitisom B česta je pojava kratkotrajnog naglog porasta razina ALT-a koje su ponekad čak 10-erostruko veće od GGN-a, što može biti znak imunološkog klirensa. Liječenje se obično ne započinje ako je ALT >10x GGN. Treba razmisliti i o nastavku liječenja uz češće praćenje funkcije jetre tijekom naglog porasta razine ALT-a. Ako se doza lijeka Pegasys smanji ili se lijek prestane uzimati, liječenje se može nastaviti nakon što se naglo porasle vrijednosti počnu smanjivati (vidjeti dio 4.4).

#### Kronični hepatitis B i C - pedijatrijski bolesnici

Pegasys je kontraindiciran u novorođenčadi i male djece do 3 godine starosti jer sadrži benzilni alkohol kao pomoćnu tvar (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici koji započnu liječenje prije 18. rođendana trebaju ostati na pedijatrijskom režimu doziranja do kraja terapije.

Doziranje lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika temelji se na tjelesnoj površini (engl. *body surface area*, BSA). Za izračun tjelesne površine preporučuje se koristiti Mostellerovu jednadžbu:

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

Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika s kroničnim hepatitisom B je 48 tjedana.

Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa B trebaju biti zabilježene trajno povišene razine ALT-a u serumu. Stopa odgovora na liječenje bila je niža u bolesnika u kojih razina ALT-a na početku liječenja nije bila povišena ili je bila minimalno povišena (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C ovisi o genotipu virusa. Bolesnici zaraženi virusom genotipa 2 ili 3 trebaju dobiti 24 tjedna liječenja, dok se bolesnici zaraženi bilo kojim drugim genotipom trebaju liječiti tijekom 48 tjedana. Bolesnici koji i dalje imaju mjerljivu razinu HCV RNA unatoč početna 24 tjedna liječenja trebaju prekinuti liječenje jer nije vjerojatno da će s nastavkom liječenja uspjeti postići trajan virološki odgovor.

U tablici 4 navedene su preporučene doze lijeka Pegasys za djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 do 17 godina čija je tjelesna površina veća od 0,54 m<sup>2</sup> te za djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 do 17 godina čija je tjelesna površina veća od 0,71 m<sup>2</sup>.

**Tablica 4: Preporuke za doziranje lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B i kroničnim hepatitisom C**

| Raspon tjelesne površine (BSA) (m <sup>2</sup> ) |                      | Tjedna doza (mikrogrami) |
|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Kronični hepatitis C                             | Kronični hepatitis B |                          |
| 0,71-0,74                                        | 0,54-0,74            | 65                       |
| 0,75-1,08                                        |                      | 90                       |
| 1,09-1,51                                        |                      | 135                      |
| >1,51                                            |                      | 180                      |

U pedijatrijskih se bolesnika u slučaju toksičnosti može provesti prilagodba doze u najviše tri razine prije nego što se razmotri privremen ili trajan prekid liječenja (vidjeti tablicu 5).

**Tablica 5: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili kroničnim hepatitisom C**

| Početna doza (mikrogrami) | 1. razina smanjenja (mikrogrami) | 2. razina smanjenja (mikrogrami) | 3. razina smanjenja (mikrogrami) |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 65                        | 45                               | 30                               | 20                               |
| 90                        | 65                               | 45                               | 20                               |
| 135                       | 90                               | 65                               | 30                               |
| 180                       | 135                              | 90                               | 45                               |

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u slučaju toksičnosti kod pedijatrijske populacije s kroničnim hepatitisom B i kroničnim hepatitisom C prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u slučaju toksičnosti u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili kroničnim hepatitisom C**

| Toksičnost                                         | Prilagodba doze lijeka Pegasys                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenija                                       | 500 do < 750 stanica/mm <sup>3</sup> : odmah prilagoditi za 1 razinu.<br><br>250 do < 500 stanica/mm <sup>3</sup> : prekinuti primjenu do postizanja ≥ 1000 stanica/mm <sup>3</sup> , a zatim nastaviti s primjenom doze snižene za 2 razine i pratiti stanje.<br><br>< 250 stanica/mm <sup>3</sup> (ili febrilna neutropenija): obustaviti liječenje. |
| Trombocitopenija                                   | Trombociti od 25 000 do < 50 000 stanica/mm <sup>3</sup> : sniziti dozu za 2 razine.<br>Trombociti < 25 000 stanica/mm <sup>3</sup> : obustaviti liječenje.                                                                                                                                                                                            |
| Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) | Kod stalnog ili progresivnog povišenja vrijednosti od ≥ 5, ali < 10 puta iznad GGN-a, smanjiti dozu za 1 razinu i tjedno kontrolirati vrijednosti ALT-a kako biste bili sigurni da su stabilne ili se smanjuju.<br><br>Kod trajno povišenih vrijednosti ALT-a ≥ 10 x iznad GGN, obustaviti liječenje.                                                  |

### *Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika – dvojna terapija lijekom Pegasys i ribavirinom*

Preporučena doza ribavirina za djecu i adolescente u dobi od 5 do 17 godina s kroničnim hepatitisom C temelji se na tjelesnoj težini bolesnika, a ciljna doza je 15 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze. Raspored doziranja za djecu i adolescente tjelesne težine 23 kg ili više uz primjenu tableta ribavirina od 200 mg nalazi se u tablici 7. Bolesnici i njegovatelji ne smiju pokušavati lomiti tablete od 200 mg.

**Tablica 7: Preporuke za doziranje ribavirina za pedijatrijske bolesnike s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 do 17 godina**

| <b>Tjelesna težina (kg)</b> | <b>Dnevna doza ribavirina (približno 15 mg/kg/dan)</b> | <b>Broj tableta ribavirina</b>                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 23 – 33                     | 400 mg/dan                                             | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 34 – 46                     | 600 mg/dan                                             | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 47 – 59                     | 800 mg/dan                                             | 2 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 60 – 74                     | 1000 mg/dan                                            | 2 x 200 mg tableta prije podne<br>3 x 200 mg tableta poslije podne |
| ≥75                         | 1200 mg/dan                                            | 3 x 200 mg tableta prije podne<br>3 x 200 mg tableta poslije podne |

Važno je napomenuti da se ribavirin nikada ne smije davati kao monoterapija. Ako nije drugačije navedeno, u zbrinjavanju svih ostalih toksičnosti treba slijediti preporuke za odrasle.

Toksičnosti povezane s liječenjem ribavirinom, poput anemije koja se javi tijekom liječenja, u pedijatrijskih se bolesnika zbrinjavaju smanjivanjem pune doze. Razine smanjenja doze navedene su u tablici 8.

**Tablica 8: Preporuke za prilagodbu doze ribavirina u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| <b>Puna doza (približno 15 mg/kg/dan)</b> | <b>Prilagodba doze za jednu razinu (približno 7,5 mg/kg/dan)</b> | <b>Broj tableta ribavirina</b>                                     |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 400 mg/dan                                | 200 mg/dan                                                       | 1 x 200 mg tableta prije podne                                     |
| 600 mg/dan                                | 400 mg/dan                                                       | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 800 mg/dan                                | 400 mg/dan                                                       | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 1000 mg/dan                               | 600 mg/dan                                                       | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 1200 mg/dan                               | 600 mg/dan                                                       | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

U starijih bolesnika prilikom liječenja lijekom Pegasys nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu od 180 mikrograma na tjedan (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Snižena doza od 135 mikrograma jedanput tjedno preporučuje se u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2). Bez obzira na početnu dozu odnosno stupanj oštećenja bubrega, ove bolesnike treba nadzirati te u slučaju nuspojava prikladno smanjivati dozu lijeka Pegasys.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s kompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij A), Pegasys se pokazao učinkovitim i sigurnim. Pegasys nije ispitivan u bolesnika s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij B ili C, ili krvarenje varikoziteta jednjaka) (vidjeti dio 4.3).

Prema Child-Pughovoj klasifikaciji, bolesnici se dijele u skupine A, B i C, odnosno bolesnike s "blagim oštećenjem", "umjerenim oštećenjem" i "teškim oštećenjem" jetrene funkcije, što odgovara indeksima 5-6, 7-9 odnosno 10-15.

### **Modificirana procjena**

| Procjena                                 | Stupanj poremećaja | Indeks |
|------------------------------------------|--------------------|--------|
| Encefalopatija                           | nema               | 1      |
|                                          | stupanj 1-2        | 2      |
|                                          | stupanj 3-4*       | 3      |
| Ascites                                  | nema               | 1      |
|                                          | blagi              | 2      |
|                                          | umjereni           | 3      |
| S-bilirubin (mg/dl)                      | <2                 | 1      |
|                                          | 2,0-3              | 2      |
|                                          | >3                 | 3      |
| međunarodni sustav jedinica<br>SI=μmol/l | <34                | 1      |
|                                          | 34-51              | 2      |
|                                          | >51                | 3      |
| S-albumin (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      |

\* stupnjevanje prema Treyu, Burnsu i Saundersu (1966)

### Pedijatrijska populacija

Ograničeno je iskustvo s primjenom lijeka Pegasys u liječenju pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C u dobi od 3 do 5 godina ili onih koji ranije nisu odgovarajuće liječeni. Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika s HIV-HCV koinfekcijom niti onih s oštećenjem bubrežne funkcije.

### Način primjene

Pegasys se primjenjuje supkutano u abdomen ili bedro. U ispitivanjima je izloženost lijeku Pegasys bila smanjena nakon primjene lijeka u nadlakticu (vidjeti dio 5.2).

Za pripremu lijeka Pegasys upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

Pegasys je dizajniran tako da ga može primijeniti bolesnik ili njegovatelj. Svaku bočicu smije koristiti samo jedna osoba i namijenjena je za jednokratnu primjenu.

Preporučuje se odgovarajuća obuka osoba koje će primjenjivati lijek, a koje nisu zdravstveni radnici. Bolesnik mora pažljivo slijediti „Upute za korisnika“ koje su priložene u pakiranju lijeka.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, alfa interferone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- autoimuni hepatitis
- teško oštećenje jetrene funkcije ili dekompenzirana ciroza jetre

- prethodna teška bolest srca uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca u prethodnih šest mjeseci (vidjeti dio 4.4)
- bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om s cirozom i Child-Pugh indeksom  $\geq 6$ , osim ako se radi o indirektnoj hiperbilirubinemiji uzrokovanoj lijekovima kao što su atazanavir i indinavir
- kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina (vidjeti dio 4.5).
- novorođenčad i mala djeca do 3 godine starosti zbog pomoćne tvari benzilni alkohol (vidjeti dio 4.4 za benzilni alkohol)
- u pedijatrijskih bolesnika postojeće ili teško psihijatrijsko stanje u anamnezi, osobito teška depresija, suicidalne ideje ili pokušaj samoubojstva.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

**Psihijatrijski poremećaji i središnji živčani sustav (SŽS):** U nekih su bolesnika tijekom liječenja lijekom Pegasys primijećeni teški učinci na SŽS, posebno depresija, samoubilačke sklonosti i pokušaji samoubojstva. Ti su utjecaji potrajali i nakon prestanka liječenja, uglavnom tijekom razdoblja praćenja od 6 mjeseci. Tijekom primjene interferona alfa primijećeni su i drugi utjecaji na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno prema drugima kao pomisao na ubojstvo), bipolarnu poremećaje, maniju, konfuziju i promjenu mentalnog stanja. Sve bolesnike treba pažljivo promatrati kako bi se opazili bilo kakvi znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Ako se pojave simptomi psihijatrijskih poremećaja, liječnik mora biti svjestan potencijalne ozbiljnosti situacije i mogućih neželjenih učinaka te mora razmisliti o potrebi primjene odgovarajućih terapijskih mjera. Ako psihijatrijski problemi potraju ili se pogoršaju ili se pak otkriju samoubilačke sklonosti, preporučuje se prekid liječenja lijekom Pegasys, praćenje bolesnika i psihijatrijska intervencija po potrebi.

*Bolesnici s teškim psihijatrijskim stanjima ili teškim psihijatrijskim stanjima u anamnezi:* ako je procijenjeno da je liječenje lijekom Pegasys neophodno bolesniku koji pati ili je patio od teških psihijatrijskih stanja, liječenje treba započeti tek nakon odgovarajuće individualne dijagnoze i terapijskog zbrinjavanja psihijatrijskog stanja. Primjena lijeka Pegasys u djece i adolescenata s postojećim ili teškim psihijatrijskim stanjima u anamnezi je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

*Bolesnici koji uzimaju/zlorabe sredstva ovisnosti:* Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe interferonom alfa. Ako se liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika ocijeni neophodnim, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u ocjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili novonastalog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

## **Rast i razvoj (djeca i adolescenti)**

Tijekom liječenja lijekom Pegasys +/- ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina smanjenje tjelesne težine i zastoj u rastu bili su česti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Očekivanu korist od liječenja potrebno je u svakom pojedinom slučaju pažljivo odvagati u odnosu na podatke o sigurnosti primjene u djece i adolescenata iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Važno je uzeti u obzir da je liječenje lijekom Pegasys +/- ribavirinom izazvalo zastoj u rastu tijekom liječenja čija reverzibilnost nije sigurna.

Rizik od zastoja u rastu treba odvagati u odnosu na obilježja bolesti u djeteta, primjerice znakove progresije bolesti (prije svega fibroze), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (poput koinfekcije HIV-om) kao i prognostičke faktore odgovora (za infekciju HBV-om prvenstveno genotip HBV-a i razine ALT-a; za infekciju HCV-om prvenstveno genotip HCV-a i razine HCV RNA) (vidjeti dio 5.1).

Kad god je moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se umanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugoročnim učincima na spolno sazrijevanje.

## Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## Laboratorijske pretrage prije liječenja i za vrijeme liječenja

Prije početka liječenja lijekom Pegasys, za sve se bolesnike preporučuju standardne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage.

Niže su navedene preporučene početne vrijednosti za uvođenje liječenja:

- trombociti  $\geq 90\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>
- ABN  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>
- kontrolirana funkcija štitnjače (TSH i T4)

Hematološke pretrage treba ponoviti nakon 2 odnosno 4 tjedna, a biokemijske pretrage nakon 4. tjedna liječenja. Povremeno treba raditi i dodatne pretrage tijekom liječenja (uključujući praćenje glukoze).

U kliničkim ispitivanjima liječenje lijekom Pegasys povezivano je s padom ukupnoga broja leukocita (engl. *white blood cell*, WBC) i ABN-a, obično unutar prva 2 tjedna liječenja (vidjeti dio 4.8). Nastavak pada nakon 8 tjedana liječenja bio je rijedak. Smanjenje apsolutnog broja neutrofila reverzibilno je nakon smanjenja doze ili prekida liječenja (vidjeti dio 4.2) te doseže normalne vrijednosti do 8. tjedna u većine bolesnika, a vraća se na početne vrijednosti u svih bolesnika nakon otprilike 16 tjedana.

Liječenje lijekom Pegasys povezano je s padom broja trombocita koji bi se u razdoblju praćenja nakon prestanka primjene lijeka vratio na razine prije liječenja (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom, opaženo je da se anemija (hemoglobin  $<10$  g/dl) javila u do 15% bolesnika koji boluju od kroničnog hepatitisa C. Učestalost anemije ovisi o trajanju liječenja i dozi ribavirina (vidjeti dio 4.8). Rizik od razvoja anemije veći je u ženskoj populaciji.

Potreban je oprez ukoliko se Pegasys primjenjuje s drugim potencijalno mijelosupresivnim lijekovima.

U literaturi su prijavljene pancitopenija i supresija koštane srži koje se javljaju unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova mijelotoksičnost je bila

reverzibilna unutar 4 do 6 tjedana nakon prestanka primjene HCV antivirusne terapije i istovremene primjene azatioprina, te se nije ponovila nakon ponovnog uvođenja jednog od ovih lijekova kao monoterapije (vidjeti dio 4.5).

Primjena kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji nisu odgovorili na ranije liječenje nije dovoljno ispitana u bolesnika koji su prekinuli prethodno liječenje zbog hematoloških nuspojava. Liječnici koji razmatraju liječenje u takvih bolesnika moraju pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi ponovnog liječenja.

#### Endokrini sustav

Prilikom primjene alfa interferona, uključujući i Pegasys, zabilježeni su poremećaji u funkciji štitnjače odnosno pogoršanja već postojećih poremećaja štitnjače. Prije početka liječenja lijekom Pegasys, potrebno je izmjeriti razine TSH i T4. Ako se razine TSH mogu farmaceutskim sredstvima održavati u granicama normale, moguće je započeti/nastaviti liječenje lijekom Pegasys. Ako bolesnik tijekom liječenja razvije kliničke simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitnjače, mora se provjeriti razina TSH (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih lijekom Pegasys zamijećene su pojave hipoglikemije, hiperglikemije i dijabetesa melitusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji se nalaze u stanju koje nije moguće uspješno kontrolirati lijekovima, ne smiju započinjati monoterapiju lijekom Pegasys niti kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom. Bolesnici u kojih se to stanje pojavilo tijekom liječenja i ne može se kontrolirati lijekovima, moraju prekinuti liječenje lijekom Pegasys odnosno lijekom Pegasys i ribavirinom.

#### Kardiovaskularni sustav

Hipertenzija, supraventrikularne aritmije, kongestivno zatajenje srca, bol u prsima i infarkt miokarda povezani su s liječenjem alfa interferonima, uključujući Pegasys. Preporučuje se da bolesnici s prethodnim srčanim tegobama prije početka liječenja lijekom Pegasys naprave elektrokardiogram. Ukoliko dođe do bilo kakvog pogoršanja kardiovaskularnog statusa, liječenje se mora obustaviti ili prekinuti. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, pojava anemije može zahtijevati smanjenje doze odnosno prekid primjene ribavirina (vidjeti dio 4.2).

#### Funkcija jetre

Liječenje lijekom Pegasys treba prekinuti u bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju znakove dekompenzacije jetre. U bolesnika liječenih lijekom Pegasys, uključujući i bolesnike s virološkim odgovorom, zamijećen je rast razina ALT-a iznad početnih vrijednosti. Nastavi li ALT rasti i dalje do klinički značajnih razina usprkos smanjenju doze, ili je popraćen s povišenom razinom direktnog bilirubina, liječenje treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pogoršanje bolesti tijekom liječenja kroničnog hepatitisa B, za razliku od kroničnog hepatitisa C, nije rijetko i karakteriziraju ga kratkotrajna i potencijalno znatna povećanja razina ALT-a u serumu. Znatnast nagli porast razina transaminaza primijećen u kliničkim ispitivanjima lijeka Pegasys pri liječenju HBV-a bio je popraćen blagim promjenama u drugim parametrima jetrenih funkcija i bez znakova dekompenzacije jetre. U otprilike pola slučajeva naglog porasta koji je deseterostruko premašivao GGN, doza lijeka Pegasys je smanjena ili izostavljena sve do normalizacije razina transaminaza, dok je u drugoj polovici terapija nastavljena bez promjena. U svim se slučajevima preporučuje češće praćenje jetrenih funkcija.

#### Preosjetljivost

Za vrijeme liječenja alfa interferonima rijetko su zamjećivane snažne akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Dođe li do takvih reakcija, liječenje treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju. U slučajevima prolaznih osipa nije potrebno prekidati liječenje.

## Autoimuna bolest

Za vrijeme liječenja alfa interferonima zamijećen je nastanak autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici skloni razvoju autoimunih poremećaja izloženi su većem riziku. Treba pažljivo procijeniti bolesnike sa znakovima i simptomima koji odgovaraju onima kod autoimunih poremećaja te ponovno razmotriti odnos koristi i rizika koje donosi nastavak liječenja interferonima (vidjeti *Endokrini sustav* u dijelovima 4.4 i 4.8).

Prijavljeni su slučajevi Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom. Ovaj sindrom je granulomatozno upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ukoliko postoji sumnja na VKH sindrom, antivirusna terapija bi se trebala prekinuti, i treba razmisliti o kortikosteroidnoj terapiji (vidjeti dio 4.8).

## Vrućica/infekcije

Premda vrućica može biti povezana sa sindromom sličnim gripi koji se često pojavljuje za vrijeme liječenja interferonima, u slučaju tvrdokorne vrućice treba isključiti druge uzroke, naročito ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), posebno u bolesnika s neutropenijom. Teške infekcije (bakterijske, virusne, gljivične) i sepsa primijećene su tijekom liječenja interferonima alfa, među kojima i lijekom Pegasys. Treba odmah započeti odgovarajuće antimikrobno liječenje, a potrebno je razmotriti i prekid liječenja.

## Promjene na očima

Retinopatija, uključujući krvarenje u mrežnici, makularne degeneracije (engl. *cotton wool spots*), papiloedem, očna neuropatija i opstrukcija arterija ili vena mrežnice koja može rezultirati gubitkom vida, rijetko su prijavljene prilikom liječenja lijekom Pegasys. Prije početka liječenja, svi bolesnici trebaju napraviti pregled očiju. Bolesnici koji se žale na smanjenje ili gubitak vida moraju čim prije otići na očni pregled. Odrasli i pedijatrijski bolesnici s postojećim poremećajima vida (npr. s dijabetičkom ili hipertenzivnom retinopatijom) trebaju tijekom liječenja lijekom Pegasys povremeno napraviti oftalmološki pregled. Liječenje lijekom Pegasys treba prekinuti kod bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju nove poremećaje ili kod kojih dođe do pogoršanja postojećih oftalmoloških poremećaja.

## Plućne promjene

Tijekom liječenja lijekom Pegasys zamijećeni su plućni simptomi koji su uključivali dispneju, plućne infiltrate, upalu pluća i pneumonitis. U slučaju znakova stalnih ili neobjašnjivih infiltrata odnosno oštećenja funkcije pluća, liječenje se mora prekinuti.

## Kožni poremećaji

Primjena alfa interferona povezana je s pojavom ili pogoršanjem psorijaze i sarkoidoze. Treba biti oprezan prilikom primjene lijeka Pegasys u bolesnika sa psorijazom, a dođe li do pojave ili pogoršanja psorijatičnih lezija, treba razmotriti prekid liječenja.

## Transplantacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s presađenom jetrom i drugim presađenim organima. Odbacivanje jetrenog i bubrežnog presatka prijavljeno je kod liječenja samo lijekom Pegasys ili u kombinaciji s ribavirinom.

## Bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

Pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju istodobno s terapijom HCV-a kako biste bili upoznati i mogli nadzirati toksičnost specifičnu za svaki lijek, kao i mogućnost preklapanja toksičnosti s lijekom Pegasys primijenjenim s ribavirinom ili bez njega. U istraživanju NR15961, u kojemu su se bolesnici istodobno liječili stavudinom i interferonom s ribavirinom ili bez njega, u 3% (12/398) slučajeva došlo je do pojave pankreatitisa i/ili laktičke acidoze.

Bolesnici koji su uz HCV istodobno zaraženi i HIV-om te primaju viskoaktivnu antiretrovirusnu terapiju, tzv. HAART (engl. *highly active antiretroviral therapy*) izloženi su povećanom riziku razvoja laktičke acidoze. Stoga je pri uvođenju lijeka Pegasys i ribavirina HAART terapiji potreban oprez (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om s uznapredovalom cirozom koji primaju HAART, izloženi su povišenom riziku od zatajenja jetre i mogućeg fatalnog ishoda, ako se liječe ribavirinom u kombinaciji s interferonima, uključujući i Pegasys. Osnovne karakteristike koinficiranih bolesnika s cirozom koje mogu biti povezane s dekompenzacijom jetre su: povećana razina bilirubina u serumu, smanjena razina hemoglobina, povišena razina alkalne fosfataze ili smanjen broj trombocita te liječenje didanozinom (ddI).

Istovremena primjena ribavirina i zidovudina ne preporučuje se zbog povećanog rizika od anemije (vidjeti dio 4.5).

Tijekom liječenja, bolesnike istodobno zaražene HCV-om i HIV-om treba strogo nadzirati radi znakova i simptoma dekompenzacije jetre (uključujući ascites, encefalopatiju, krvarenje iz varikoziteta, oštećenu funkciju jetre; npr. Child-Pugh indeks 7 ili veći). Na Child-Pugh indeks mogu utjecati faktori povezani s liječenjem (indirektna hiperbilirubinemija, smanjeni albumin) koji nisu nužno povezani s dekompenzacijom jetre. Liječenje lijekom Pegasys treba odmah prekinuti u bolesnika s dekompenzacijom jetre.

Za bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HCV-om s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti. Stoga je potreban oprez prilikom liječenja bolesnika s niskim brojem CD4 stanica.

## Poremećaji zubi i desni

U bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, prijavljeni su poremećaji zubi i desni koji mogu izazvati gubitak zuba. Uz to suhoća usta može imati štetne posljedice na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina. Bolesnici trebaju temeljito prati zube dva puta dnevno i redovito ići na preglede kod stomatologa. Osim toga, kod nekih bolesnika može doći do povraćanja. Ako dođe do takve reakcije, treba ih savjetovati da nakon toga temeljito isperu usta.

## Primjena peginterferona kao dugotrajne monoterapije održavanja (neodobrena primjena)

U randomiziranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u SAD-u (HALT-C) u bolesnika s HCV-om s različitim stupnjevima fibroze, koji nisu odgovorili na liječenje, ispitivano je liječenje samo lijekom Pegasys u dozi od 90 mikrograma tjedno u trajanju od 3,5 godine, te nije primijećeno značajno smanjenje napredovanja fibroze kao ni povezanih kliničkih događaja.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“). Ne smije se davati prerano rođenoj djeci i novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije te anafilaktoidne reakcije u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Ovaj lijek sadrži polisorbata 80. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Primjena lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno u trajanju od 4 tjedna u zdravih muških ispitanika nije imala nikakvih učinaka na farmakokinetiku mefenitoina, dapsona, debrisoquina i tolbutamida, što ukazuje na to da Pegasys nema nikakav učinak na metaboličku aktivnost izoenzima citokroma P450 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 *in vivo*.

U istom ispitivanju zabilježeno je 25%-tno povećanje AUC-a teofilina (pokazatelj aktivnosti citokroma P450 1A2), čime se Pegasys pokazao kao inhibitor aktivnosti citokroma P450 1A2. U bolesnika koji istodobno uzimaju teofilin i Pegasys treba nadzirati koncentracije teofilina u serumu i prema potrebi prilagoditi dozu teofilina. Najjača interakcija između teofilina i lijeka Pegasys očekuje se nakon 4. tjedna liječenja lijekom Pegasys.

##### Bolesnici inficirani samo HCV-om ili samo HBV-om

Farmakokinetičko ispitivanje u koje su bila uključena 24 HCV bolesnika istodobno liječena metadonskom terapijom održavanja (medijan doze 95 mg; raspon od 30 mg do 150 mg), liječenje lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma supkutano jedanput tjedno, kroz 4 tjedna bilo je povezano s 10% do 15% višim srednjim razinama metadona od početnih. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat; iako se bolesnici moraju pratiti zbog znakova i simptoma metadonske toksičnosti. Rizik od produljenja QTc intervala treba uzeti u obzir naročito u bolesnika koji primaju veće doze metadona.

Ribavirin, koji ima inhibitorni učinak na inozin monofosfat dehidrogenazu, može interferirati s metabolizmom azatioprina te vjerojatno dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koji je bio povezan s mijelotoksičnošću u bolesnika liječenih s azatioprinom. Primjena peginterferona alfa-2a i ribavirina istodobno s azatioprinom mora se izbjegavati. U pojedinim slučajevima gdje korist primjene ribavirina istodobno s azatioprinom opravdava potencijalni rizik, preporučuje se strogi hematološki nadzor tijekom istovremene primjene s azatioprinom radi prepoznavanja znakova mijelotoksičnosti u slučaju kojih se liječenje ovim lijekovima mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Rezultati farmakokinetičke pivotalne studije faze III pokazali su da ne postoji farmakokinetička interakcija lamivudina s lijekom Pegasys u bolesnika oboljelih od HBV-a ili između lijeka Pegasys i ribavirina u bolesnika oboljelih od HCV-a.

Kliničko ispitivanje kombinacije telbivudina 600 mg/dan s pegiliranim interferonom alfa-2a 180 mikrograma jednom tjedno supkutanom primjenom za liječenje HBV-a, pokazuje da je ta kombinacija povezana s povećanim rizikom razvika periferne neuropatije. Mehanizam nastanka ovih događaja nije poznat, stoga istovremena primjena telbivudina i drugih interferona (pegiliranih ili standardnih) može također nositi povećani rizik. Osim toga, korist kombinacije telbivudina s interferonom alfa (pegiliranim ili standardnim) nije trenutno potvrđena. Stoga je kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## Bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

U 47 bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om nije jasno dokazana interakcija između lijekova tijekom 12-tjednog farmakokinetičkog podispitivanja učinaka ribavirina na unutarstaničnu fosforilaciju određenih nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (lamivudin i zidovudin ili stavudin). Međutim, zbog veće varijabilnosti, intervali pouzdanosti bili su prilično široki. Čini se da na izloženost ribavirina u plazmi nije utjecala istovremena primjena nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI).

Ne preporučuje se istovremena primjena ribavirina i didanozina. Izloženost didanozinu ili njegovim aktivnim metabolitima (5'-dideoksiadenozin trifosfat) povećava se *in vitro* ako se didanozin primjenjuje istodobno s ribavirinom. U slučajevima primjene ribavirina, zabilježene su pojave zatajenja jetre sa smrtnim ishodom, kao i periferna neuropatija, pankreatitis i simptomska hiperlaktatemija/laktička acidoza.

Prijavljeno je pogoršanje anemije uslijed primjene ribavirina dok je zidovudin bio dio režima liječenja HIV-a, iako se točan mehanizam još treba razjasniti. Istovremena primjena ribavirina i zidovudina ne preporučuje se zbog povećanog rizika od anemije (vidjeti dio 4.4). Ukoliko je došlo do anemije, treba razmotriti zamjenu zidovudina u režimu kombinirane antiretrovirusne terapije. To je naročito važno za bolesnike kod kojih je već zabilježena anemija uzrokovana zidovudinom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni pegiliranoga interferona alfa-2a u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Istraživanja interferona alfa-2a u životinja pokazala su njihovu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), a mogući rizik za ljude nije poznat. Pegasys se tijekom trudnoće uzima samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se peginterferon alfa-2a ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

### Plodnost

Nema podataka o učincima peginterferona alfa-2a na plodnost žena. Pri primjeni peginterferona alfa-2a u ženki majmuna opaženo je produljenje menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 5.3).

### *Primjena s ribavirinom*

Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci dokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. U trudnica je liječenje ribavirinom kontraindicirano. Mora se poduzeti potpuna zaštita radi izbjegavanja trudnoće u bolesnica odnosno partnerica bolesnika koji primaju Pegasys u kombinaciji s ribavirinom. Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 7 mjeseca nakon prestanka liječenja. Pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pegasys malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike sa simptomima omaglice, konfuzije, pospanosti ili zamora treba upozoriti da ne voze odnosno da ne upravljaju strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Kronični hepatitis B u odraslih bolesnika*

U kliničkim ispitivanjima liječenja u trajanju od 48 tjedana i praćenja tijekom sljedeća 24 tjedna pokazalo se da je sigurnosni profil lijeka Pegasys kod kroničnog hepatitisa B sličan profilu zabilježenom kod kroničnog hepatitisa C. Izuzev vrućice, učestalost većine prijavljenih nuspojava bila je zamjetno niža u bolesnika s kroničnim hepatitisom B koji su primali monoterapiju lijekom Pegasys u usporedbi s bolesnicima s kroničnim hepatitisom C koji su primali monoterapiju lijekom Pegasys (vidjeti tablicu 9). Nuspojave su se javile u 88% bolesnika liječenih lijekom Pegasys u usporedbi s 53% bolesnika u usporednoj skupini liječenoj lamivudinom, dok su se u 6% bolesnika liječenih lijekom Pegasys i 4% bolesnika liječenih lamivudinom tijekom ispitivanja javile ozbiljne nuspojave. Nuspojave ili poremećaji laboratorijskih parametara uzrokovali su povlačenje iz liječenja u 5% bolesnika liječenih lijekom Pegasys, dok se iz liječenja lamivudinom iz istih razloga povuklo manje od 1% bolesnika. Postotak bolesnika s cirozom koji su se povukli iz liječenja sličan je postotku ukupne populacije u svakoj liječenoj skupini.

#### *Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika*

Učestalost i intenzitet najčešće prijavljenih nuspojava sličan je u bolesnika liječenih lijekom Pegasys i onih liječenih interferonom alfa-2a (vidjeti tablicu 9). Najčešće zabilježene nuspojave pri liječenju lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma bile su uglavnom blagoga do umjerenog intenziteta bez potrebe za promjenom doze odnosno prekidom liječenja.

#### Kronični hepatitis C u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje

Općenito, sigurnosni profil primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje, bio je sličan onome u bolesnika koji još nikada nisu bili liječeni. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom, a u kojem su bolesnici liječeni u trajanju od 48 ili 72 tjedna, učestalost prekida liječenja lijekom Pegasys i prekida liječenja ribavirinom zbog nuspojava ili laboratorijskih poremećaja bila je 6% odnosno 7% u grupi koja je liječena 48 tjedana te 12% odnosno 13% u grupi koja je liječena 72 tjedna. Slično tome, u bolesnika s cirozom ili razvojem ciroze, učestalost prekida liječenja lijekom Pegasys i prekida liječenja ribavirinom bila je veća u grupama koje su liječene 72 tjedna (13% odnosno 15%) nego u grupama koje su liječene 48 tjedana (6% odnosno 6%). Bolesnici u kojih je ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom prekinuto zbog hematološke toksičnosti bili su izuzeti i nisu bili uključeni u ovo ispitivanje.

U jednom drugom kliničkom ispitivanju, bolesnici s uznapredovalom fibrozom ili cirozom (stupanj od 3 do 6 po Ishaku) i najnižim početnim brojem trombocita od 50 000 stanica/mm<sup>3</sup>, liječeni su 48 tjedana. Laboratorijski hematološki poremećaji primijećeni tijekom prvih 20 tjedana ispitivanja obuhvaćali su anemiju (u 26% bolesnika razina hemoglobina bila je < 10 g/dl), neutropeniju (u 30% bolesnika ABN je bio < 750 stanica/mm<sup>3</sup>) i trombocitopeniju (u 13% bolesnika broj trombocita bio je < 50 000 stanica/mm<sup>3</sup>) (vidjeti dio 4.4).

#### Bolesnici s kroničnim hepatitisom C i HIV koinfekcijom

Prijavljeni profili kliničkih nuspojava za Pegasys, sam ili u kombinaciji s ribavirinom, u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om slični su profilima zabilježenima u bolesnika zaraženih samo HCV-om. Za  $\geq 1\%$  do  $\leq 2\%$  bolesnika zaraženih HIV-om i HCV-om na kombiniranom liječenju lijekom Pegasys i ribavirinom, prijavljene su i druge nuspojave: hiperlaktacidemija/laktična acidoza, gripa, upala pluća, afektivna labilnost, apatija, tinitus, bol u ždrijelu i grkljanu, heilitis, stečena lipodistrofija i kromaturija. Liječenje lijekom Pegasys bilo je povezano sa smanjenjem ukupnog broja CD4+ stanica u razdoblju od 4 tjedna bez smanjenja postotka (udjela) CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica reverzibilno je nakon smanjenja doze ili prekida liječenja. Primjena lijeka Pegasys nije

imala vidljiv negativan učinak na kontrolu HIV viremije tijekom liječenja ili razdoblja praćenja. Za bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HCV-om s brojem CD4+ stanica < 200/μl, dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti.

#### Tablični prikaz nuspojava

U tablici 9 nalazi se sažetak prijavljenih nuspojava za liječenje samo lijekom Pegasys u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C i za kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima grupirane su prema učestalosti određenoj na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Za spontane prijave nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet učestalost je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 9: Prijavljene nuspojave pri liječenju samo lijekom Pegasys u bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C, ili pri kombiniranoj terapiji lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet**

| Organski sustav                                                                 | Vrlo često | Često                                                                                                                        | Manje često                 | Rijetko                                                          | Vrlo rijetko                                         | Nepoznata učestalost                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                                                         |            | bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, oralna kandidijaza, herpes simpleks, gljivične, virusne i bakterijske infekcije | upala pluća, infekcija kože | endokarditis, upala vanjskog uha                                 |                                                      | sepsa                                                                    |
| Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) |            |                                                                                                                              | novotvorina jetre           |                                                                  |                                                      |                                                                          |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                                               |            | trombocitopenija, anemija, limfadenopatija                                                                                   |                             | pancitopenija                                                    | aplastična anemija                                   | izolirana aplazija crvene krvne loze                                     |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                  |            |                                                                                                                              | sarkoidoza, tiroiditis      | anafilaksija, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis | idiopatska ili trombotska trombocitopenijska purpura | odbacivanje jetrenog ili bubrežnog presatka, Vogt-Koyanagi-Harada bolest |
| Endokrini poremećaji                                                            |            | hipotireoidizam, hipertireoidizam                                                                                            | dijabetes                   | dijabetička ketoacidoza                                          |                                                      |                                                                          |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                                               | anoreksija |                                                                                                                              | dehidracija                 |                                                                  |                                                      |                                                                          |

| <b>Organski sustav</b>                          | <b>Vrlo često</b>                            | <b>Često</b>                                                                                                                               | <b>Manje često</b>               | <b>Rijetko</b>                                                                                                                                      | <b>Vrlo rijetko</b> | <b>Nepoznata učestalost</b>                       |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| Psihijatrijski poremećaji                       | depresija*, anksioznost, nesanica*           | agresija, promjene raspoloženja, emocionalni poremećaji, nervoza, smanjen libido                                                           | samoubilačke misli, halucinacije | samoubojstvo, psihotični poremećaji                                                                                                                 |                     | manija, bipolarni poremećaji, pomisao na ubojstvo |
| Poremećaji živčanog sustava                     | glavobolja, omaglica*, otežana koncentracija | sinkopa, migrena, oštećenje pamćenja, slabost, hipoestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, poremećaj okusa, noćne more, somnolencija | periferna neuropatija            | koma, konvulzije, paraliza lica                                                                                                                     |                     | cerebralna ishemija                               |
| Poremećaji oka                                  |                                              | nejasan vid, bol u oku, upala oka, kseroftalmija                                                                                           | retinalno krvarenje              | optička neuropatija, edem papile vidnog živca, poremećaj krvnih žila mrežnice, retinopatija, ulkus rožnice                                          | gubitak vida        | serozna odvajanja retine, optički neuritis        |
| Poremećaji uha i labirinta                      |                                              | vertoglavica, uholbolja                                                                                                                    | gubitak sluha                    |                                                                                                                                                     |                     |                                                   |
| Srčani poremećaji                               |                                              | tahikardija, periferni edem, palpitacije                                                                                                   |                                  | infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija, angina, aritmija, fibrilacija atrijske, perikarditis, supraventrikularna tahikardija |                     |                                                   |
| Krvožilni poremećaji                            |                                              | navale crvenila                                                                                                                            | hipertenzija                     | cerebralno krvarenje, vaskulitis                                                                                                                    |                     | periferna ishemija                                |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | dispneja, kašalj                             | dispneja u naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinitis, grlobolja                                       | piskanje                         | intersticijski pneumonitis uključujući smrtni ishod, plućna embolija                                                                                |                     | plućna arterijska hipertenzija <sup>s</sup>       |

| Organski sustav                                      | Vrlo često                                                                                    | Često                                                                                                                             | Manje često                  | Rijetko                                  | Vrlo rijetko                                                                             | Nepoznata učestalost                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Poremećaji probavnog sustava                         | proljevanje*, mučnina*, bol u trbuhu*                                                         | povraćanje, dispepsija, disfagija, ulceracija u usnoj šupljini, krvarenje iz desni, glositis, stomatitis, flatulencija, suha usta | gastrointestinalno krvarenje | peptični ulkus, pankreatitis             |                                                                                          | ishemični kolitis, pigmentacija jezika |
| Poremećaji jetre i žuči                              |                                                                                               |                                                                                                                                   | poremećaj rada jetre         | zatajenje jetre, kolangitis, masna jetra |                                                                                          |                                        |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | alopecija, dermatitis, svrbež, suha koža                                                      | psorijaza, urtikarija, ekcem, osip, pojačano znojenje, poremećaj kože, fotoosjetljivost, noćno znojenje                           |                              |                                          | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multiformni eritem |                                        |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mialgija, artralgija                                                                          | bol u leđima, artritis, slabost mišića, bolovi u kostima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima                |                              | miozitis                                 |                                                                                          | rabdomioliza                           |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                                               |                                                                                                                                   |                              | zatajenje bubrega                        |                                                                                          |                                        |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            |                                                                                               | impotencija                                                                                                                       |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | pireksija, tresavica*, bol*, astenija, umor, reakcija na mjestu injiciranja*, razdražljivost* | bol u prsištu, bolest nalik gripi, slabost, letargija, navale vrućine, žeđ                                                        |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Pretrage                                             |                                                                                               | smanjenje težine                                                                                                                  |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije        |                                                                                               |                                                                                                                                   |                              | predoziranje                             |                                                                                          |                                        |

\* Te su nuspojave česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u bolesnika s kroničnim hepatitisom B liječenih samo lijekom Pegasys

§ Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

## Opis odabranih nuspojava

### *Plućna arterijska hipertenzija*

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

### *Laboratorijski nalazi*

Liječenje lijekom Pegasys povezano je sa sljedećim patološkim laboratorijskim nalazima: povišene vrijednosti ALT-a, povišene razine bilirubina, poremećeni elektroliti (hipokalijemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija i povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja samo lijekom Pegasys, kao i u kombiniranoj primjeni s ribavirinom, do 2% bolesnika je imalo povišene razine ALT-a zbog čega su doze morale biti prilagođene ili liječenje prekinuto.

Liječenje lijekom Pegasys povezano je sa smanjenjem hematoloških vrijednosti (leukopenija, neutropenija, limfopenija, trombocitopenija i smanjenje hemoglobina) koje su se uglavnom popravljale nakon prilagodbe doze i vraćale na razine koje su zabilježene prije liječenja unutar 4-8 tjedana po prestanku liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Umjerena neutropenija (ABN:  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) zabilježena je u 24% (216/887), a teška neutropenija (ABN:  $<0,5 \times 10^9/l$ ) u 5% (41/887) bolesnika koji su 48 tjedana primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma u kombinaciji s ribavirinom od 1000/1200 miligrama.

### *Antitijela na interferon*

1-5% bolesnika liječenih lijekom Pegasys razvilo je neutralizirajuća antitijela na interferon. Kao i s drugim interferonima, veća incidencija neutralizirajućih antitijela primijećena je u slučaju kroničnog hepatitisa B. Ni u jednoj bolesti, međutim, to nije bilo u vezi s nedostatkom terapijskog odgovora.

### *Funkcija štitnjače*

Liječenje lijekom Pegasys povezano je s klinički značajnim promjenama laboratorijskih nalaza štitnjače, koji zahtijevaju kliničku intervenciju (vidjeti dio 4.4). Učestalost ovih nalaza (4,9%) u liječenju bolesnika koji su primali Pegasys i ribavirin (NV15801) bila je slična onoj u liječenju drugim interferonima.

### *Laboratorijske vrijednosti za bolesnike koinficirane HIV-om i HCV-om*

Premda su se hematološke toksičnosti u vidu neutropenije, trombocitopenije i anemije češće pojavljivale u bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om, većinom su se mogle korigirati smanjenjem doze i upotrebom faktora rasta, a u rjeđim slučajevima su zahtijevale prijevremeni prekid liječenja. Smanjenje razina ABN na manje od  $500 \text{ stanica/mm}^3$  primijećeno je u 13% bolesnika koji su primali samo Pegasys, odnosno u 11% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje. Smanjenje broja trombocita na manje od  $50\,000 \text{ stanica/mm}^3$ , primijećeno je u 10% bolesnika koji su primali samo Pegasys odnosno u 8% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje. Anemija (hemoglobin  $< 10 \text{ g/dl}$ ) je zabilježena u 7% bolesnika koji su primali samo Pegasys odnosno u 14% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje.

## Pedijatrijska populacija

### *Kronični hepatitis B*

U kliničkom ispitivanju (YV25718) provedenom u 111 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 17 godina) liječenih lijekom Pegasys tijekom 48 tjedana, sigurnosni profil bio je u skladu s onim zabilježenim u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Srednja vrijednost promjene Z-rezultata za tjelesnu visinu i težinu za određenu dob u 48. tjednu liječenja u ispitivanju YV25718 iznosila je -0,07 odnosno -0,21 ( $n=108$  odnosno  $n=106$ ) u bolesnika

liječenih lijekom Pegasys, u usporedbi s -0,01 odnosno -0,08 (n=47 za oba parametra) u neliječenih bolesnika. U 48. tjednu liječenja lijekom Pegasys, na normativnim krivuljama rasta primijećeno je smanjenje tjelesne visine za više od 15 percentila u 6% bolesnika te smanjenje tjelesne težine za više od 15 percentila u 13% bolesnika, dok je u neliječevoj skupini isto primijećeno u 2% bolesnika za visinu odnosno 9% bolesnika za težinu. Oporavak rasta nakon liječenja opažen je u većine bolesnika kako u ispitivanjima s kratkoročnim (81% do 2 godine) tako i u ispitivanjima s dugoročnim praćenjem (82% do 5 godina).

### *Kronični hepatitis C*

U kliničkom ispitivanju sa 114 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 5 do 17 godina) liječenih lijekom Pegasys samim ili u kombinaciji s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), dozu je bilo potrebno prilagoditi u približno jedne trećine bolesnika, najčešće zbog neutropenije i anemije. U načelu je sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika bio sličan onome u odraslih. U pedijatrijskom su ispitivanju najčešće nuspojave u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom lijekovima Pegasys i ribavirinom tijekom 48 tjedana bile bolest nalik gripi (91%), glavobolja (64%), gastrointestinalni poremećaj (56%) i reakcije na mjestu injekcije (45%). Cjeloviti popis nuspojava prijavljenih u toj terapijskoj skupini (n=55) nalazi se u tablici 10. Sedam bolesnika koji su primali kombinaciju lijeka Pegasys i ribavirina tijekom 48 tjedana prekinulo je liječenje zbog sigurnosnih razloga (depresija, abnormalni rezultati psihijatrijske evaluacije, prolazna sljepoća, eksudati u mrežnici, hiperglikemija, šećerna bolest tipa 1 i anemija). Većina prijavljenih nuspojava bile su blage ili umjerene težine. Teške nuspojave prijavljene su u 2 bolesnika u skupini liječenoj kombinacijom Pegasys plus ribavirin (hiperglikemija i kolecistektomija).

Primijećen je zastoj u rastu pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4). U pedijatrijskih bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, nakon 48 tjedana liječenja došlo je do kašnjenja u prirastu tjelesne težine i visine u odnosu na početne vrijednosti. Tijekom liječenja smanjili su se njihovi percentili “težine primjerene za dob” i “visine primjerene za dob” u odnosu na normativnu populaciju. Na kraju dvogodišnjeg praćenja nakon liječenja većina se bolesnika vratila na početne percentile normativne krivulje porasta tjelesne težine i visine (srednja vrijednost percentila težine bila je 64% na početku i 60% dvije godine nakon završetka liječenja; srednja vrijednost percentila visine bila je 54% na početku i 56% dvije godine nakon liječenja). Na kraju liječenja je na normativnim krivuljama rasta u 43% bolesnika došlo do smanjenja percentila težine za 15 percentila ili više, a u njih 25% (13 od 53) do smanjenja percentila visine za 15 percentila ili više. Dvije godine nakon liječenja 16% (6 od 38) bolesnika ostalo je 15 percentila ili više ispod početne krivulje tjelesne težine, a 11% (4 od 38) njih ostalo je 15 percentila ili više ispod početne krivulje visine.

55% (21 od 38) ispitanika koji su završili originalno ispitivanje uključeno je u dugoročno praćenje u trajanju do 6 godina nakon liječenja. Ispitivanje je pokazalo da se oporavak rasta zabilježen 2 godine nakon liječenja održao do 6 godina nakon liječenja. Šest godina nakon liječenja, nekolicina bolesnika, koji su 2 godine nakon liječenja bili više od 15 percentila ispod početne krivulje visine, se ili vratila na percentile visine usporedive s početnim vrijednostima ili je bio utvrđen uzročni faktor nepovezan s liječenjem. Podaci iz dugoročnog praćenja nisu dovoljni kako bi se zaključilo da je zastoj u rastu uslijed izloženosti lijeku Pegasys uvijek reverzibilan.

**Tablica 10: Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HCV-om koji su primali Pegasys plus ribavirin u ispitivanju NV17424**

| Organski sustav                                      | Vrlo često                                                         | Često                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                              |                                                                    | infektivna mononukleoza, streptokokni faringitis, gripa, virusni gastroenteritis, kandidijaza, gastroenteritis, apsces zuba, ječmenac, infekcija mokraćnog sustava, nazofaringitis |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                    |                                                                    | anemija                                                                                                                                                                            |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | smanjen tek                                                        | hiperglikemija, šećerna bolest tipa 1                                                                                                                                              |
| Psihijatrijski poremećaji                            | nesanica                                                           | depresija, anksioznost, halucinacije, abnormalno ponašanje, agresivnost, bijes, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću                                                             |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja                                                         | omaglica, poremećaj pozornosti, migrena                                                                                                                                            |
| Poremećaji oka                                       |                                                                    | prolazna sljepoća, eksudati u mrežnici, poremećaj vida, iritacija oka, bol u oku, svrbež oka                                                                                       |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                                                                    | bol u uhu                                                                                                                                                                          |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      |                                                                    | dispneja, epistaksa                                                                                                                                                                |
| Poremećaji probavnog sustava                         | probavni poremećaj                                                 | bol u gornjem dijelu abdomena, stomatitis, mučnina, aftozni stomatitis, poremećaj usta                                                                                             |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | osip, svrbež, alopecija                                            | otečeno lice, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom                                                                                                                         |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mišićno-koštana bol                                                | bol u leđima, bol u udovima                                                                                                                                                        |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                    | dizurija, inkontinencija, poremećaj mokraćnog sustava                                                                                                                              |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            |                                                                    | vaginalni iscjedak                                                                                                                                                                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | bolest nalik gripi, reakcija na mjestu uboda, razdražljivost, umor | pireksija, hematoma na mjestu uboda u žilu, bol                                                                                                                                    |
| Pretrage                                             |                                                                    | abnormalni rezultati psihijatrijske evaluacije                                                                                                                                     |
| Operativni i medicinski postupci                     |                                                                    | vađenje zuba, kolecistektomija                                                                                                                                                     |
| Socijalne okolnosti                                  |                                                                    | poteškoće u obrazovanju                                                                                                                                                            |

#### *Laboratorijske vrijednosti*

Sniženje vrijednosti hemoglobina, neutrofila i trombocita ili porast vrijednosti ALT-a može zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Većina laboratorijskih odstupanja primijećenih tijekom kliničkih ispitivanja vratila se na početne vrijednosti ubrzo nakon prekida liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja lijekom Pegasys u kojima su bolesnici primili od dvije injekcije tijekom dva uzastopna dana (umjesto jedanput tjedno) pa sve do jedne injekcije dnevno tijekom cijelog tjedna (tj. 1260 mikrograma na tjedan). Nijedan od tih bolesnika nije imao niti neočekivane niti ozbiljne tegobe, kao ni tegobe koje bi ograničavala daljnje liječenje. U kliničkim ispitivanjima tumora bubrežnih stanica odnosno kronične mijeloične leukemije, bolesnici su primali tjedne doze od 540 odnosno 630 mikrograma lijeka Pegasys. Kao i kod uobičajene interferonske terapije, simptomi toksičnosti kod kojih se doza morala prilagoditi, bili su zamor, povišeni jetreni enzimi, neutropenija i trombocitopenija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB11

#### Mehanizam djelovanja

Konjugacijom PEG reagensa (bis-monometoksipolietilenglikol) s interferonom alfa-2a, dobiven je pegilirani interferon alfa-2a (Pegasys). Kao i interferon alfa-2a, tako i Pegasys djeluje antivirusno i antiproliferativno *in vitro*.

Interferon alfa-2a konjugira se s bis-[monometoksipolietilenglikolom] u supstitucijskom omjeru od jednog mola polimera za jedan mol proteina. Prosječna molekularna masa iznosi otprilike 60 000, od čega proteinski dio čini otprilike 20 000.

#### Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hepatitisom C koji su nakon primjene lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma postigli virološki odgovor, razine HCV RNA opadaju u dvije faze. U bolesnika koji postignu trajan odgovor, do prve faze sniženja razine HCV RNA dolazi 24-36 sati nakon primjene prve doze lijeka Pegasys, nakon čega slijedi druga faza sniženja razine HCV RNA u sljedećih 4-16 tjedana. Ribavirin nije imao značajnoga učinka na početnu kinetiku virusa u prvih 4-6 tjedana u bolesnika koji su liječeni kombinacijom ribavirina i pegiliranog interferona alfa-2a odnosno interferona alfa.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Kronični hepatitis B*

##### Predvidljivost odgovora

Metaanaliza na razini bolesnika koja je obuhvatila 9 kliničkih ispitivanja lijeka Pegasys (n=1423) provedenih u HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B pokazala je da se na temelju razina HBsAg i HBV DNA u 12. tjednu liječenja kod određenih genotipova može predvidjeti konačan ishod liječenja u 24. tjednu nakon liječenja. Mjere valjanosti ovih bioloških biljega prikazane su u tablici 11. Ne može se odrediti nijedan pojedinačni biološki biljeg s graničnom vrijednošću koji optimizira sve mjere valjanosti (negativna prediktivna vrijednost [NPV], osjetljivost, specifičnost) i praktične značajke (jednostavnost, praktičnost). Kada se razmatra rani prekid liječenja, to treba procijeniti u kontekstu konkretne kliničke situacije.

U HBeAg-pozitivnih bolesnika s infekcijom HBV-om genotipa B i C, vrijednosti HBsAg > 20 000 IU/ml ili HBV DNA > 8 log<sub>10</sub> IU/ml u 12. tjednu nakon početka liječenja povezane su s velikom vjerojatnošću nepostizanja HBeAg serokonverzije i vrijednosti HBV DNA < 2000 IU/ml u 24. tjednu nakon liječenja (NPV > 90%). Kod HBV-a genotipa A i D veličina podskupina nije bila dovoljna za analizu.

U HBeAg-negativnih bolesnika s infekcijom HBV-om genotipa D, vrijednosti HBsAg > 20 000 IU/ml ili HBV DNA > 6,5 log<sub>10</sub> IU/ml u 12. tjednu nakon početka liječenja povezane su s velikom vjerojatnošću nepostizanja vrijednosti HBV DNA < 2000 IU/ml i normalizacije ALT-a u 24. tjednu nakon liječenja. Veličina podskupine s HBV-om genotipa A nije bila dovoljna za analizu. Ne može se odrediti nijedan biološki biljeg s prihvatljivom prognostičkom vrijednošću za HBeAg-negativne bolesnike s HBV-om genotipa B ili C.

Mogu se razmotriti drugi objavljeni biološki biljezi prisutni tijekom liječenja na temelju kojih se može predvidjeti konačan ishod liječenja lijekom Pegasys.

**Tablica 11: Prognostičke vrijednosti pojedinih bioloških biljega u 12. tjednu liječenja u HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B prema genotipu**

| Genotip                              | Granična vrijednost (IU/ml)     | NPV  | Osjetljivost | Specifičnost |
|--------------------------------------|---------------------------------|------|--------------|--------------|
| <b>HBeAg-pozitivni<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |              |              |
| B                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,93 | 0,96         | 0,23         |
|                                      | HBV DNA > 8 log <sub>10</sub>   | 0,90 | 0,94         | 0,26         |
| C                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,96 | 0,97         | 0,22         |
|                                      | HBV DNA > 8 log <sub>10</sub>   | 0,98 | 0,98         | 0,19         |
| <b>HBeAg-negativni<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |              |              |
| D                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,91 | 0,94         | 0,16         |
|                                      | HBV DNA > 6,5 log <sub>10</sub> | 1,00 | 1,00         | 0,11         |

NPV= negativna prediktivna vrijednost; Osjetljivost = % svih bolesnika s odgovorom koji nisu ispunili kriterije za prekid liječenja; Specifičnost = % svih bolesnika bez odgovora koji su ispunili kriterije za prekid liječenja

(a) Odgovor na liječenje u HBeAg-pozitivnih bolesnika definiran je kao HBeAg serokonverzija (definirana kao nestanak HBeAg i prisutnost anti-HBe protutijela) + HBV DNA < 2000 IU/ml 6 mjeseci nakon liječenja, dok je odgovor na liječenje u HBeAg-negativnih bolesnika definiran kao HBV DNA < 2000 IU/ml + normalizacija ALT-a 6 mjeseci nakon liječenja.

U sva su klinička ispitivanja uključeni bolesnici s kroničnim hepatitisom B koji su imali aktivnu replikaciju virusa dokazanu pomoću HBV DNA, povišene razine ALT-a i nalaz biopsije jetre u skladu s kroničnim hepatitisom. U ispitivanje WV16240 uključeni su bolesnici pozitivni na HBeAg, dok su u ispitivanje WV16241 uključeni bolesnici negativni na HBeAg i pozitivni na anti-HBe. U oba ispitivanja liječenje je trajalo 48 tjedana, uz praćenje kroz dodatna 24 tjedna bez liječenja. U oba ispitivanja uspoređivala se primjena lijeka Pegasys i placeba u odnosu na Pegasys i lamivudin odnosno sam lamivudin. U ova klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koinficirani HBV-om i HIV-om.

U tablici 12 navedene su stope odgovora na kraju faze praćenja u ova dva ispitivanja. U ispitivanju WV16240 primarni pokazatelji djelotvornosti bili su HBeAg serokonverzija i HBV DNA manje od 10<sup>5</sup> kopija/ml. U ispitivanju WV16241 primarni pokazatelji djelotvornosti bili su normalizacija ALT-a i HBV DNA manja od 2 x 10<sup>4</sup> kopija/ml. HBV DNA mjerena je pomoću COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testa (uz prag otkrivanja od 200 kopija/ml).

Ukupno je 283/1351 (21%) bolesnika imalo uznapredovalu fibrozu ili cirozu, a 85/1351 (6%) imalo je cirozu. Nije bilo razlike u stopi odgovora između navedenih bolesnika i bolesnika bez uznapredovale fibroze ili ciroze.

**Tablica 12: Serološki, virološki i biokemijski odgovor kod kroničnog hepatitisa B**

| Parametar odgovora   | HBeAg pozitivni<br>ispitivanje WV16240                  |                                                                     |                                | HBeAg negativni / anti-HBe pozitivni<br>ispitivanje WV16241 |                                                                     |                                |
|----------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                      | Pegasys<br>180<br>mikrograma<br>i<br>placebo<br>(N=271) | Pegasys<br>180<br>mikrograma<br>i<br>lamivudin<br>100 mg<br>(N=271) | Lamivudin<br>100 mg<br>(N=272) | Pegasys<br>180<br>mikrograma<br>i<br>placebo<br>(N=177)     | Pegasys<br>180<br>mikrograma<br>i<br>lamivudin<br>100 mg<br>(N=179) | Lamivudin<br>100 mg<br>(N=181) |
| HBeAg serokonverzija | 32% #                                                   | 27%                                                                 | 19%                            | N/P                                                         | N/P                                                                 | N/P                            |
| HBV DNA odgovor *    | 32% #                                                   | 34%                                                                 | 22%                            | 43% #                                                       | 44%                                                                 | 29%                            |
| ALT normalizacija    | 41% #                                                   | 39%                                                                 | 28%                            | 59% #                                                       | 60%                                                                 | 44%                            |
| HBsAg serokonverzija | 3% #                                                    | 3%                                                                  | 0%                             | 3%                                                          | 2%                                                                  | 0%                             |

\* Za HBeAg-pozitivne bolesnike: HBV DNA < 10<sup>5</sup> kopija/ml

Za HBeAg-negativne / anti-HBe-pozitivne bolesnike: HBV DNA < 2 x 10<sup>4</sup> kopija/ml

# p-vrijednost (u odnosu na lamivudin) ≤ 0.01 (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histološki odgovor bio je sličan u sve tri liječene skupine u svakom ispitivanju; međutim, bilo je vrlo vjerojatno da će bolesnici koji su pokazivali trajni virološki odgovor 24 tjedna nakon završetka liječenja pokazivati i histološki napredak.

Svi bolesnici koji su završili ispitivanja faze III bili su pogodni za uključivanje u ispitivanje dugotrajnog praćenja (WV16866). Među bolesnicima iz ispitivanja WV16240, koji su liječeni samo lijekom Pegasys i bili uključeni u ispitivanje dugotrajnog praćenja, stopa održane HBeAg serokonverzije u razdoblju od 12 mjeseci nakon završetka liječenja iznosila je 48% (73/153). U bolesnika koji su bili liječeni samo lijekom Pegasys u ispitivanju WV16241, stopa HBV DNA odgovora i normalizacija ALT-a u razdoblju od 12 mjeseci nakon završetka liječenja iznosile su 42% (41/97) odnosno 59% (58/99).

### *Kronični hepatitis C*

#### Predvidljivost odgovora

Vidjeti dio 4.2, u tablici 2.

#### Odgovor na dozu kod liječenja samo lijekom Pegasys

U izravnoj usporedbi s dozom od 90 mikrograma, doza od 180 mikrograma pokazala je bolji trajni virološki odgovor u bolesnika s cirozom, dok su u ispitivanju bolesnika bez ciroze dobiveni rezultati za doze od 135 mikrograma i 180 mikrograma bili vrlo slični.

#### Potvrđujuća klinička ispitivanja kod odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Sva su klinička ispitivanja provedena na bolesnicima koji nikada nisu primali interferon, a kod kojih je kronični hepatitis C potvrđen mjerljivim razinama serumskih HCV RNA, povišenim razinama ALT-a (s izuzetkom studije NR 16071) i biopsijom jetre koja je u skladu s kroničnim hepatitisom. Ispitivanje NV15495 obuhvatilo je bolesnike s histološkom dijagnozom ciroze (oko 80%) odnosno prijelaza u cirozu (oko 20%). U ispitivanje NR15961 bili su uključeni samo bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om (vidjeti tablicu 21). Ti su bolesnici imali stabilnu bolest uzrokovanu HIV-om i prosječan broj CD4 T-stanica iznosio je oko 500 stanica/μl.

Za načine liječenja, trajanje terapije i rezultate ispitivanja bolesnika inficiranih samo HCV-om kao i za bolesnike koinficirane HIV-om i HCV-om, pogledajte u tablice 13, 14, 15, te tablicu 21. Virološki odgovor definiran je kao nemjerljiva količina HCV RNA mjerena testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2.0 (uz granicu otkrivanja 100 kopija/ml, što je ekvivalent 50 internacionalnih jedinica/ml), a trajni odgovor kao jedan negativni nalaz oko 6 mjeseci nakon završetka terapije.

**Tablica 13: Virološki odgovor u bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

|                            | Monoterapija lijekom Pegasys         |                                        |                        |                          | Kombinirana terapija lijekom Pegasys            |                                                 |                                                   |
|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                            | Bolesnici s cirozom i bez nje        |                                        | Bolesnici s cirozom    |                          | Bolesnici s cirozom i bez nje                   |                                                 |                                                   |
|                            | Ispitivanja NV15496+ NV15497+NV15801 |                                        | Ispitivanje NV15495    |                          | Ispitivanje NV15492                             | Ispitivanje NV15801                             |                                                   |
|                            | Pegasys 180 mikrograma               | Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU i 3 MIU | Pegasys 180 mikrograma | Interferon alfa-2a 3 MIU | Pegasys 180 mikrograma i Ribavirin 1000/1200 mg | Pegasys 180 mikrograma i Ribavirin 1000/1200 mg | Interferon alfa-2b 3 MIU i Ribavirin 1000/1200 mg |
|                            | (N=701)<br>48 tjedana                | (N=478)<br>48 tjedana                  | (N=87)<br>48 tjedana   | (N=88)<br>48 tjedana     | (N=436)<br>48 tjedana                           | (N=453)<br>48 tjedana                           | (N=444)<br>48 tjedana                             |
| Odgovor na kraju liječenja | 55-69%                               | 22-28%                                 | 44%                    | 14%                      | 68%                                             | 69%                                             | 52%                                               |
| Ukupni trajni odgovor      | 28-39%                               | 11-19%                                 | 30%*                   | 8%*                      | 63%                                             | 54%**                                           | 45%**                                             |

\*95% CI za razliku: 11% do 33%

p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,001

\*\*95% CI za razliku: 3% do 16%

p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,003

Virološki odgovori bolesnika zaraženih HCV-om liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina ovisno o genotipu i količini virusa prije liječenja te ovisno o genotipu, količini virusa prije liječenja i brzom virološkom odgovoru u 4. tjednu sažeti su u tablici 14, odnosno tablici 15. Rezultati ispitivanja NV15942 daju osnove za preporuku režima liječenja na temelju genotipa, količine virusa na početku liječenja i virološkog odgovora u 4. tjednu liječenja (vidjeti tablice 1, 14 i 15).

Razlike između načina liječenja općenito nisu ovisile o prisutnosti/odsutnosti ciroze; stoga preporuke za liječenje za genotipove 1, 2 ili 3 ne ovise o ovoj početnoj karakteristici.

**Tablica 14: Trajni virološki odgovor temeljem genotipa i količine virusa prije liječenja a nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

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

mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = &gt; 800 000 IU/ml

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 48 tj. u odnosu na Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg, 48 tj.: Omjer izgleda (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 48 tj. u odnosu na Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 24 tj.: Omjer izgleda (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

U ispitivanjima NV15942 i ML17131 (vidjeti tablicu 15) ispitivana je mogućnost skraćivanja trajanja terapije na 24 tjedna u bolesnika s genotipom 1 i 4 na temelju trajnog virološkog odgovora opaženog u bolesnika s brzim virološkim odgovorom u 4. tjednu.

**Tablica 15: Trajni virološki odgovor zasnovan na brzom virološkom odgovoru (RVR) u 4. tjednu u bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 i 4 nakon kombinirane terapije lijekom Pegasys i ribavirinom**

|                            | Ispitivanje NV15942                                                      |                                                                           | Ispitivanje ML17131                                                      |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                            | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna |
| <b>Genotip 1 s RVR-om</b>  | 90% (28/31)                                                              | 92% (47/51)                                                               | 77% (59/77)                                                              |
| Mala količina virusa       | 93% (25/27)                                                              | 96% (26/27)                                                               | 80% (52/65)                                                              |
| Velika količina virusa     | 75% (3/4)                                                                | 88% (21/24)                                                               | 58% (7/12)                                                               |
| <b>Genotip 1 bez RVR-a</b> | 24% (21/87)                                                              | 43% (95/220)                                                              | -                                                                        |
| Mala količina virusa       | 27% (12/44)                                                              | 50% (31/62)                                                               | -                                                                        |
| Velika količina virusa     | 21% (9/43)                                                               | 41% (64/158)                                                              | -                                                                        |
| <b>Genotip 4 s RVR-om</b>  | (5/6)                                                                    | (5/5)                                                                     | 92% (22/24)                                                              |
| <b>Genotip 4 bez RVR-a</b> | (3/6)                                                                    | (4/6)                                                                     | -                                                                        |

mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml; velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml

RVR (engl. *rapid viral response*) = brzi virološki odgovor (nemjerljiva HCV RNA) u 4. tjednu i nemjerljiva HCV RNA u 24. tjednu

Podaci, premda ograničeni, pokazuju da skraćivanje trajanja liječenja na 24 tjedna može biti povezano s većim rizikom pojave relapsa (vidjeti tablicu 16).

**Tablica 16: Relaps virološkog odgovora na kraju liječenja za populaciju s brzim virološkim odgovorom (RVR)**

|                           | Ispitivanje NV15942                                                      |                                                                           | Ispitivanje NV15801                                                       |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                           | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana |
| <b>Genotip 1 s RVR-om</b> | 6,7% (2/30)                                                              | 4,3% (2/47)                                                               | 0% (0/24)                                                                 |
| Mala količina virusa      | 3,8% (1/26)                                                              | 0% (0/25)                                                                 | 0% (0/17)                                                                 |
| Velika količina virusa    | 25% (1/4)                                                                | 9,1% (2/22)                                                               | 0% (0/7)                                                                  |
| <b>Genotip 4 s RVR-om</b> | (0/5)                                                                    | (0/5)                                                                     | 0% (0/4)                                                                  |

Mogućnost skraćivanja trajanja terapije na 16 tjedna u bolesnika s genotipom 2 ili 3 na temelju trajnog virološkog odgovora opaženog u bolesnika s brzim virološkim odgovorom do 4. tjedna ispitivana je u ispitivanju NV17317 (vidjeti tablicu 17).

U ispitivanju NV17317 na bolesnicima zaraženim virusnim genotipom 2 ili 3, svi su bolesnici primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma primijenjenih supkutano jedanput tjedno i ribavirin u dozi od 800 mg, a randomizirani su za liječenje ili 16 ili 24 tjedna. Ukupno liječenje od 16 tjedana rezultiralo je slabijim trajnim virološkim odgovorom (65%) nego liječenje od 24 tjedna (76%) ( $p < 0,0001$ ).

Trajni virološki odgovor postignut 16-tjednim liječenjem i 24-tjednim liječenjem također je ispitan u retrospektivnoj analizi podskupina bolesnika koji su postali HCV RNA negativni do 4. tjedna liječenja i imali LVL na početku liječenja (vidjeti tablicu 17).

**Tablica 17: Sveukupni trajni virološki odgovor, baziran na RVR do 4. tjedna, kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 ili 3 nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom**

| Ispitivanje NV17317        |                                                                                |                                                                               |                                           |                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|
|                            | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>ribavirin 800 mg</b><br>16 tjedana | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>ribavirin 800 mg</b><br>24 tjedna | <b>Razlika između terapija</b><br>[95%CI] | <b>p-vrijednost</b> |
| <b>Genotip 2 ili 3</b>     | 65% (443/679)                                                                  | 76% (478/630)                                                                 | -10,6% [-15,5%; -0,06%]                   | P < 0,0001          |
| <b>Genotip 2 ili 3 RVR</b> | 82% (378/461)                                                                  | 90% (370/410)                                                                 | -8,2% [-12,8%; -3,7%]                     | P = 0,0006          |
| Mala količina virusa       | 89% (147/166)                                                                  | 94% (141/150)                                                                 | -5,4% [-12%; 0,9%]                        | P = 0,11            |
| Velika količina virusa     | 78% (231/295)                                                                  | 88% (229/260)                                                                 | -9,7% [-15,9%; -3,6%]                     | P = 0,002           |

Mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = > 800 000 IU/ml

RVR= brzi virološki odgovor (nemjerljiva razina HCV RNA) u 4. tjednu

Trenutno nije jasno rezultira li viša doza ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan temeljena na tjelesnoj težini) povećanim stopama trajnog virološkog odgovora (SVR) u odnosu na dozu od 800 mg/dan, kada je liječenje skraćeno na 16 tjedana.

Podaci upućuju da je skraćivanje trajanja liječenja na 16 tjedana povezano s većim rizikom pojave relapsa (vidjeti tablicu 18).

**Tablica 18: Relaps virološkog odgovora nakon završetka liječenja bolesnika s genotipom 2 ili 3 s brzim virološkim odgovorom**

| Ispitivanje NV17317        |                                                                                   |                                                                                  |                                     |                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                            | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>Ribavirin</b><br>800 mg<br>16 tjedana | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>Ribavirin</b><br>800 mg<br>24 tjedna | <b>razlika u liječenju</b><br>95%CI | <b>p-vrijednost</b> |
| <b>Genotip 2 ili 3 RVR</b> | 15% (67/439)                                                                      | 6% (23/386)                                                                      | 9,3% [5,2%; 13,6%]                  | P < 0,0001          |
| Mala količina virusa       | 6% (10/155)                                                                       | 1% (2/141)                                                                       | 5% [0,6%; 10,3%]                    | P = 0,04            |
| Velika količina virusa     | 20% (57/284)                                                                      | 9% (21/245)                                                                      | 11,5% [5,6%; 17,4%]                 | P = 0,0002          |

Mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = > 800 000 IU/ml

RVR = brzi virološki odgovor (nemjerljiva razina HCV RNA) u 4. tjednu

Bolja djelotvornost lijeka Pegasys u usporedbi s interferonom alfa-2a dokazana je i u smislu histološkog odgovora, uključujući bolesnike s cirozom i/ili istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje

U ispitivanju MV17150 bolesnici koji nisu odgovorili na ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, randomizirani su u četiri različite terapijske grupe:

- Pegasys 360 mikrograma/tjedan kroz 12 tjedana, a nakon toga 180 mikrograma/tjedan kroz sljedećih 60 tjedana
- Pegasys 360 mikrograma/tjedan kroz 12 tjedana, a nakon toga 180 mikrograma/tjedan kroz sljedećih 36 tjedana
- Pegasys 180 mikrograma/tjedan kroz 72 tjedna
- Pegasys 180 mikrograma/tjedan kroz 48 tjedana

Svi su bolesnici uz Pegasys primali i ribavirin (1000 ili 1200 mg/dan). Sve terapijske grupe praćene su 24 tjedna po završetku liječenja.

Multipla regresija i analiza na združenom skupu podataka s ciljem procjene utjecaja trajanja liječenja i primjene početnog doziranja, jasno su pokazale da je liječenje u trajanju od 72 tjedna primarni poticaj za postizanje trajnog virološkog odgovora. Razlike u trajnom virološkom odgovoru (SVR) na temelju trajanja liječenja, demografskih faktora i najboljih odgovora na ranije liječenje, prikazane su u tablici 19.

**Tablica 19: Virološki odgovor (VR) u 12. tjednu i trajni virološki odgovor (SVR) u bolesnika s virološkim odgovorom u 12. tjednu nakon kombinirane primjene lijeka Pegasys i ribavirina koji nisu odgovorili na ranije liječenje peginterferonom alfa- 2b i ribavirinom**

| <b>Ispitivanje MV17150</b>                        |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | <b>Pegasys 360/180 ili<br/>180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>72 ili 48 tjedana<br/>(N = 942)<br/>Bolesnici s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>a</sup><br/>(N = 876)</b> | <b>Pegasys 360/180<br/>ili 180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>72 tjedna<br/>(N = 473)<br/>SVR u bolesnika s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>b</sup><br/>(N = 100)</b> | <b>Pegasys 360/180 ili<br/>180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>48 tjedana<br/>(N = 469)<br/>SVR u bolesnika s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>b</sup><br/>(N = 57)</b> |
| <b>Sveukupno</b>                                  | 18% (157/876)                                                                                                                                                                               | 57% (57/100)                                                                                                                                                                              | 35% (20/57)                                                                                                                                                                               |
| Mala količina virusa                              | 35% (56/159)                                                                                                                                                                                | 63% (22/35)                                                                                                                                                                               | 38% (8/21)                                                                                                                                                                                |
| Velika količina virusa                            | 14% (97/686)                                                                                                                                                                                | 54% (34/63)                                                                                                                                                                               | 32% (11/34)                                                                                                                                                                               |
| <b>Genotip 1/4</b>                                | 17% (140/846)                                                                                                                                                                               | 55% (52/94)                                                                                                                                                                               | 35% (16/46)                                                                                                                                                                               |
| Mala količina virusa                              | 35% (54/154)                                                                                                                                                                                | 63% (22/35)                                                                                                                                                                               | 37% (7/19)                                                                                                                                                                                |
| Velika količina virusa                            | 13% (84/663)                                                                                                                                                                                | 52% (30/58)                                                                                                                                                                               | 35% (9/26)                                                                                                                                                                                |
| <b>Genotip 2/3</b>                                | 58% (15/26)                                                                                                                                                                                 | (4/5)                                                                                                                                                                                     | (3/10)                                                                                                                                                                                    |
| Mala količina virusa                              | (2/5)                                                                                                                                                                                       | —                                                                                                                                                                                         | (1/2)                                                                                                                                                                                     |
| Velika količina virusa                            | (11/19)                                                                                                                                                                                     | (3/4)                                                                                                                                                                                     | (1/7)                                                                                                                                                                                     |
| <b>Stanje ciroze</b>                              |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| Ciroza                                            | 8% (19/239)                                                                                                                                                                                 | (6/13)                                                                                                                                                                                    | (3/6)                                                                                                                                                                                     |
| Bez ciroze                                        | 22% (137/633)                                                                                                                                                                               | 59% (51/87)                                                                                                                                                                               | 34% (17/50)                                                                                                                                                                               |
| <b>Najbolji odgovor tijekom ranijeg liječenja</b> |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| Smanjenje HCV RNA $\geq 2\log_{10}$               | 28% (34/121)                                                                                                                                                                                | 68% (15/22)                                                                                                                                                                               | (6/12)                                                                                                                                                                                    |
| Smanjenje HCV RNA $< 2\log_{10}$                  | 12% (39/323)                                                                                                                                                                                | 64% (16/25)                                                                                                                                                                               | (5/14)                                                                                                                                                                                    |
| Nema najboljeg prethodnog odgovora                | 19% (84/432)                                                                                                                                                                                | 49% (26/53)                                                                                                                                                                               | 29% (9/31)                                                                                                                                                                                |

Velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml; mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml

<sup>a</sup> Bolesnicima s virološkim odgovorom u 12. tjednu smatrani su oni bolesnici u kojih je u 12. tjednu postignuta supresija virusa (nemjerljiva HCV RNA,  $< 50$  IU/ml). Bolesnici u kojih su u 12. tjednu izostali rezultati HCV RNA isključeni su iz analize.

<sup>b</sup> Bolesnici u kojih su usprkos postizanju supresije virusa u 12. tjednu po završetku praćenja nedostajali podaci o HCV RNA, smatrani su bolesnicima koji nisu odgovorili na terapiju.

U ispitivanju HALT-C, bolesnici s kroničnim hepatitisom C i uznapredovalom fibrozom ili cirozom koji nisu odgovorili na ranije liječenje interferonom alfa ili pegiliranim interferonom alfa primijenjenim kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom, bili su liječeni lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma/tjedan i ribavirinom u dozi od 1000/1200 mg dnevno. Bolesnici u kojih su nakon 20 tjedana postignute nemjerljive razine HCV RNA, nastavili su primati kombiniranu terapiju lijekom Pegasys i ribavirinom kroz ukupno 48 tjedana, a zatim su praćeni 24 tjedna po završetku liječenja. Vjerojatnost trajnog virološkog odgovora razlikovala se ovisno o prethodnom terapijskom režimu; vidjeti tablicu 20.

**Tablica 20: Trajni virološki odgovor u ispitivanju HALT-C prema prethodnom terapijskom režimu u populaciji koja ranije nije odgovorila na liječenje**

| Prethodna terapija                | Pegasys 180 mikrograma<br>i<br>Ribavirin 1000/1200 mg<br>48 tjedana |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Interferon                        | 27% (70/255)                                                        |
| Pegilirani interferon             | 34% (13/38)                                                         |
| Interferon i ribavirin            | 13% (90/692)                                                        |
| Pegilirani interferon i ribavirin | 11% (7/61)                                                          |

Bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om

U tablici 21 navedeni su virološki odgovori bolesnika koji su istodobno zaraženi HIV-om i HCV-om, liječenih samo lijekom Pegasys te liječenih lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, ovisno o genotipu i količini virusa prije liječenja.

**Tablica 21: Trajni virološki odgovor nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om, temeljen na genotipu i količini virusa prije početka liječenja**

| Ispitivanje NR15961    |                                                                    |                                                         |                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                        | Interferon alfa-2a<br>3 MIU<br>i<br>ribavirin 800 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>placebo<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin 800 mg<br>48 tjedana |
| <b>Svi bolesnici</b>   | 12% (33/285)*                                                      | 20% (58/286)*                                           | 40% (116/289)*                                                   |
| <b>Genotip 1</b>       | 7% (12/171)                                                        | 14% (24/175)                                            | 29% (51/176)                                                     |
| Mala količina virusa   | 19% (8/42)                                                         | 38% (17/45)                                             | 61% (28/46)                                                      |
| Velika količina virusa | 3% (4/129)                                                         | 5% (7/130)                                              | 18% (23/130)                                                     |
| <b>Genotip 2-3</b>     | 20% (18/89)                                                        | 36% (32/90)                                             | 62% (59/95)                                                      |
| Mala količina virusa   | 27% (8/30)                                                         | 38% (9/24)                                              | 61% (17/28)                                                      |
| Velika količina virusa | 17% (10/59)                                                        | 35% (23/66)                                             | 63% (42/67)                                                      |

mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml; velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg u odnosu na Interferon alfa-2a 3 MIU + ribavirin 800 mg: omjer izgleda (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0001$

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg u odnosu na Pegasys 180 mikrograma: omjer izgleda (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0001$

\* Interferon alfa-2a 3 MIU i ribavirin 800 mg u odnosu na Pegasys 180 mikrograma: omjer izgleda (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0084$

Dodatno ispitivanje (NV 18209) u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om genotipa 1 i HIV-om uspoređivalo je liječenje lijekom Pegasys 180 mikrograma/tjedan u kombinaciji s ribavirinom 800 mg ili 1000 mg ( $< 75$  kg)/1200 mg ( $\geq 75$  kg) dnevno kroz 48 tjedana. Ispitivanje nije bilo zasnovano radi razmatranja djelotvornosti. Sigurnosni profili u obje ribavirinske skupine bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom i nisu ukazivali na neke važne različitosti, osim malog povećanja pojave anemije u skupini s većom dozom ribavirina.

HCV bolesnici s normalnom razinom ALT-a

U ispitivanju NR16071, HCV bolesnici s normalnim razinama ALT-a randomizirani su za primanje 180 mikrograma lijeka Pegasys tjedno i 800 miligrama ribavirina dnevno tijekom 24 odnosno 48 tjedana nakon čega je slijedio period praćenja bez liječenja 24 tjedna ili su praćeni bez liječenja u trajanju od 72 tjedna. Trajni virološki odgovor u liječenim grupama bio je sličan onome u odgovarajućim terapijskim grupama u ispitivanju NV15942.

Kronični hepatitis B

Ispitivanje YV25718 provedeno je u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 17 godina (51% bilo je mlađe od 12 godina) koji su imali HBeAg-pozitivan kronični hepatitis B i ALT > GGN-a, ali < 10 x GGN u dvama uzorcima krvi uzetima u razmaku od  $\geq 14$  dana unutar 6 mjeseci prije primjene prve doze ispitivanog lijeka. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s cirozom. Ukupno je 151 bolesnik bez uznapredovale fibroze randomiziran u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Pegasys (skupina A, n=101) ili u neliječenu kontrolnu skupinu (skupina B, n=50). Bolesnicima s uznapredovalom fibrozom dodijeljeno je liječenje lijekom Pegasys (skupina C, n=10). Bolesnici u skupinama A i C (n=111) primali su Pegasys jedanput tjedno tijekom 48 tjedana prema kategorijama tjelesne površine, dok se bolesnike u skupini B promatralo tijekom 48 tjedana (glavno razdoblje promatranja). Bolesnici u skupini B imali su mogućnost prijeći na liječenje lijekom Pegasys nakon 48. tjedna glavnog razdoblja promatranja. Svi su bolesnici bili praćeni tijekom 24 tjedna nakon liječenja (skupine A i C) ili glavnog razdoblja promatranja (skupina B). Nakon posjeta u 24. tjednu praćenja, bolesnici iz skupina A, B i C ušli su u dugoročno razdoblje praćenja (koje je trajalo 5 godina nakon završetka liječenja). Stope odgovora u skupinama A i B na kraju 24-tjednog razdoblja praćenja navedene su u tablici 22. Odgovor na liječenje lijekom Pegasys u skupini C bio je u skladu s onim primijećenim u skupini A. Kod pedijatrijskih je bolesnika djelotvornost ustanovljena samo za HBV genotipa A-D.

**Tablica 22: Serološki, virološki i biokemijski odgovori u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B**

|                         | Skupina A<br>(liječenje<br>lijekom Pegasys)<br>(N=101) | Skupina B**<br>Neliječeni<br>bolesnici<br>(N=50) | Omjer<br>izgleda<br>(95% CI) | p-vrijednost          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| HBeAg serokonverzija    | 25,7%                                                  | 6,0%                                             | 5,4<br>(1,5 – 19,2)          | 0,0043 <sup>1</sup>   |
| HBV DNA < 20 000 IU/ml* | 33,7%                                                  | 4,0%                                             | 12,2<br>(2,9 – 108,3)        | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBV DNA < 2000 IU/ml    | 28,7%                                                  | 2,0%                                             | 19,7<br>(3,0 – 822,2)        | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| Normalizacija ALT-a     | 51,5%                                                  | 12,0%                                            | 7,8<br>(2,9 – 24,1)          | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBsAg serokonverzija    | 7,9%                                                   | 0,0%                                             | -                            | 0,0528 <sup>2</sup>   |
| Gubitak HBsAg           | 8,9%                                                   | 0,0%                                             | -                            | 0,0300 <sup>2</sup>   |

\* Slično mjeri ishoda HBV DNA < 10<sup>5</sup> kopija/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV DNA (IU/ml) = HBV DNA (kopija/ml) / 5,26)

\*\* Bolesnici koji su prešli na liječenje lijekom Pegasys nakon glavnog razdoblja promatranja i prije 24. tjedna praćenja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratificiran prema genotipu (A naspram ostalih) i početnoj vrijednosti ALT-a (< 5 x GGN i  $\geq 5$  x GGN)

<sup>2</sup> Fisherov egzaktni test

Stopa odgovora u vidu HBeAg serokonverzije bila je niža u bolesnika s HBV-om genotipa D, kao i u bolesnika u kojih vrijednost ALT-a na početku ispitivanja nije bila povišena ili je bila minimalno povišena (vidjeti tablicu 23).

**Tablica 23: Stope HBeAg serokonverzije (%) prema genotipu HBV-a i početnoj vrijednosti ALT-a**

|                            | Skupina A<br>(liječenje lijekom Pegasys)<br>(N=101) | Skupina B**<br>Neliječeni bolesnici<br>(N=50) | Omjer izgleda<br>(95% CI) |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
| HBV genotipa 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)          |
| Ostalo                     | 0/6 (0,0%)                                          | 0/0                                           | -                         |
| ALT < 1 x GGN              | 0/7 (0,0%)                                          | 0/5 (0,0%)                                    | -                         |
| ≥ 1 x GGN -<br>< 1,5 x GGN | 2/22 (9,1%)                                         | 0/8 (0,0%)                                    | -                         |
| ≥ 1,5 x GGN -<br>< 2 x GGN | 7/19 (36,8%)                                        | 0/11 (0,0%)                                   | -                         |
| ≥ 2 x GGN -<br>< 5 x GGN   | 15/43 (34,9%)                                       | 1/17 (5,9%)                                   | 8,6 (1,1; 383,0)          |
| ≥ 5 x GGN -<br>< 10 x GGN  | 2/8 (25,0%)                                         | 2/9 (22,2%)                                   | 1,2 (0,06; 20,7)          |
| ≥ 10 x GGN                 | 0/2 (0,0%)                                          | 0/0                                           | -                         |

\* Podskupina bolesnika s genotipom D imala je veći udio bolesnika s početnom vrijednošću ALT-a < 1,5 x GGN (13/31) nego skupine bolesnika s drugim genotipovima (16/70).

\*\* Bolesnici koji su prešli na liječenje lijekom Pegasys nakon glavnog razdoblja promatranja i prije 24. tjedna praćenja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Eksploracijske analize temeljene na ograničenim podacima pokazuju da je u pedijatrijskih bolesnika s većim sniženjem razine HBV DNA u 12. tjednu liječenja postojala veća vjerojatnost postizanja HbeAg serokonverzije u 24. tjednu praćenja (tablica 24).

**Tablica 24: Stope HBeAg serokonverzije (%) prema sniženju razine HBV DNA od početka ispitivanja do 12. tjedna liječenja lijekom Pegasys u pedijatrijskih bolesnika**

|                        | Stope HBeAg serokonverzije | Prema sniženju razine HBV DNA (IU/ml) od početka ispitivanja do 12. tjedna |                                    |                                |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                        |                            | Sníženje < 1 log <sub>10</sub>                                             | Sníženje 1 - < 2 log <sub>10</sub> | Sníženje ≥ 2 log <sub>10</sub> |
| Svi genotipovi (N=101) |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 26/101 (25,7%)             | 6/44 (13,6%)                                                               | 5/24 (20,8%)                       | 15/30 (50,0%)                  |
| Genotip A (N=9)        |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 3/9 (33,3 %)               | 0/6 (0,0%)                                                                 | 2/2 (100,0%)                       | 1/1 (100,0%)                   |
| Genotip B (N=21)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 7/21 (33,3 %)              | 1/6 (16,7%)                                                                | 1/5 (20,0%)                        | 5/10 (50,0%)                   |
| Genotip C (N=34)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 13/34 (38,2%)              | 3/10 (30,0%)                                                               | 2/12 (16,7%)                       | 8/12 (66,7%)                   |
| Genotip D (N=31)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 3/31 (9,7%)                | 2/20 (10,0%)                                                               | 0/5 (0,0%)                         | 1/5 (20,0%)                    |

## Kronični hepatitis C

U sponzoriranom ispitivanju CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 djece i adolescenata (6-18 godina) s kroničnom HVC infekcijom bilo je liječeno lijekom Pegasys u dozi od 100 mikrograma/m<sup>2</sup> primijenjenim supkutano jedanput tjedno i ribavirinom 15 mg/kg/dan 24 tjedna (genotip 2 i 3) odnosno 48 tjedana (svi drugi genotipovi). Preliminarni i ograničeni podaci o sigurnosti nisu pokazali očito odstupanje od poznatog sigurnosnog profila ove kombinacije u odraslih s kroničnom HVC infekcijom, ali, što je važno, nije prijavljen moguć utjecaj na rast. Rezultati djelotvornosti bili su slični onima prijavljenima u odraslih.

U ispitivanju NV17424 (PEDS-C) su prethodno neliječeni pedijatrijski bolesnici u dobi od 5 do 17 godina (55% mlađi od 12 godina) s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV RNA liječeni lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma x BSA/1,73 m<sup>2</sup> jedanput tjedno tijekom 48 tjedana, sa ili bez ribavirina u dozi od 15 mg/kg na dan. Svi su bolesnici praćeni 24 tjedna nakon liječenja. Početno kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom primilo je ukupno 55 bolesnika, od kojih je 51% bilo ženskog spola, 82% bijele rase, a 82% ih je bilo zaraženo HCV-om genotipa 1. Rezultati ispitivanja djelotvornosti za te bolesnike sažeti su u tablici 25.

**Tablica 25: Trajni virološki odgovor u ispitivanju NV17424**

|                              | <b>Pegasys<br/>180 mikrograma x BSA/1,73 m<sup>2</sup> + ribavirin<br/>15 mg/kg (N=55)*</b> |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Svi HCV genotipovi **</b> | 29 (53%)                                                                                    |
| <b>HCV genotipa 1</b>        | 21/45 (47%)                                                                                 |
| <b>HCV genotipa 2 i 3</b>    | 8/10 (80%)                                                                                  |

\*rezultati ukazuju na nemjerljivu razinu HCV RNA, definiranu kao nalaz HCV RNA manji od 50 IU/ml 24 tjedna nakon liječenja primjenom AMPLICOR HCV testa verzija 2.

\*\*predviđeno trajanje liječenja bilo je 48 tjedana bez obzira na genotip

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

U zdravih ispitanika koncentracije peginterferona alfa-2a u serumu moguće je izmjeriti već 3 do 6 sati nakon jednokratne supkutane injekcije lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma. Unutar 24 sata lijek postiže oko 80% svoje maksimalne serumske koncentracije. Apsorpcija lijeka Pegasys je održana, a vršne koncentracije lijeka u serumu dostižu se između 72 do i 96 sati nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost lijeka Pegasys iznosi 84% te je slična onoj interferona alfa-2a.

### Distribucija

Peginterferon alfa-2a nađen je pretežno u krvotoku i izvanstaničnoj tekućini, što je vidljivo i iz volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>d</sub>) koji nakon intravenske primjene lijeka u ljudi iznosi od 6 do 14 litara. Masena bilanca, raspodjela po tkivu i autoradioluminografija cijelog tijela u ispitivanjima na štakorima, ukazuju da se peginterferon alfa-2a uz to što postiže visoke koncentracije u krvi također raspodjeljuje u jetru, bubrege i koštanu srž.

### Biotransformacija

Premda metabolizam lijeka Pegasys nije potpuno opisan, istraživanja na štakorima ukazuju da je bubreg glavni organ kojim se izlučuju radioaktivno označene tvari.

## Eliminacija

U ljudi je sistemski klirens peginterferona alfa-2a otprilike 100 puta manji nego onaj nativnog interferona alfa-2a. Nakon intravenske primjene, terminalni poluvijek peginterferona alfa-2a kod zdravih ljudi iznosi oko 60 do 80 sati, dok za standardni interferon iznosi 3-4 sata. Terminalni poluvijek nakon supkutane primjene lijeka Pegasys je duži, sa srednjom vrijednosti od 160 sati (84 do 353 sata). Terminalni poluvijek ne odražava samo eliminacijsku fazu spoja, nego i kontinuiranu apsorpciju lijeka Pegasys.

## Linearnost/nelinearnost

Povećana, dozi proporcionalna izloženost lijeku Pegasys zamijećena je u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C nakon primjene lijeka jedanput tjedno.

Kod bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C koncentracije peginterferona alfa-2a akumuliraju se u serumu 2 do 3 puta više nakon 6 do 8 tjedana primjene jedanput tjedno, nego kod jednokratne primjene. Nema daljnje akumulacije lijeka nakon 8 tjedana primjene jedanput tjedno. Omjer najviše i najniže koncentracije nakon 48 tjedana liječenja iznosi 1,5 do 2. Serumske koncentracije peginterferona alfa-2a stalne su tijekom cijelog tjedna (168 sati).

## Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U jednom je kliničkom ispitivanju ocijenjeno 50 bolesnika s kroničnim hepatitisom C i umjerenim (klirens kreatinina od 30 do 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), odnosno onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila potrebna hemodijaliza. Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji su primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno imali su sličnu izloženost peginterferonu alfa-2a u plazmi kao i bolesnici s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji su primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno imali su 60% veću izloženost peginterferonu alfa-2a nego bolesnici s normalnom funkcijom bubrega; stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje niža doza lijeka Pegasys od 135 mikrograma jedanput tjedno. U 13 bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila potrebna kronična hemodijaliza, primjena lijeka Pegasys u dozi od 135 mikrograma jedanput tjedno dovela je do 34% niže izloženosti peginterferonu alfa-2a nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, nekoliko neovisnih ispitivanja pokazalo je da je doza od 135 mikrograma sigurna, djelotvorna i dobro podnošljiva za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

## Spol

Nakon jednokratne supkutane injekcije, farmakokinetika lijeka Pegasys bila je podjednaka kod zdravih muških i ženskih ispitanika.

## Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Pegasys okarakterizirana je u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B (YV25718) i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (NR16141) korištenjem populacijskog farmakokinetičkog modela. U oba su ispitivanja prividni klirens i prividni volumen distribucije lijeka Pegasys bili linearno povezani s veličinom tijela, tj. tjelesnom površinom (NR16141) ili tjelesnom težinom (YV25718).

Ukupno je 31 pedijatrijski bolesnik s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 do 17 godina iz ispitivanja YV25718 sudjelovao u farmakokinetičkom podispitivanju i primao Pegasys u dozi određenoj prema tjelesnoj površini. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, srednja vrijednost izloženosti (AUC) tijekom intervala doziranja za svaku kategoriju tjelesne površine bila je usporediva s onom primijećenom u odraslih osoba koje su primale dozu od 180 mikrograma.

U ispitivanju NR16141, 14 djece u dobi od 2 do 8 godina s kroničnim hepatitisom C primalo je monoterapiju lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma x djetetov BSA/1,73 m<sup>2</sup>. Farmakokinetički model razvijen na temelju ovog ispitivanja pokazuje linearni utjecaj tjelesne površine na prividni klirens lijeka u ispitivanom dobnom rasponu. Dakle, što je manja tjelesna površina djeteta, manji je klirens lijeka, što rezultira većom izloženosti. Predviđa se da je srednja vrijednost izloženosti (AUC) u intervalu doziranja 25% do 70% veća od one opažene u odraslih osoba koje su primale fiksnu dozu od 180 mikrograma.

#### Starije osobe

U ispitanika starijih od 62 godine, apsorpcija lijeka Pegasys nakon jednokratne supkutane injekcije od 180 mikrograma, bila je, u usporedbi s mladim i zdravim ispitanicima, zakašnjela, ali je zadržala stalnu razinu ( $t_{max}$  od 115 sati u ispitanika starijih od 62 godine naspram 82 sata u mlađih ispitanika). U osoba starijih od 62 godine, AUC je bila blago povećana (1663 naspram 1295 ng·h/ml), ali su vršne koncentracije bile slične onima u ispitanika mlađih od 62 godine (9,1 naspram 10,3 ng/ml). Sudeći prema izloženosti lijeku, farmakodinamičkom odgovoru i podnošljivosti, nije potrebno smanjivati dozu lijeka Pegasys u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika lijeka Pegasys bila je podjednaka u zdravim ispitanika i bolesnika s hepatitisom B ili C. Podjednaka izloženost i farmakokinetika zamijećeni su u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A) i bez nje.

#### Mjesto primjene

Supkutanu primjenu lijeka Pegasys treba ograničiti na predjel trbuha i bedra, budući da je veličina apsorpcije temeljena na AUC otprilike 20-30% viša nakon injekcije u predjel trbuha i bedra. Ispitivanja koja su pratila izloženost lijeku Pegasys nakon njegove primjene u nadlakticu pokazuju da je ona bila niža nego u njegovoj primjeni u predjel trbuha i bedra.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja toksičnosti lijeka Pegasys bila su ograničena zbog specifičnosti djelovanja interferona na različite vrste. Ispitivanja akutne i kronične toksičnosti u cynomolgus majmuna ukazala su na sličnosti u nalazima u životinja izloženih peginterferonu i onih izloženih interferonu alfa-2a.

Nisu provedena ispitivanja reproduksijske toksičnosti lijeka Pegasys. Kao i kod drugih alfa interferona, nakon primjene peginterferona alfa-2a u ženki majmuna zamijećeno je produljenje menstrualnoga ciklusa. U rezus majmuna primjena interferona alfa-2a dovela je do statistički značajnoga povećanja pobačaja. Premda nisu zamijećeni nikakvi teratogeni učinci na mladunce koji su se rodili u terminu, ne mogu se isključiti mogući neželjeni učinci u ljudi.

#### *Pegasys i ribavirin*

Kada je primjenjivan u kombinaciji s ribavirinom, Pegasys nije iskazao nikakve nove učinke kod majmuna koji već nisu bili zamijećeni u monoterapijskoj primjeni bilo koje od ove dvije djelatne tvari. Najveća promjena vezana uz liječenje bila je reverzibilna, blaga do umjerena anemija, a njezin je intenzitet bio veći nego kod monoterapijske primjene bilo koje od ovih dviju djelatnih tvari.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
polisorbat 80  
benzilni alkohol

natrijev acetat  
acetatna kiselina  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C -8°C). Ne zamrzavati.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 ml otopine za injekciju u bočici (staklo tipa I) s čepom (butilna guma). Dostupno je pakiranje s 1 ili 4 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Otopina za injekciju namijenjena je samo jednokratnoj uporabi. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/003  
EU/1/02/221/004

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2002.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. lipnja 2007.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 90 mikrograma peginterferona alfa-2a\*.

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 135 mikrograma peginterferona alfa-2a\*.

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a\*.

Iskazana količina odnosi se na interferon alfa-2a u peginterferonu alfa-2a, dakle bez pegilacije.

\* Djelatna tvar, peginterferon alfa-2a, kovalentni je spoj proteina interferona alfa-2a proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli* s bis-[monometoksipolietilenglikolom].

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s nekim od drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iz iste terapijske skupine. Dodatne informacije potražite u dijelu 5.1.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 5 mg benzilnog alkohola.

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 0,025 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra i bezbojna do svijetložuta.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Policitemija vera

Pegasys je indiciran u odraslih kao monoterapija za liječenje policitemije vere.

Esencijalna trombocitemija

Pegasys je indiciran u odraslih kao monoterapija za liječenje esencijalne trombocitemije.

## Kronični hepatitis B

### *Odrasli bolesnici*

Pegasys je indiciran u liječenju kroničnog hepatitisa B pozitivnog na antigen ovojnice virusa hepatitisa B (HBeAg-pozitivnog) ili HBeAg-negativnog, u odraslih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre i dokazom replikacije virusa, povišenom razinom alanin aminotransferaze (ALT) i histološki dokazanom upalom jetre i/ili fibrozom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 godine i stariji*

Pegasys je indiciran za liječenje HBeAg-pozitivnog kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata u dobi od 3 ili više godina koji nemaju cirozu ali imaju dokaz replikacije virusa i trajno povišene razine ALT-a u serumu. Za donošenje odluke o uvođenju liječenja u pedijatrijskih bolesnika vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

## Kronični hepatitis C

### *Odrasli bolesnici*

Pegasys je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima, za liječenje kroničnog hepatitisa C u bolesnika s kompenziranom bolesti jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za genotip specifičnu aktivnost prema virusu hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

### *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 5 godina i stariji*

Pegasys je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u djece i adolescenata u dobi od 5 ili više godina koji prethodno nisu bili liječeni i koji imaju pozitivan nalaz HCV RNA u serumu.

Prilikom donošenja odluke da se liječenje započne u djetinjstvu važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija uzrokuje inhibiciju rasta. Reverzibilnost inhibicije rasta nije izvjesna. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s policitemijom verom, esencijalnom trombocitemijom ili hepatitisom B ili C.

Također pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

Monoterapija za hepatitis C treba biti razmatrana samo u slučajevima kada postoje kontraindikacije za primjenu drugih lijekova.

### Doziranje

#### *Policitemija vera i esencijalna trombocitemija – odrasli bolesnici*

Dozu je potrebno individualno titrirati, a preporučena početna doza iznosi 45 mikrograma i primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Dozu je potrebno postupno povećavati za 45 mikrograma jednom mjesečno dok se ne postigne stabilizacija hematoloških parametara. Doza se smije prilagoditi i/ili interval primjene smije se produljiti, kako je prikladno za bolesnika.

Kod policitemije vere, stabilizacija hematoloških parametara definirana je kao hematokrit < 45 % bez flebotomije i trombociti  $\leq 400 \times 10^9/l$  te leukociti <  $10 \times 10^9/l$ .

Kod esencijalne trombocitemije, stabilizacija hematoloških parametara definirana je kao trombociti  $\leq 400 \times 10^9/l$  i leukociti  $< 10 \times 10^9/l$ .

Maksimalna preporučena jednokratna doza je 180 mikrograma primijenjena supkutanom injekcijom jedanput tjedno.

Ako tijekom terapije nastanu nuspojave, potrebno je smanjiti dozu koja se primjenjuje ili privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku; daljnje se liječenje ponovno započinje nižom dozom od doze koja je izazvala nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Ako se opazi povećanje hematoloških parametara (hematokrit, trombociti, leukociti), potrebno je individualno prilagoditi dozu i/ili interval doziranja.

#### *Kronični hepatitis B – odrasli bolesnici*

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Pegasys kako HBeAg-pozitivnog tako i HBeAg-negativnog kroničnog hepatitisa B iznosi 180 mikrograma jedanput tjedno tijekom 48 tjedana. Za informacije o prediktivnim vrijednostima odgovora tijekom liječenja vidjeti dio 5.1.

#### *Kronični hepatitis C – odrasli bolesnici*

##### Odrasli bolesnici koji po prvi puta započinju liječenje

Preporučena doza za Pegasys je 180 mikrograma jedanput tjedno u kombinaciji s peroralno primijenjenim ribavirinom ili kao monoterapija.

Doza ribavirina koju treba primjenjivati u kombinaciji s lijekom Pegasys prikazana je u tablici 1. Navedene doze ribavirina treba uzimati s hranom.

##### Trajanje liječenja – dvojna terapija lijekom Pegasys i ribavirinom

Trajanje kombiniranoga liječenja kroničnoga hepatitisa C lijekom Pegasys i ribavirinom ovisi o genotipu virusa.

Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 1 u kojih je HCV RNA mjerljiva u 4. tjednu, bez obzira na količinu virusa prije liječenja, moraju biti podvrgnuti liječenju tijekom 48 tjedana.

Liječenje u trajanju od 24 tjedna može se razmotriti za bolesnike zaražene

- genotipom 1 s malom količinom virusa (LVL, engl. *low viral load*) ( $\leq 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja ili
- genotipom 4

koji su postali HCV RNA negativni u 4. tjednu i ostali negativni u 24. tjednu. No liječenje koje ukupno traje 24 tjedana može biti povezano s većim rizikom od relapsa nego 48-tjedno liječenje (vidjeti dio 5.1). U takvih bolesnika, prilikom donošenja odluke o trajanju liječenja, treba uzeti u obzir kakva je podnošljivost kombiniranog liječenja, te dodatne prognostičke faktore kao što je stupanj fibroze. Skraćivanje trajanja liječenja za bolesnike s genotipom 1 i velikom količinom virusa (HVL, engl. *high viral load*) ( $> 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, a koji su u 4. tjednu postali HCV RNA negativni i ostali HCV RNA negativni i u 24. tjednu, treba razmotriti s još većom pažnjom jer ograničeni podaci koji su dostupni, upućuju da skraćivanje trajanja liječenja može značajno negativno utjecati na trajni virološki odgovor.

Bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2 ili 3 kod kojih je HCV RNA mjerljiva u 4. tjednu, bez obzira na količinu virusa prije liječenja, moraju biti podvrgnuti liječenju 24 tjedna. Liječenje u trajanju od samo 16 tjedana može se razmotriti za odabrane bolesnike zaražene genotipom 2 ili 3 s LVL ( $\leq 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, koji postanu HCV negativni do 4. tjedna liječenja i ostanu HCV negativni do 16. tjedna liječenja. Trajanje liječenja od ukupno 16 tjedana može biti povezano s manjim izgledima razvijanja odgovora i povezano je s većim rizikom pojave relapsa nego 24-tjedno liječenje (vidjeti dio 5.1). U takvih bolesnika, prilikom razmatranja da li da se odstupa od standardnog

24-tjednog trajanja liječenja, treba uzeti u obzir podnošljivost kombiniranog liječenja, te prisutnost dodatnih kliničkih ili prognostičkih faktora kao što je stupanj fibroze. Skraćivanje trajanja liječenja za bolesnike s genotipom 2 ili 3 i s HVL ( $> 800\,000$  IU/ml) na početku liječenja, koji su postali HCV negativni do 4. tjedna, treba razmotriti opreznije jer to može značajno negativno utjecati na trajni virološki odgovor (engl. *sustained virological response*, SVR) (vidjeti tablicu 1).

Dostupni podaci za bolesnike zaražene genotipom 5 ili 6 su ograničeni, stoga se preporučuje kombinirano liječenje s 1000/1200 mg ribavirina u trajanju od 48 tjedana.

**Tablica 1: Preporučene doze za kombiniranu terapiju kod odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| Genotip                     | Doza lijeka Pegasys | Doza ribavirina                               | Trajanje                                   |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Genotip 1 LVL s RVR*        | 180 mikrograma      | $< 75$ kg = 1000 mg<br>$\geq 75$ kg = 1200 mg | 24 tjedna ili<br>48 tjedana                |
| Genotip 1 HVL s RVR*        | 180 mikrograma      | $< 75$ kg = 1000 mg<br>$\geq 75$ kg = 1200 mg | 48 tjedana                                 |
| Genotip 4 s RVR*            | 180 mikrograma      | $< 75$ kg = 1000 mg<br>$\geq 75$ kg = 1200 mg | 24 tjedna ili<br>48 tjedana                |
| Genotip 1 ili 4 bez RVR*    | 180 mikrograma      | $< 75$ kg = 1000 mg<br>$\geq 75$ kg = 1200 mg | 48 tjedana                                 |
| Genotip 2 ili 3 bez RVR**   | 180 mikrograma      | 800 mg                                        | 24 tjedna                                  |
| Genotip 2 ili 3 LVL s RVR** | 180 mikrograma      | 800 mg <sup>(a)</sup>                         | 16 tjedana <sup>(a)</sup> ili<br>24 tjedna |
| Genotip 2 ili 3 HVL s RVR** | 180 mikrograma      | 800 mg                                        | 24 tjedna                                  |

\*RVR (engl. *rapid viral response*) = brzi virološki odgovor (nemjerljiva HCV RNA) u 4. tjednu i nemjerljiva HCV RNA u 24. tjednu;

\*\*RVR = brz virološki odgovor (HCV RNA negativna) do 4. tjedna

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

<sup>(a)</sup> Trenutno nije jasno rezultira li viša doza ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan temeljena na tjelesnoj težini) povećanim stopama trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*, SVR) u odnosu na dozu od 800 mg/dan, kada je liječenje skraćeno na 16 tjedana.

Konačan klinički utjecaj skraćenog početnog liječenja od 16 tjedana umjesto 24 tjedna nije poznat, s obzirom na potrebu za ponovnim liječenjem bolesnika koji ne odgovaraju na liječenje i bolesnika u relapsu.

Preporučeno trajanje monoterapije lijekom Pegasys je 48 tjedana.

#### Odrasli bolesnici koji su ranije liječeni

Preporučena doza lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom je 180 mikrograma jedanput tjedno primijenjena supkutano. U bolesnika čija je težina  $< 75$  kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1000 mg ribavirina, a u onih čija je težina  $\geq 75$  kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1200 mg ribavirina bez obzira na genotip virusa.

U bolesnika u kojih je virus u 12. tjednu mjerljiv, potrebno je prekinuti liječenje. Preporučeno ukupno trajanje liječenja iznosi 48 tjedana. Ako se razmatra liječenje bolesnika zaraženih virusom genotipa 1 koji prethodno nisu odgovorili na liječenje peginterferonom i ribavirinom, preporučeno ukupno trajanje liječenja iznosi 72 tjedna (vidjeti dio 5.1).

#### Odrasli bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

Preporučena doza lijeka Pegasys, u monoterapijskoj primjeni ili u kombinaciji s ribavirinom, iznosi 180 mikrograma jedanput tjedno, primijenjenog supkutano kroz 48 tjedana. U bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 tjelesne mase  $< 75$  kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1000 mg ribavirina, a u onih čija je težina  $\geq 75$  kg potrebno je primijeniti dnevnu dozu od 1200 mg ribavirina. Bolesnici zaraženi drugim genotipovima HCV-a (osim genotipa 1) trebaju primiti dnevnu dozu od 800 mg ribavirina. Trajanje liječenja kraće od 48 tjedana nije dovoljno ispitano.

### Trajanje liječenja kada je Pegasys korišten u kombinaciji s drugim lijekovima

Također pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

### Predvidljivost odgovora i izostanka odgovora s dvojnomo terapijom lijeka Pegasys i ribavirina - kod bolesnika koji po prvi puta započinju liječenje

Dokazano je da se kao pokazatelj trajnog odgovora javlja rani virološki odgovor do 12. tjedna, definiran kao smanjenje količine virusa za 2 log ili nemjerljiva razina HCV RNA (vidjeti tablice 2 i 14).

**Tablica 2: Prediktivna vrijednost virološkog odgovora u 12. tjednu primjene preporučenog načina doziranja kombinirane terapije lijekom Pegasys u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| Genotip              | Negativno                  |                      |                        | Pozitivno             |                |                         |
|----------------------|----------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|
|                      | Bez odgovora do 12. tjedna | Bez trajnog odgovora | Prediktivna vrijednost | Odgovor do 12. tjedna | Trajni odgovor | Prediktivna vrijednost  |
| Genotip 1 (N=569)    | 102                        | 97                   | <b>95%</b><br>(97/102) | 467                   | 271            | <b>58%</b><br>(271/467) |
| Genotip 2 i 3 (N=96) | 3                          | 3                    | <b>100%</b><br>(3/3)   | 93                    | 81             | <b>87%</b><br>(81/93)   |

Negativna prediktivna vrijednost za trajni odgovor u bolesnika liječenih samo lijekom Pegasys bila je 98%.

Slična negativna prediktivna vrijednost uočena je u bolesnika koinficiranih HIV-HCV-om liječenih samo lijekom Pegasys ili u kombinaciji s ribavirinom (100% (130/130) odnosno 98% (83/85)).

Pozitivne prediktivne vrijednosti od 45% (50/110) i 70% (59/84) uočene su za genotip 1 i genotip 2/3 u bolesnika koinficiranih HIV-HCV-om koji se liječe kombiniranom terapijom.

### Predvidljivost pojave odnosno izostanka odgovora s dvojnomo terapijom lijeka Pegasys i ribavirina - kod bolesnika koji su ranije liječeni

U bolesnika koji ranije nisu odgovorili na liječenje te se ponovno liječe 48 odnosno 72 tjedna, supresija virusa u 12. tjednu (nemjerljiva razina HCV RNA definirana kao < 50 IU/ml) pokazala se kao prediktivna za trajni virološki odgovor. Vjerojatnost da se trajni virološki odgovor neće postići liječenjem u trajanju od 48 odnosno 72 tjedna, ako se supresija virusa ne postigne u 12. tjednu, bila je 96% (363 od 380) odnosno 96% (324 od 339). Vjerojatnost da će se trajni virološki odgovor postići liječenjem u trajanju od 48 odnosno 72 tjedna, ako se supresija virusa postigne u 12. tjednu, bila je 35% (20 od 57) odnosno 57% (57 od 100).

### Prilagodba doze u slučaju nuspojava u odraslih bolesnika

#### Općenito

Kada je zbog umjerenih do jakih nuspojava (kliničkih i/ili laboratorijskih) potrebno prilagoditi početnu dozu, njezino smanjenje na 135 mikrograma uglavnom je dovoljno za odrasle bolesnike. U nekim je slučajevima, međutim, potrebno smanjenje doze na 90 mikrograma odnosno 45 mikrograma. Ponovno povećanje doze prema ili na početnu dozu treba razmotriti kada nuspojave oslabe (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Hematološke nuspojave (također vidjeti tablicu 3)

U odraslih se preporučuje smanjenje doze ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) od 500 do <750 stanica/mm<sup>3</sup>. U bolesnika u kojih je ABN <500 stanica/mm<sup>3</sup> liječenje treba obustaviti dok ta vrijednost ne bude >1000 stanica/mm<sup>3</sup>. Ponovno uvođenje lijeka Pegasys treba započeti dozom od 90 mikrograma te treba nadzirati broj neutrofila.

Smanjenje doze na 90 mikrograma preporučuje se ako je razina trombocita od 25 000 do <50 000 stanica/mm<sup>3</sup>. Kada razina trombocita padne na <25 000 stanica/mm<sup>3</sup>, preporučuje se prekid liječenja.

Posebne preporuke za hitnu obradu anemije u odraslih: Dozu ribavirina treba smanjiti na 600 miligrama/dan (200 miligrama ujutro i 400 miligrama uvečer) u bilo kojem od dva sljedeća slučaja: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne na <10 g/dl odnosno  $\geq 8,5$  g/dl ili (2) ako u bolesnika sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne za  $\geq 2$  g/dl u bilo koja 4 tjedna liječenja. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina. U bilo kojem od sljedeća dva slučaja, primjenu ribavirina treba prekinuti: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne ispod 8,5 g/dl; odnosno (2) ako bolesnik sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava i dalje ima razinu hemoglobina ispod 12 g/dl usprkos četverotjednom liječenju smanjenom dozom ribavirina. Dođe li do popravljivanja patoloških nalaza, ribavirin se može ponovno uvesti u dozi od 600 miligrama/dan te naknadno povećati na 800 miligrama/dan, procijeni li tako liječnik. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina.

**Tablica 3: Prilagodba doze kod nuspojava u odraslih bolesnika (za daljnje upute također vidjeti tekst iznad)**

|                                              | smanjiti<br>ribavirin<br>na 600 mg                              | obustaviti<br>ribavirin                                      | smanjiti Pegasys<br>na 135/90/45<br>mikrograma | obustaviti<br>Pegasys           | prekinuti<br>kombinirano<br>liječenje |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Apsolutni broj<br>neutrofila                 |                                                                 |                                                              | 500 do <750<br>stanica/mm <sup>3</sup>         | <500<br>stanica/mm <sup>3</sup> |                                       |
| Trombociti                                   |                                                                 |                                                              | 25 000 do <50 000<br>stanica/mm <sup>3</sup>   |                                 | <25 000<br>stanica/mm <sup>3</sup>    |
| Hemoglobin<br>- bolesnik bez<br>bolesti srca | <10 g/dl i<br>$\geq 8,5$ g/dl                                   | <8,5 g/dl                                                    |                                                |                                 |                                       |
| Hemoglobin<br>- stabilna bolest<br>srca      | smanjenje<br>$\geq 2$ g/dl u bilo<br>koja 4 tjedna<br>liječenja | <12 g/dl usprkos<br>4 tjedna liječenja<br>smanjenom<br>dozom |                                                |                                 |                                       |

U bolesnika koji ne podnose ribavirin, liječenje treba nastaviti samo lijekom Pegasys.

#### Funkcija jetre

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C uobičajene su oscilacije u patološkim nalazima funkcije jetre. Kao i u liječenju drugim alfa interferonima, i u bolesnika liječenih lijekom Pegasysa zamijećen je rast razina alanin aminotransferaza (ALT) iznad početnih vrijednosti, uključujući i bolesnike s virološkim odgovorom.

U kliničkim ispitivanjima kroničnog hepatitisa C u odraslih bolesnika, u 8 od 451 bolesnika koji su primali kombinaciju lijekova, zamijećeni su izolirani slučajevi povećanja razina ALT-a ( $\geq 10$ x od gornje granice normale [GGN], odnosno  $\geq 2$ x od početne vrijednosti u bolesnika čija je početna vrijednosti ALT-a bila  $\geq 10$ x GGN) koje je riješeno bez promjene doze. Ako je porast ALT-a progresivan ili stalan, dozu treba, za početak, smanjiti na 135 mikrograma. Nastavi li ALT i dalje progresivno rasti usprkos smanjenju doze odnosno ukoliko je rast praćen i povišenim bilirubinom ili znakovima dekompenzacije jetre, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s kroničnim hepatitisom B česta je pojava kratkotrajnog naglog porasta razina ALT-a koje su ponekad čak 10-erostruko veće od GGN-a, što može biti znak imunološkog klirensa. Liječenje se obično ne započinje ako je ALT  $> 10$ x GGN. Treba razmisliti i o nastavku liječenja uz češće praćenje funkcije jetre tijekom naglog porasta razine ALT-a. Ako se doza lijeka Pegasys smanji ili se lijek prestane uzimati, liječenje se može nastaviti nakon što se naglo porasle vrijednosti počnu smanjivati (vidjeti dio 4.4).

### Kronični hepatitis B i C – pedijatrijski bolesnici

Pegasys je kontraindiciran u novorođenčadi i male djece do 3 godine starosti jer sadrži benzilni alkohol kao pomoćnu tvar (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4).

Bolesnici koji započnu liječenje prije 18. rođendana trebaju ostati na pedijatrijskom režimu doziranja do kraja terapije.

Doziranje lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika temelji se na tjelesnoj površini (engl. *body surface area*, BSA). Za izračun tjelesne površine preporučuje se koristiti Mostellerovu jednadžbu:

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

Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika s kroničnim hepatitisom B je 48 tjedana.

Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa B trebaju biti zabilježene trajno povišene razine ALT-a u serumu. Stopa odgovora na liječenje bila je niža u bolesnika u kojih razina ALT-a na početku liječenja nije bila povišena ili je bila minimalno povišena (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C ovisi o genotipu virusa. Bolesnici zaraženi virusom genotipa 2 ili 3 trebaju dobiti 24 tjedna liječenja, dok se bolesnici zaraženi bilo kojim drugim genotipom trebaju liječiti tijekom 48 tjedana. Bolesnici koji i dalje imaju mjerljivu razinu HCV RNA unatoč početna 24 tjedna liječenja trebaju prekinuti liječenje jer nije vjerojatno da će s nastavkom liječenja uspjeti postići trajan virološki odgovor.

U tablici 4 navedene su preporučene doze lijeka Pegasys za djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 do 17 godina čija je tjelesna površina (engl. *Body Surface Area*, BSA) veća od 0,54 m<sup>2</sup> te za djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 do 17 godina čija je tjelesna površina veća od 0,71 m<sup>2</sup>.

**Tablica 4: Preporuke za doziranje lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B i kroničnim hepatitisom C**

| Raspon tjelesne površine (BSA) (m <sup>2</sup> ) |                      | Tjedna doza (mikrogrami) |
|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Kronični hepatitis C                             | Kronični hepatitis B |                          |
| 0,71-0,74                                        | 0,54-0,74            | 65                       |
| 0,75-1,08                                        |                      | 90                       |
| 1,09-1,51                                        |                      | 135                      |
| >1,51                                            |                      | 180                      |

U pedijatrijskih se bolesnika u slučaju toksičnosti može provesti prilagodba doze u najviše tri razine prije nego što se razmotri privremen ili trajan prekid liječenja (vidjeti tablicu 5).

**Tablica 5: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili kroničnim hepatitisom C**

| Početna doza (mikrogrami) | 1. razina smanjenja (mikrogrami) | 2. razina smanjenja (mikrogrami) | 3. razina smanjenja (mikrogrami) |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 65                        | 45                               | 30                               | 20                               |
| 90                        | 65                               | 45                               | 20                               |
| 135                       | 90                               | 65                               | 30                               |
| 180                       | 135                              | 90                               | 45                               |

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u slučaju toksičnosti kod pedijatrijske populacije s kroničnim hepatitisom B i kroničnim hepatitisom C prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Pegasys u slučaju toksičnosti u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili kroničnim hepatitisom C**

| <b>Toksičnost</b>                                  | <b>Prilagodba doze lijeka Pegasys</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenija                                       | 500 do < 750 stanica/mm <sup>3</sup> : odmah prilagoditi za 1 razinu.<br><br>250 do < 500 stanica/mm <sup>3</sup> : prekinuti primjenu do postizanja $\geq 1000$ stanica/mm <sup>3</sup> , a zatim nastaviti s primjenom doze snižene za 2 razine i pratiti stanje.<br><br>< 250 stanica/mm <sup>3</sup> (ili febrilna neutropenija): obustaviti liječenje. |
| Trombocitopenija                                   | Trombociti od 25 000 do < 50 000 stanica/mm <sup>3</sup> : sniziti dozu za 2 razine.<br>Trombociti < 25 000 stanica/mm <sup>3</sup> : obustaviti liječenje.                                                                                                                                                                                                 |
| Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) | Kod stalnog ili progresivnog povišenja vrijednosti od $\geq 5$ , ali < 10 puta iznad GGN-a, smanjiti dozu za 1 razinu i tjedno kontrolirati vrijednosti ALT-a kako biste bili sigurni da su stabilne ili se smanjuju.<br><br>Kod trajno povišenih vrijednosti ALT-a $\geq 10$ x iznad GGN, obustaviti liječenje.                                            |

*Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika – dvojna terapija lijekom Pegasys i ribavirinom*

Preporučena doza ribavirina za djecu i adolescente u dobi od 5 do 17 godina s kroničnim hepatitisom C temelji se na tjelesnoj težini bolesnika, a ciljna doza je 15 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze. Raspored doziranja za djecu i adolescente tjelesne težine 23 kg ili više uz primjenu tableta ribavirina od 200 mg nalazi se u tablici 7. Bolesnici i njegovatelji ne smiju pokušavati lomiti tablete od 200 mg.

**Tablica 7: Preporuke za doziranje ribavirina za pedijatrijske bolesnike s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 do 17 godina**

| <b>Tjelesna težina (kg)</b> | <b>Dnevna doza ribavirina (približno 15 mg/kg/dan)</b> | <b>Broj tableta ribavirina</b>                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 23 – 33                     | 400 mg/dan                                             | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 34 – 46                     | 600 mg/dan                                             | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 47 – 59                     | 800 mg/dan                                             | 2 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 60 – 74                     | 1000 mg/dan                                            | 2 x 200 mg tableta prije podne<br>3 x 200 mg tableta poslije podne |
| $\geq 75$                   | 1200 mg/dan                                            | 3 x 200 mg tableta prije podne<br>3 x 200 mg tableta poslije podne |

Važno je napomenuti da se ribavirin nikada ne smije davati kao monoterapija. Ako nije drugačije navedeno, u zbrinjavanju svih ostalih toksičnosti treba slijediti preporuke za odrasle.

Toksičnosti povezane s liječenjem ribavirinom, poput anemije koja se javi tijekom liječenja, u pedijatrijskih se bolesnika zbrinjavaju smanjivanjem pune doze. Razine smanjenja doze navedene su u tablici 8.

**Tablica 8: Preporuke za prilagodbu doze ribavirina u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

| <b>Puna doza<br/>(približno 15 mg/kg/dan)</b> | <b>Prilagodba doze za jednu razinu<br/>(približno 7,5 mg/kg/dan)</b> | <b>Broj tableta ribavirina</b>                                     |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 400 mg/dan                                    | 200 mg/dan                                                           | 1 x 200 mg tableta prije podne                                     |
| 600 mg/dan                                    | 400 mg/dan                                                           | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 800 mg/dan                                    | 400 mg/dan                                                           | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>1 x 200 mg tableta poslije podne |
| 1000 mg/dan                                   | 600 mg/dan                                                           | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |
| 1200 mg/dan                                   | 600 mg/dan                                                           | 1 x 200 mg tableta prije podne<br>2 x 200 mg tableta poslije podne |

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

U starijih bolesnika prilikom liječenja lijekom Pegasys nije potrebno prilagođavati preporučeno doziranje za PEG-IFN- $\alpha$ -2a (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu za odrasle bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Snižena doza od 135 mikrograma jedanput tjedno preporučuje se u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2). Bez obzira na početnu dozu odnosno stupanj oštećenja bubrega, ove bolesnike treba nadzirati te u slučaju nuspojava prikladno smanjivati dozu lijeka Pegasys.

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s kompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij A), Pegasys se pokazao učinkovitim i sigurnim. U odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze PEG-IFN- $\alpha$ -2a. Pegasys nije ispitivan u bolesnika s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij B ili C, ili krvarenje varikoziteta jednjaka) te je kontraindiciran u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Prema Child-Pughovoj klasifikaciji, bolesnici se dijele u skupine A, B i C, odnosno bolesnike s "blagim oštećenjem", "umjerenim oštećenjem" i "teškim oštećenjem" jetrene funkcije, što odgovara indeksima 5-6, 7-9 odnosno 10-15.

### Modificirana procjena

| Procjena                                 | Stupanj poremećaja | Indeks |
|------------------------------------------|--------------------|--------|
| Encefalopatija                           | nema               | 1      |
|                                          | stupanj 1-2        | 2      |
|                                          | stupanj 3-4*       | 3      |
| Ascites                                  | nema               | 1      |
|                                          | blagi              | 2      |
|                                          | umjereni           | 3      |
| S-bilirubin (mg/dl)                      | <2                 | 1      |
|                                          | 2,0-3              | 2      |
|                                          | >3                 | 3      |
| međunarodni sustav jedinica<br>SI=μmol/l | <34                | 1      |
|                                          | 34-51              | 2      |
|                                          | >51                | 3      |
| S-albumin (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      |

\* stupnjevanje prema Treyu, Burnsu i Saundersu (1966)

#### *Pedijatrijska populacija (mijeloproliferativne novotvorine)*

Pegasys je kontraindiciran u novorođenčadi i male djece u dobi do 3 godine zbog pomoćne tvari benzilnog alkohola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pegasys u djece i adolescenata s mijeloproliferativnim novotvorinama nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Ograničeno je iskustvo s primjenom lijeka Pegasys u liječenju pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C u dobi od 3 do 5 godina ili onih koji ranije nisu odgovarajuće liječeni. Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika s HIV-HCV koinfekcijom niti onih s oštećenjem bubrežne funkcije.

#### Način primjene

Pegasys se primjenjuje supkutano u abdomen ili bedro. U ispitivanjima je izloženost lijeku Pegasys bila smanjena nakon primjene lijeka u nadlakticu (vidjeti dio 5.2).

Pegasys je dizajniran tako da ga može primijeniti bolesnik ili njegovatelj. Svaku štrcaljku smije koristiti samo jedna osoba i namijenjena je za jednokratnu primjenu.

Preporučuje se odgovarajuća obuka osoba koje će primjenjivati lijek, a koje nisu zdravstveni radnici. Bolesnik mora pažljivo slijediti „Upute za korisnika“ koje su priložene u pakiranju lijeka.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, alfa interferone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- prisutna autoimuna bolest ili autoimuna bolest u anamnezi
- otprije prisutna bolest štitnjače osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom
- teško oštećenje jetrene funkcije ili dekompenzirana ciroza jetre
- prethodna teška bolest srca uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca u prethodnih šest mjeseci (vidjeti dio 4.4)
- bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om s cirozom i Child-Pugh indeksom  $\geq 6$ , osim ako se radi o indirektnoj hiperbilirubinemiji uzrokovanoj lijekovima kao što su atazanavir i indinavir
- kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina (vidjeti dio 4.5).

- novorođenčad i mala djeca do 3 godine starosti zbog pomoćne tvari benzilni alkohol (vidjeti dio 4.4 za benzilni alkohol)
- u pedijatrijskih bolesnika postojeće ili teško psihijatrijsko stanje u anamnezi, osobito teška depresija, suicidalne ideje ili pokušaj samoubojstva.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

**Psihijatrijski poremećaji i središnji živčani sustav (SŽS):** U nekih su bolesnika tijekom liječenja lijekom Pegasys primijećeni teški učinci na SŽS, posebno depresija, samoubilačke sklonosti i pokušaji samoubojstva. Ti su utjecaji potrajali i nakon prestanka liječenja, uglavnom tijekom razdoblja praćenja od 6 mjeseci. Tijekom primjene interferona alfa primijećeni su i drugi utjecaji na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno prema drugima kao pomisao na ubojstvo), bipolarnu poremećaje, maniju, konfuziju i promjenu mentalnog stanja. Sve bolesnike treba pažljivo promatrati kako bi se opazili bilo kakvi znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Ako se pojave simptomi psihijatrijskih poremećaja, liječnik mora biti svjestan potencijalne ozbiljnosti situacije i mogućih neželjenih učinaka te mora razmisliti o potrebi primjene odgovarajućih terapijskih mjera. Ako psihijatrijski problemi potraju ili se pogoršaju ili se pak otkriju samoubilačke sklonosti, preporučuje se prekid liječenja lijekom Pegasys, praćenje bolesnika i psihijatrijska intervencija po potrebi.

*Bolesnici s teškim psihijatrijskim stanjima ili teškim psihijatrijskim stanjima u anamnezi:* ako je procijenjeno da je liječenje lijekom Pegasys neophodno bolesniku koji pati ili je patio od teških psihijatrijskih stanja, liječenje treba započeti tek nakon odgovarajuće individualne dijagnoze i terapijskog zbrinjavanja psihijatrijskog stanja.

Primjena lijeka Pegasys u djece i adolescenata s postojećim ili teškim psihijatrijskim stanjima u anamnezi je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

*Bolesnici koji uzimaju/zlorabe sredstva ovisnosti:* Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe interferonom alfa. Ako se liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika ocijeni neophodnim, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u ocjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili novonastalog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti)**

Tijekom liječenja lijekom Pegasys +/- ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina smanjenje tjelesne težine i zastoje u rastu bili su česti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Očekivanu korist od liječenja potrebno je u svakom pojedinom slučaju pažljivo odvagati u odnosu na podatke o sigurnosti primjene u djece i adolescenata iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Važno je uzeti u obzir da je liječenje lijekom Pegasys +/- ribavirinom izazvalo zastoje u rastu tijekom liječenja čija reverzibilnost nije sigurna.

Rizik od zastoja u rastu treba odvagati u odnosu na obilježja bolesti u djeteta, primjerice znakove progresije bolesti (prije svega fibroze), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (poput koinfekcije HIV-om) kao i prognostičke faktore odgovora (za infekciju HBV-om prvenstveno genotip HBV-a i razine ALT-a; za infekciju HCV-om prvenstveno genotip HCV-a i razine HCV RNA) (vidjeti dio 5.1).

Kad god je moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se umanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugoročnim učincima na spolno sazrijevanje.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Laboratorijske pretrage prije liječenja i za vrijeme liječenja

Prije početka liječenja lijekom Pegasys, za sve se bolesnike preporučuju standardne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage.

Niže su navedene preporučene početne vrijednosti za uvođenje liječenja:

- trombociti  $\geq 90\,000$  stanica/mm<sup>3</sup>
- ABN  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>
- kontrolirana funkcija štitnjače (TSH i T4)

Hematološke pretrage treba ponoviti nakon 2 odnosno 4 tjedna, a biokemijske pretrage nakon 4. tjedna liječenja. Povremeno treba raditi i dodatne pretrage tijekom liječenja (uključujući praćenje glukoze).

U kliničkim ispitivanjima liječenje lijekom Pegasys povezivano je s padom ukupnoga broja leukocita (engl. *white blood cell*, WBC) i ABN-a, obično unutar prva 2 tjedna liječenja (vidjeti dio 4.8). Nastavak pada nakon 8 tjedana liječenja bio je rijedak. Smanjenje apsolutnog broja neutrofila reverzibilno je nakon smanjenja doze ili prekida liječenja (vidjeti dio 4.2) te doseže normalne vrijednosti do 8. tjedna u većine bolesnika, a vraća se na početne vrijednosti u svih bolesnika nakon otprilike 16 tjedana.

Liječenje lijekom Pegasys povezano je s padom broja trombocita koji bi se u razdoblju praćenja nakon prestanka primjene lijeka vratio na razine prije liječenja (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom, opaženo je da se anemija (hemoglobin  $<10$  g/dl) javila u do 15% bolesnika koji boluju od kroničnog hepatitisa C. Učestalost anemije ovisi o trajanju liječenja i dozi ribavirina (vidjeti dio 4.8). Rizik od razvoja anemije veći je u ženskoj populaciji.

Potreban je oprez ukoliko se Pegasys primjenjuje s drugim potencijalno mijelosupresivnim lijekovima.

U literaturi su prijavljene pancitopenija i supresija koštane srži koje se javljaju unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova mijelotoksičnost je bila reverzibilna unutar 4 do 6 tjedana nakon prestanka primjene HCV antivirusne terapije i istovremene primjene azatioprina, te se nije ponovila nakon ponovnog uvođenja jednog od ovih lijekova kao monoterapije (vidjeti dio 4.5).

Primjena kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji nisu odgovorili na ranije liječenje nije dovoljno ispitana u bolesnika koji su prekinuli prethodno liječenje zbog hematoloških nuspojava. Liječnici koji razmatraju liječenje u takvih bolesnika moraju pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi ponovnog liječenja.

#### Endokrini sustav

Prilikom primjene alfa interferona, uključujući i Pegasys, zabilježeni su poremećaji u funkciji štitnjače odnosno pogoršanja već postojećih poremećaja štitnjače. Prije početka liječenja lijekom Pegasys, potrebno je izmjeriti razine TSH i T4. Ako se razine TSH mogu farmaceutskim sredstvima održavati u granicama normale, moguće je započeti/nastaviti liječenje lijekom Pegasys. Ako bolesnik tijekom liječenja razvije kliničke simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitnjače, mora se provjeriti razina TSH (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih lijekom Pegasys zamijećene su pojave hipoglikemije, hiperglikemije i dijabetesa melitusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji se nalaze u stanju koje nije moguće uspješno kontrolirati lijekovima, ne smiju započinjati monoterapiju lijekom Pegasys niti kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom. Bolesnici u kojih se to stanje pojavilo tijekom liječenja i ne može se kontrolirati lijekovima, moraju prekinuti liječenje lijekom Pegasys odnosno lijekom Pegasys i ribavirinom (vidjeti dio 4.3).

#### Kardiovaskularni sustav

Hipertenzija, supraventrikularne aritmije, kongestivno zatajenje srca, bol u prsima i infarkt miokarda povezani su s liječenjem alfa interferonima, uključujući Pegasys. Preporučuje se da bolesnici s prethodnim srčanim tegobama prije početka liječenja lijekom Pegasys naprave elektrokardiogram. Ukoliko dođe do bilo kakvog pogoršanja kardiovaskularnog statusa, liječenje se mora obustaviti ili prekinuti. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, pojava anemije može zahtijevati smanjenje doze odnosno prekid primjene ribavirina (vidjeti dio 4.2).

#### Funkcija jetre

Liječenje lijekom Pegasys treba prekinuti u bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju znakove dekompenzacije jetre. U bolesnika liječenih lijekom Pegasys, uključujući i CHC i CHB bolesnike s virološkim odgovorom, zamijećen je rast razina ALT-a iznad početnih vrijednosti. U bolesnika na dugotrajnoj terapiji lijekom Pegasys potrebno je redovito kontrolirati jetrene enzime i funkciju jetre. Nastavi li ALT rasti i dalje do klinički značajnih razina usprkos smanjenju doze, ili je popraćen s povišenom razinom direktnog bilirubina, liječenje treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pogoršanje bolesti tijekom liječenja kroničnog hepatitisa B, za razliku od kroničnog hepatitisa C, nije rijetko i karakteriziraju ga kratkotrajna i potencijalno znatna povećanja razina ALT-a u serumu. Znatno nagli porast razina transaminaza primijećen u kliničkim ispitivanjima lijeka Pegasys pri liječenju HBV-a bio je popraćen blagim promjenama u drugim parametrima jetrenih funkcija i bez znakova dekompenzacije jetre. U otprilike pola slučajeva naglog porasta koji je desetorostruko premašivao GGN, doza lijeka Pegasys je smanjena ili izostavljena sve do normalizacije razina transaminaza, dok je u drugoj polovici terapija nastavljena bez promjena. U svim se slučajevima preporučuje češće praćenje jetrenih funkcija.

### Preosjetljivost

Za vrijeme liječenja alfa interferonima rijetko su zamjećivane snažne akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Dođe li do takvih reakcija, liječenje treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju. U slučajevima prolaznih osipa nije potrebno prekidati liječenje.

### Autoimuna bolest

Za vrijeme liječenja alfa interferonima zamijećen je nastanak autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici skloni razvoju autoimunih poremećaja izloženi su većem riziku. Treba pažljivo procijeniti bolesnike sa znakovima i simptomima koji odgovaraju onima kod autoimunih poremećaja te ponovno razmotriti odnos koristi i rizika koje donosi nastavak liječenja interferonima (vidjeti *Endokrini sustav* u dijelovima 4.4 i 4.8).

Prijavljeni su slučajevi Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom. Ovaj sindrom je granulomatozno upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ukoliko postoji sumnja na VKH sindrom, antivirusna terapija bi se trebala prekinuti, i treba razmisliti o kortikosteroidnoj terapiji (vidjeti dio 4.8).

### Vrućica/infekcije

Premda vrućica može biti povezana sa sindromom sličnim gripi koji se često pojavljuje za vrijeme liječenja interferonima, u slučaju tvrdokorne vrućice treba isključiti druge uzroke, naročito ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), posebno u bolesnika s neutropenijom. Teške infekcije (bakterijske, virusne, gljivične) i sepsa primijećene su tijekom liječenja interferonima alfa, među kojima i lijekom Pegasys. Treba odmah započeti odgovarajuće antimikrobno liječenje, a potrebno je razmotriti i prekid liječenja.

### Promjene na očima

Retinopatija, uključujući krvarenje u mrežnici, makularne degeneracije (engl. *cotton wool spots*), papiloedem, očna neuropatija i opstrukcija arterija ili vena mrežnice koja može rezultirati gubitkom vida, rijetko su prijavljene prilikom liječenja lijekom Pegasys. Prije početka liječenja, svi bolesnici trebaju napraviti pregled očiju. Bolesnici koji se žale na smanjenje ili gubitak vida moraju čim prije otići na očni pregled. Odrasli i pedijatrijski bolesnici s postojećim poremećajima vida (npr. s dijabetičkom ili hipertenzivnom retinopatijom) trebaju tijekom liječenja lijekom Pegasys povremeno napraviti oftalmološki pregled. Liječenje lijekom Pegasys treba prekinuti kod bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju nove poremećaje ili kod kojih dođe do pogoršanja postojećih oftalmoloških poremećaja.

### Plućne promjene

Tijekom liječenja lijekom Pegasys zamijećeni su plućni simptomi koji su uključivali dispneju, plućne infiltrate, upalu pluća i pneumonitis. U slučaju znakova stalnih ili neobjašnjivih infiltrata odnosno oštećenja funkcije pluća, liječenje se mora prekinuti.

### Kožni poremećaji

Primjena alfa interferona povezana je s pojavom ili pogoršanjem psorijaze i sarkoidoze. Treba biti oprezan prilikom primjene lijeka Pegasys u bolesnika sa psorijazom, a dođe li do pojave ili pogoršanja psorijatičnih lezija, treba razmotriti prekid liječenja.

## Transplantacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s presađenom jetrom i drugim presađenim organima. Odbacivanje jetrenog i bubrežnog presatka prijavljeno je kod liječenja samo lijekom Pegasys ili u kombinaciji s ribavirinom.

## Bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

Pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju istodobno s terapijom HCV-a kako biste bili upoznati i mogli nadzirati toksičnost specifičnu za svaki lijek, kao i mogućnost preklapanja toksičnosti s lijekom Pegasys primijenjenim s ribavirinom ili bez njega. U istraživanju NR15961, u kojemu su se bolesnici istodobno liječili stavudinom i interferonom s ribavirinom ili bez njega, u 3% (12/398) slučajeva došlo je do pojave pankreatitisa i/ili laktičke acidoze.

Bolesnici koji su uz HCV istodobno zaraženi i HIV-om te primaju viskoaktivnu antiretrovirusnu terapiju, tzv. HAART (engl. *highly active antiretroviral therapy*) izloženi su povećanom riziku razvoja laktičke acidoze. Stoga je pri uvođenju lijeka Pegasys i ribavirina HAART terapiji potreban oprez (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om s uznapređovalom cirozom koji primaju HAART, izloženi su povišenom riziku od zatajenja jetre i mogućeg fatalnog ishoda, ako se liječe ribavirinom u kombinaciji s interferonima, uključujući i Pegasys. Osnovne karakteristike koinficiranih bolesnika s cirozom koje mogu biti povezane s dekompenzacijom jetre su: povećana razina bilirubina u serumu, smanjena razina hemoglobina, povišena razina alkalne fosfataze ili smanjen broj trombocita te liječenje didanozinom (ddI).

Istovremena primjena ribavirina i zidovudina ne preporučuje se zbog povećanog rizika od anemije (vidjeti dio 4.5).

Tijekom liječenja, bolesnike istodobno zaražene HCV-om i HIV-om treba strogo nadzirati radi znakova i simptoma dekompenzacije jetre (uključujući ascites, encefalopatiju, krvarenje iz varikoziteta, oštećenu funkciju jetre; npr. Child-Pugh indeks 7 ili veći). Na Child-Pugh indeks mogu utjecati faktori povezani s liječenjem (indirektna hiperbilirubinemija, smanjeni albumin) koji nisu nužno povezani s dekompenzacijom jetre. Liječenje lijekom Pegasys treba odmah prekinuti u bolesnika s dekompenzacijom jetre.

Za bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HCV-om s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti. Stoga je potreban oprez prilikom liječenja bolesnika s niskim brojem CD4 stanica.

## Poremećaji zubi i desni

U bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, prijavljeni su poremećaji zubi i desni koji mogu izazvati gubitak zuba. Uz to suhoća usta može imati štetne posljedice na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina. Bolesnici trebaju temeljito prati zube dva puta dnevno i redovito ići na preglede kod stomatologa. Osim toga, kod nekih bolesnika može doći do povraćanja. Ako dođe do takve reakcije, treba ih savjetovati da nakon toga temeljito isperu usta.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“). Ne smije se davati prerano rođenoj djeci i novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije te anafilaktoidne reakcije u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Ovaj lijek sadrži polisorbat 80. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Primjena lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno u trajanju od 4 tjedna u zdravih muških ispitanika nije imala nikakvih učinaka na farmakokinetiku mefenitoina, dapsona, debrisoškina i tolbutamida, što ukazuje na to da Pegasys nema nikakav učinak na metaboličku aktivnost izoenzima citokroma P450 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 *in vivo*.

U istom ispitivanju zabilježeno je 25%-tno povećanje AUC-a teofilina (pokazatelj aktivnosti citokroma P450 1A2), čime se Pegasys pokazao kao inhibitor aktivnosti citokroma P450 1A2. U bolesnika koji istodobno uzimaju teofilin i Pegasys treba nadzirati koncentracije teofilina u serumu i prema potrebi prilagoditi dozu teofilina. Najjača interakcija između teofilina i lijeka Pegasys očekuje se nakon 4. tjedna liječenja lijekom Pegasys.

##### Bolesnici inficirani samo HCV-om ili samo HBV-om

Farmakokinetičko ispitivanje u koje su bila uključena 24 HCV bolesnika istodobno liječena metadonskom terapijom održavanja (medijan doze 95 mg; raspon od 30 mg do 150 mg), liječenje lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma supkutano jedanput tjedno, kroz 4 tjedna bilo je povezano s 10% do 15% višim srednjim razinama metadona od početnih. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat; iako se bolesnici moraju pratiti zbog znakova i simptoma metadonske toksičnosti. Rizik od produljenja QTc intervala treba uzeti u obzir naročito u bolesnika koji primaju veće doze metadona.

Ribavirin, koji ima inhibitorski učinak na inozin monofosfat dehidrogenazu, može interferirati s metabolizmom azatioprina te vjerojatno dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koji je bio povezan s mijelotoksičnošću u bolesnika liječenih s azatioprinom. Primjena peginterferona alfa-2a i ribavirina istodobno s azatioprinom mora se izbjegavati. U pojedinim slučajevima gdje korist primjene ribavirina istodobno s azatioprinom opravdava potencijalni rizik, preporučuje se strogi hematološki nadzor tijekom istovremene primjene s azatioprinom radi prepoznavanja znakova mijelotoksičnosti u slučaju kojih se liječenje ovim lijekovima mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Rezultati farmakokinetičke pivotalne studije faze III pokazali su da ne postoji farmakokinetička interakcija lamivudina s lijekom Pegasys u bolesnika oboljelih od HBV-a ili između lijeka Pegasys i ribavirina u bolesnika oboljelih od HCV-a.

Kliničko ispitivanje kombinacije telbivudina 600 mg/dan s pegiliranim interferonom alfa-2a 180 mikrograma jednom tjedno supkutanom primjenom za liječenje HBV-a, pokazuje da je ta kombinacija povezana s povećanim rizikom razvika periferne neuropatije. Mehanizam nastanka ovih događaja nije poznat, stoga istovremena primjena telbivudina i drugih interferona (pegiliranih ili standardnih) može također nositi povećani rizik. Osim toga, korist kombinacije telbivudina s interferonom alfa (pegiliranim ili standardnim) nije trenutno potvrđena. Stoga je kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## Bolesnici s HIV-HCV koinfekcijom

U 47 bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om nije jasno dokazana interakcija između lijekova tijekom 12-tjednog farmakokinetičkog podispitivanja učinaka ribavirina na unutarstaničnu fosforilaciju određenih nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (lamivudin i zidovudin ili stavudin). Međutim, zbog veće varijabilnosti, intervali pouzdanosti bili su prilično široki. Čini se da na izloženost ribavirina u plazmi nije utjecala istovremena primjena nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI).

Ne preporučuje se istovremena primjena ribavirina i didanozina. Izloženost didanozinu ili njegovim aktivnim metabolitima (5'-dideoksiadenozin trifosfat) povećava se *in vitro* ako se didanozin primjenjuje istodobno s ribavirinom. U slučajevima primjene ribavirina, zabilježene su pojave zatajenja jetre sa smrtnim ishodom, kao i periferna neuropatija, pankreatitis i simptomska hiperlaktatemija/laktička acidoza.

Prijavljeno je pogoršanje anemije uslijed primjene ribavirina dok je zidovudin bio dio režima liječenja HIV-a, iako se točan mehanizam još treba razjasniti. Istovremena primjena ribavirina i zidovudina ne preporučuje se zbog povećanog rizika od anemije (vidjeti dio 4.4). Ukoliko je došlo do anemije, treba razmotriti zamjenu zidovudina u režimu kombinirane antiretrovirusne terapije. To je naročito važno za bolesnike kod kojih je već zabilježena anemija uzrokovana zidovudinom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni pegiliranoga interferona alfa-2a u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Istraživanja interferona alfa-2a u životinja pokazala su njihovu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), a mogući rizik za ljude nije poznat. Pegasys se tijekom trudnoće uzima samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se peginterferon alfa-2a ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

### Plodnost

Nema podataka o učincima peginterferona alfa-2a na plodnost žena. Pri primjeni peginterferona alfa-2a u ženki majmuna opaženo je produljenje menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 5.3).

### *Primjena s ribavirinom*

Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci dokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. U trudnica je liječenje ribavirinom kontraindicirano. Mora se poduzeti potpuna zaštita radi izbjegavanja trudnoće u bolesnica odnosno partnerica bolesnika koji primaju Pegasys u kombinaciji s ribavirinom. Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 7 mjeseca nakon prestanka liječenja. Pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pegasys malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike sa simptomima omaglice, konfuzije, pospanosti ili zamora treba upozoriti da ne voze odnosno da ne upravljaju strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Policitemija vera i esencijalna trombocitemija*

Rezultati iz kliničkih ispitivanja i retrospektivne analize u bolesnika s policitemijom verom i esencijalnom trombocitemijom nisu pokazali dodatne nuspojave osim onih opaženih u bolesnika s CHB ili CHC-om i koje su navedene u tablici 9.

Najčešće su nuspojave simptomi nalik gripi, reakcije na mjestu injekcije, periferne senzoričke neuropatije, poremećaji vida, depresija 1/2 stupnja, leukopenija, povišenje vrijednosti jetrene AST transaminaze, hipertenzija, umor, limfopenija, anemija i limfocitopenija, proljev, mučnina, glavobolja, mišićno-koštana bol, kožna toksičnost, astenija i gastrointestinalni simptomi.

#### *Kronični hepatitis B u odraslih bolesnika*

U kliničkim ispitivanjima liječenja u trajanju od 48 tjedana i praćenja tijekom sljedeća 24 tjedna pokazalo se da je sigurnosni profil lijeka Pegasys kod kroničnog hepatitisa B sličan profilu zabilježenom kod kroničnog hepatitisa C. Izuzev vrućice, učestalost većine prijavljenih nuspojava bila je zamjetno niža u bolesnika s kroničnim hepatitisom B koji su primali monoterapiju lijekom Pegasys u usporedbi s bolesnicima s kroničnim hepatitisom C koji su primali monoterapiju lijekom Pegasys (vidjeti tablicu 9). Nuspojave su se javile u 88% bolesnika liječenih lijekom Pegasys u usporedbi s 53% bolesnika u usporednoj skupini liječenoj lamivudinom, dok su se u 6% bolesnika liječenih lijekom Pegasys i 4% bolesnika liječenih lamivudinom tijekom ispitivanja javile ozbiljne nuspojave. Nuspojave ili poremećaji laboratorijskih parametara uzrokovali su povlačenje iz liječenja u 5% bolesnika liječenih lijekom Pegasys, dok se iz liječenja lamivudinom iz istih razloga povuklo manje od 1% bolesnika. Postotak bolesnika s cirozom koji su se povukli iz liječenja sličan je postotku ukupne populacije u svakoj liječenoj skupini.

#### *Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika*

Učestalost i intenzitet najčešće prijavljenih nuspojava sličan je u bolesnika liječenih lijekom Pegasys i onih liječenih interferonom alfa-2a (vidjeti tablicu 9). Najčešće zabilježene nuspojave pri liječenju lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma bile su uglavnom blagoga do umjerenog intenziteta bez potrebe za promjenom doze odnosno prekidom liječenja.

#### *Kronični hepatitis C u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje*

Općenito, sigurnosni profil primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje, bio je sličan onome u bolesnika koji još nikada nisu bili liječeni. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom, a u kojem su bolesnici liječeni u trajanju od 48 ili 72 tjedna, učestalost prekida liječenja lijekom Pegasys i prekida liječenja ribavirinom zbog nuspojava ili laboratorijskih poremećaja bila je 6% odnosno 7% u grupi koja je liječena 48 tjedana te 12% odnosno 13% u grupi koja je liječena 72 tjedna. Slično tome, u bolesnika s cirozom ili razvojem ciroze, učestalost prekida liječenja lijekom Pegasys i prekida liječenja ribavirinom bila je veća u grupama koje su liječene 72 tjedna (13% odnosno 15%) nego u grupama koje su liječene 48 tjedana (6% odnosno 6%). Bolesnici u kojih je ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b/ribavirinom prekinuto zbog hematološke toksičnosti bili su izuzeti i nisu bili uključeni u ovo ispitivanje.

U jednom drugom kliničkom ispitivanju, bolesnici s uznapredovalom fibrozom ili cirozom (stupanj od 3 do 6 po Ishaku) i najnižim početnim brojem trombocita od 50 000 stanica/mm<sup>3</sup>, liječeni su 48 tjedana. Laboratorijski hematološki poremećaji primijećeni tijekom prvih 20 tjedana ispitivanja obuhvaćali su anemiju (u 26% bolesnika razina hemoglobina bila je < 10 g/dl), neutropeniju (u 30% bolesnika ABN je bio < 750 stanica/mm<sup>3</sup>) i trombocitopeniju (u 13% bolesnika broj trombocita bio je < 50 000 stanica/mm<sup>3</sup>) (vidjeti dio 4.4).

### Bolesnici s kroničnim hepatitisom C i HIV koinfekcijom

Prijavljeni profili kliničkih nuspojava za Pegasys, sam ili u kombinaciji s ribavirinom, u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om slični su profilima zabilježenima u bolesnika zaraženih samo HCV-om. Za  $\geq 1\%$  do  $\leq 2\%$  bolesnika zaraženih HIV-om i HCV-om na kombiniranom liječenju lijekom Pegasys i ribavirinom, prijavljene su i druge nuspojave: hiperlaktacidemija/laktična acidoza, gripa, upala pluća, afektivna labilnost, apatija, tinitus, bol u ždrijelu i grkljanu, heilitis, stečena lipodistrofija i kromaturija. Liječenje lijekom Pegasys bilo je povezano sa smanjenjem ukupnog broja CD4+ stanica u razdoblju od 4 tjedna bez smanjenja postotka (udjela) CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica reverzibilno je nakon smanjenja doze ili prekida liječenja. Primjena lijeka Pegasys nije imala vidljiv negativan učinak na kontrolu HIV viremije tijekom liječenja ili razdoblja praćenja. Za bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HCV-om s brojem CD4+ stanica  $< 200/\mu\text{l}$ , dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti.

#### Tablični prikaz nuspojava

U tablici 9 nalazi se sažetak prijavljenih nuspojava za liječenje samo lijekom Pegasys u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C i za kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima grupirane su prema učestalosti određenoj na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ). Za spontane prijave nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet učestalost je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 9: Prijavljene nuspojave pri liječenju samo lijekom Pegasys ili pri kombiniranoj terapiji lijekom Pegasys i ribavirinom tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet**

| Organski sustav                                                                 | Vrlo često | Često                                                                                                                        | Manje često                 | Rijetko                                                          | Vrlo rijetko                                         | Nepoznata učestalost                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                                                         |            | bronhitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, oralna kandidijaza, herpes simpleks, gljivične, virusne i bakterijske infekcije | upala pluća, infekcija kože | endokarditis, upala vanjskog uha                                 |                                                      | sepsa                                                                    |
| Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) |            |                                                                                                                              | novotvorina jetre           |                                                                  |                                                      |                                                                          |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                                               |            | trombocitopenija, anemija, limfadenopatija                                                                                   |                             | pancitopenija                                                    | aplastična anemija                                   | izolirana aplazija crvene krvne loze                                     |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                  |            |                                                                                                                              | sarkoidoza, tiroiditis      | anafilaksija, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis | idiopatska ili trombotska trombocitopenijska purpura | odbacivanje jetrenog ili bubrežnog presatka, Vogt-Koyanagi-Harada bolest |

| <b>Organski sustav</b>                         | <b>Vrlo često</b>                            | <b>Često</b>                                                                                                                               | <b>Manje često</b>               | <b>Rijetko</b>                                                                                                                                      | <b>Vrlo rijetko</b> | <b>Nepoznata učestalost</b>                       |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| Endokrini poremećaji                           |                                              | hipotireoidizam, hipertireoidizam                                                                                                          | dijabetes                        | dijabetička ketoacidoza                                                                                                                             |                     |                                                   |
| Poremećaji metabolizma i prehrane              | anoreksija                                   |                                                                                                                                            | dehidracija                      |                                                                                                                                                     |                     |                                                   |
| Psihijatrijski poremećaji                      | depresija*, anksioznost, nesanica*           | agresija, promjene raspoloženja, emocionalni poremećaji, nervoza, smanjen libido                                                           | samoubilačke misli, halucinacije | samoubojstvo, psihotični poremećaji                                                                                                                 |                     | manija, bipolarni poremećaji, pomisao na ubojstvo |
| Poremećaji živčanog sustava                    | glavobolja, omaglica*, otežana koncentracija | sinkopa, migrena, oštećenje pamćenja, slabost, hipoestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, poremećaj okusa, noćne more, somnolencija | periferna neuropatija            | koma, konvulzije, paraliza lica                                                                                                                     |                     | cerebralna ishemija                               |
| Poremećaji oka                                 |                                              | nejasan vid, bol u oku, upala oka, kseroftalmija                                                                                           | retinalno krvarenje              | optička neuropatija, edem papile vidnog živca, poremećaj krvnih žila mrežnice, retinopatija, ulkus rožnice                                          | gubitak vida        | serozna odvajanja retine, optički neuritis        |
| Poremećaji uha i labirinta                     |                                              | vrtoглаvica, uhobolja                                                                                                                      | gubitak sluha                    |                                                                                                                                                     |                     |                                                   |
| Srčani poremećaji                              |                                              | tahikardija, periferni edem, palpitacije                                                                                                   |                                  | infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija, angina, aritmija, fibrilacija atrijske, perikarditis, supraventrikularna tahikardija |                     |                                                   |
| Krvožilni poremećaji                           |                                              | navale crvenila                                                                                                                            | hipertenzija                     | cerebralno krvarenje, vaskulitis                                                                                                                    |                     | periferna ishemija                                |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | dispneja, kašalj                             | dispneja u naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinitis, grlobolja                                       | piskanje                         | intersticijski pneumonitis uključujući smrtni ishod, plućna embolija                                                                                |                     | plućna arterijska hipertenzija §                  |

| Organski sustav                                      | Vrlo često                                                                                    | Često                                                                                                                             | Manje često                  | Rijetko                                  | Vrlo rijetko                                                                             | Nepoznata učestalost                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Poremećaji probavnog sustava                         | proljev*, mučnina*, bol u trbuhu*                                                             | povraćanje, dispepsija, disfagija, ulceracija u usnoj šupljini, krvarenje iz desni, glositis, stomatitis, flatulencija, suha usta | gastrointestinalno krvarenje | peptični ulkus, pankreatitis             |                                                                                          | ishemični kolitis, pigmentacija jezika |
| Poremećaji jetre i žuči                              |                                                                                               |                                                                                                                                   | poremećaj rada jetre         | zatajenje jetre, kolangitis, masna jetra |                                                                                          |                                        |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | alopecija, dermatitis, svrbež, suha koža                                                      | psorijaza, urtikarija, ekcem, osip, pojačano znojenje, poremećaj kože, fotoosjetljivost, noćno znojenje                           |                              |                                          | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, multiformni eritem |                                        |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mialgija, artralgija                                                                          | bol u leđima, artritis, slabost mišića, bolovi u kostima, bol u vratu, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima                |                              | miozitis                                 |                                                                                          | rabdomioliza                           |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                                               |                                                                                                                                   |                              | zatajenje bubrega                        |                                                                                          |                                        |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            |                                                                                               | impotencija                                                                                                                       |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | pireksija, tresavica*, bol*, astenija, umor, reakcija na mjestu injiciranja*, razdražljivost* | bol u prsištu, bolest nalik gripi, slabost, letargija, navale vrućine, žeđ                                                        |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Pretrage                                             |                                                                                               | smanjenje težine                                                                                                                  |                              |                                          |                                                                                          |                                        |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije        |                                                                                               |                                                                                                                                   |                              | predoziranje                             |                                                                                          |                                        |

\* Te su nuspojave česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) u bolesnika s kroničnim hepatitisom B liječenih samo lijekom Pegasys

§ Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

## Opis odabranih nuspojava

### *Plućna arterijska hipertenzija*

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

### *Laboratorijski nalazi*

Liječenje lijekom Pegasys povezano je sa sljedećim patološkim laboratorijskim nalazima: povišene vrijednosti ALT-a, povišene razine bilirubina, poremećeni elektroliti (hipokalijemija, hipokalcemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija i povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja samo lijekom Pegasys, kao i u kombiniranoj primjeni s ribavirinom, do 2% bolesnika je imalo povišene razine ALT-a zbog čega su doze morale biti prilagođene ili liječenje prekinuto.

Liječenje lijekom Pegasys povezano je sa smanjenjem hematoloških vrijednosti (leukopenija, neutropenija, limfopenija, trombocitopenija i smanjenje hemoglobina) koje su se uglavnom popravljale nakon prilagodbe doze i vraćale na razine koje su zabilježene prije liječenja unutar 4-8 tjedana po prestanku liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Umjerena neutropenija (ABN:  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) zabilježena je u 24% (216/887), a teška neutropenija (ABN:  $<0,5 \times 10^9/l$ ) u 5% (41/887) bolesnika koji su 48 tjedana primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma u kombinaciji s ribavirinom od 1000/1200 miligrama.

### *Antitijela na interferon*

1-5% bolesnika liječenih lijekom Pegasys razvilo je neutralizirajuća antitijela na interferon. Kao i s drugim interferonima, veća incidencija neutralizirajućih antitijela primijećena je u slučaju kroničnog hepatitisa B. Ni u jednoj bolesti, međutim, to nije bilo u vezi s nedostatkom terapijskog odgovora.

### *Funkcija štitnjače*

Liječenje lijekom Pegasys povezano je s klinički značajnim promjenama laboratorijskih nalaza štitnjače, koji zahtijevaju kliničku intervenciju (vidjeti dio 4.4). Učestalost ovih nalaza (4,9%) u liječenju bolesnika koji su primali Pegasys i ribavirin (NV15801) bila je slična onoj u liječenju drugim interferonima.

### *Laboratorijske vrijednosti za bolesnike koinficirane HIV-om i HCV-om*

Premda su se hematološke toksičnosti u vidu neutropenije, trombocitopenije i anemije češće pojavljivale u bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om, većinom su se mogle korigirati smanjenjem doze i upotrebom faktora rasta, a u rjeđim slučajevima su zahtijevale prijevremeni prekid liječenja. Smanjenje razina ABN na manje od  $500 \text{ stanica/mm}^3$  primijećeno je u 13% bolesnika koji su primali samo Pegasys, odnosno u 11% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje. Smanjenje broja trombocita na manje od  $50\,000 \text{ stanica/mm}^3$ , primijećeno je u 10% bolesnika koji su primali samo Pegasys odnosno u 8% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje. Anemija (hemoglobin  $< 10 \text{ g/dl}$ ) je zabilježena u 7% bolesnika koji su primali samo Pegasys odnosno u 14% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje.

## Pedijatrijska populacija

### *Kronični hepatitis B*

U kliničkom ispitivanju (YV25718) provedenom u 111 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 17 godina) liječenih lijekom Pegasys tijekom 48 tjedana, sigurnosni profil bio je u skladu s onim zabilježenim u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Srednja vrijednost promjene Z-rezultata za tjelesnu visinu i težinu za određenu dob u 48. tjednu liječenja u ispitivanju YV25718 iznosila je -0,07 odnosno -0,21 ( $n=108$  odnosno  $n=106$ ) u bolesnika

liječenih lijekom Pegasys, u usporedbi s -0,01 odnosno -0,08 (n=47 za oba parametra) u neliječenih bolesnika. U 48. tjednu liječenja lijekom Pegasys, na normativnim krivuljama rasta primijećeno je smanjenje tjelesne visine za više od 15 percentila ili u 6% bolesnika te smanjenje tjelesne težine za više od 15 percentila u 13% bolesnika, dok je u neliječevoj skupini isto primijećeno u 2% bolesnika za visinu odnosno 9% bolesnika za težinu. Oporavak rasta nakon liječenja opažen je u većine bolesnika kako u ispitivanjima s kratkoročnim (81% do 2 godine) tako i u ispitivanjima s dugoročnim praćenjem (82% do 5 godina).

### *Kronični hepatitis C*

U kliničkom ispitivanju sa 114 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 5 do 17 godina) liječenih lijekom Pegasys samim ili u kombinaciji s ribavirinom (vidjeti dio 5.1), dozu je bilo potrebno prilagoditi u približno jedne trećine bolesnika, najčešće zbog neutropenije i anemije. U načelu je sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika bio sličan onome u odraslih. U pedijatrijskom su ispitivanju najčešće nuspojave u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom lijekovima Pegasys i ribavirinom tijekom 48 tjedana bile bolest nalik gripi (91%), glavobolja (64%), gastrointestinalni poremećaj (56%) i reakcije na mjestu injekcije (45%). Cjeloviti popis nuspojava prijavljenih u toj terapijskoj skupini (n=55) nalazi se u tablici 10. Sedam bolesnika koji su primali kombinaciju lijeka Pegasys i ribavirina tijekom 48 tjedana prekinulo je liječenje zbog sigurnosnih razloga (depresija, abnormalni rezultati psihijatrijske evaluacije, prolazna sljepoća, eksudati u mrežnici, hiperglikemija, šećerna bolest tipa 1 i anemija). Većina prijavljenih nuspojava bile su blage ili umjerene težine. Teške nuspojave prijavljene su u 2 bolesnika u skupini liječenoj kombinacijom Pegasys plus ribavirin (hiperglikemija i kolecistektomija).

Primijećen je zastoj u rastu pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4). U pedijatrijskih bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, nakon 48 tjedana liječenja došlo je do kašnjenja u prirastu tjelesne težine i visine u odnosu na početne vrijednosti. Tijekom liječenja smanjili su se njihovi percentili “težine primjerene za dob” i “visine primjerene za dob” u odnosu na normativnu populaciju. Na kraju dvogodišnjeg praćenja nakon liječenja većina se bolesnika vratila na početne percentile normativne krivulje porasta tjelesne težine i visine (srednja vrijednost percentila težine bila je 64% na početku i 60% dvije godine nakon završetka liječenja; srednja vrijednost percentila visine bila je 54% na početku i 56% dvije godine nakon liječenja). Na kraju liječenja je na normativnim krivuljama rasta u 43% bolesnika došlo do smanjenja percentila težine za 15 percentila ili više, a u njih 25% (13 od 53) do smanjenja percentila visine za 15 percentila ili više. Dvije godine nakon liječenja 16% (6 od 38) bolesnika ostalo je 15 percentila ili više ispod početne krivulje tjelesne težine, a 11% (4 od 38) njih ostalo je 15 percentila ili više ispod početne krivulje visine.

55% (21 od 38) ispitanika koji su završili originalno ispitivanje uključeno je u dugoročno praćenje u trajanju do 6 godina nakon liječenja. Ispitivanje je pokazalo da se oporavak rasta zabilježen 2 godine nakon liječenja održao do 6 godina nakon liječenja. Šest godina nakon liječenja, nekolicina bolesnika, koji su 2 godine nakon liječenja bili više od 15 percentila ispod početne krivulje visine, se ili vratila na percentile visine usporedive s početnim vrijednostima ili je bio utvrđen uzročni faktor nepovezan s liječenjem. Podaci iz dugoročnog praćenja nisu dovoljni kako bi se zaključilo da je zastoj u rastu uslijed izloženosti lijeku Pegasys uvijek reverzibilan.

**Tablica 10: Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HCV-om koji su primali Pegasys plus ribavirin u ispitivanju NV17424**

| Organski sustav                                      | Vrlo često                                                         | Često                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                              |                                                                    | infektivna mononukleoza, streptokokni faringitis, gripa, virusni gastroenteritis, kandidijaza, gastroenteritis, apsces zuba, ječmenac, infekcija mokraćnog sustava, nazofaringitis |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                    |                                                                    | anemija                                                                                                                                                                            |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | smanjen tek                                                        | hiperglikemija, šećerna bolest tipa 1                                                                                                                                              |
| Psihijatrijski poremećaji                            | nesanica                                                           | depresija, anksioznost, halucinacije, abnormalno ponašanje, agresivnost, bijes, poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću                                                             |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja                                                         | omaglica, poremećaj pozornosti, migrena                                                                                                                                            |
| Poremećaji oka                                       |                                                                    | prolazna sljepoća, eksudati u mrežnici, poremećaj vida, iritacija oka, bol u oku, svrbež oka                                                                                       |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                                                                    | bol u uhu                                                                                                                                                                          |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      |                                                                    | dispneja, epistaksa                                                                                                                                                                |
| Poremećaji probavnog sustava                         | probavni poremećaj                                                 | bol u gornjem dijelu abdomena, stomatitis, mučnina, aftozni stomatitis, poremećaj usta                                                                                             |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | osip, svrbež, alopecija                                            | otečeno lice, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom                                                                                                                         |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mišićno-koštana bol                                                | bol u leđima, bol u udovima                                                                                                                                                        |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                    | dizurija, inkontinencija, poremećaj mokraćnog sustava                                                                                                                              |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            |                                                                    | vaginalni iscjedak                                                                                                                                                                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | bolest nalik gripi, reakcija na mjestu uboda, razdražljivost, umor | pireksija, hematoma na mjestu uboda u žilu, bol                                                                                                                                    |
| Pretrage                                             |                                                                    | abnormalni rezultati psihijatrijske evaluacije                                                                                                                                     |
| Operativni i medicinski postupci                     |                                                                    | vađenje zuba, kolecistektomija                                                                                                                                                     |
| Socijalne okolnosti                                  |                                                                    | poteškoće u obrazovanju                                                                                                                                                            |

#### *Laboratorijske vrijednosti*

Sniženje vrijednosti hemoglobina, neutrofila i trombocita ili porast vrijednosti ALT-a može zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Većina laboratorijskih odstupanja primijećenih tijekom kliničkih ispitivanja vratila se na početne vrijednosti ubrzo nakon prekida liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja lijekom Pegasys u kojima su bolesnici primili od dvije injekcije tijekom dva uzastopna dana (umjesto jedanput tjedno) pa sve do jedne injekcije dnevno tijekom cijelog tjedna (tj. 1260 mikrograma na tjedan). Nijedan od tih bolesnika nije imao niti neočekivane niti ozbiljne tegobe, kao ni tegobe koje bi ograničavala daljnje liječenje. U kliničkim ispitivanjima tumora bubrežnih stanica odnosno kronične mijeloične leukemije, bolesnici su primali tjedne doze od 540 odnosno 630 mikrograma lijeka Pegasys. Kao i kod uobičajene interferonske terapije, simptomi toksičnosti kod kojih se doza morala prilagoditi, bili su zamor, povišeni jetreni enzimi, neutropenija i trombocitopenija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB11

#### Mehanizam djelovanja

Konjugacijom PEG reagensa (bis-monometoksipolietilenglikol) s interferonom alfa-2a, dobiven je pegilirani interferon alfa-2a (Pegasys). Kao i interferon alfa-2a, tako i Pegasys djeluje antivirusno i antiproliferativno *in vitro*.

Interferon alfa-2a konjugira se s bis-[monometoksipolietilenglikolom] u supstitucijskom omjeru od jednog mola polimera za jedan mol proteina. Prosječna molekularna masa iznosi otprilike 60 000, od čega proteinski dio čini otprilike 20 000.

#### Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hepatitisom C koji su nakon primjene lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma postigli virološki odgovor, razine HCV RNA opadaju u dvije faze. U bolesnika koji postignu trajan odgovor, do prve faze sniženja razine HCV RNA dolazi 24-36 sati nakon primjene prve doze lijeka Pegasys, nakon čega slijedi druga faza sniženja razine HCV RNA u sljedećih 4-16 tjedana. Ribavirin nije imao značajnoga učinka na početnu kinetiku virusa u prvih 4-6 tjedana u bolesnika koji su liječeni kombinacijom ribavirina i pegiliranog interferona alfa-2a odnosno interferona alfa.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Policitemija vera i esencijalna trombocitemija*

Rezultati djelotvornosti primarno se temelje na bibliografskim podacima iz dva prospektivna, otvorena ispitivanja, MPD-RC 112 i MPD-RC 111, koja je pokrenuo ispitivač.

##### Ispitivanje MPD-RC 112

U randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III koje je pokrenuo ispitivač, a proveo Konzorcij za istraživanje mijeloproliferativnih poremećaja (engl. *Myeloproliferative Disorders Research Consortium*, MPD-RC) uspoređena je hidrokisiureja s PEG-IFN- $\alpha$ -2a u prethodno neliječenih (engl. *treatment-naïve*, TN), visokorizičnih bolesnika s esencijalnom trombocitemijom (ET; n=81) ili policitemijom verom (PV; n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Primarna mjera ishoda bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) prema kriterijima Europske mreže za leukemiju (engl. *European LeukaemiaNet*, ELN) nakon 12 mjeseci liječenja. CR je bio definiran kao broj trombocita  $< 400 \times 10^9/l$ , hematokrit  $< 45$  % bez flebotomije za bolesnike samo s PV-om, broj bijelih krvnih stanica  $< 10 \times 10^9/l$ , povlačenje splenomegalije i povlačenje simptoma povezanih s bolešću (poremećaji mikrocirkulacije, glavobolja i svrbež). Ispitanici su sami sebi supkutano primjenjivali PEG-IFN- $\alpha$ -2a u dozi od 45 mikrograma/tjedan, a doza je postupno povećavana u koracima od

45 mikrograma mjesečno do najviše 180 mikrograma/tjedan. Hidroksiureja se počela primjenjivati u dozi od 500 mg dva puta dnevno.

Ukupno je bilo uključeno 168 bolesnika koji su bili randomizirani u terapijske skupine (86 hidroksiureja, 82 PEG-IFN- $\alpha$ -2a). Na početku ispitivanja srednja vrijednost dobi bila je 63 odnosno 60 godina, a srednja vrijednost trajanja ET/PV bila je 3,1 odnosno 2,6 mjeseci u skupini liječenoj hidroksiurejom i skupini liječenoj PEG-IFN- $\alpha$ -2a. Medijan trajanja liječenja bio je 81,0 tjedan u skupini liječenoj hidroksiurejom odnosno 94,6 tjedana u skupini liječenoj PEG-IFN- $\alpha$ -2a. Sedamdeset i četiri posto bolesnika koji su primali hidroksiureju i 87 % bolesnika koji su primali PEG-IFN- $\alpha$ -2a liječeno je 12 mjeseci ili dulje. Tablica 11 prikazuje odgovor po terapijskoj skupini.

**Tablica 11: Odgovor po terapijskoj skupini nakon 12 mjeseci u ispitivanju MPD-RC 112**

|                 | Hidroksiureja (n=86), % | PEG (n=82), % |
|-----------------|-------------------------|---------------|
| Potpuni odgovor | 32 (37 %)               | 29 (35 %)     |
| ET              | 19 (45 %)               | 17 (44 %)     |
| PV              | 13 (30 %)               | 12 (28 %)     |

#### Ispitivanje MPD-RC 111

Ovo otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II s jednom skupinom koje je također proveo MPD-RC procijenilo je hematološki odgovor na PEG-IFN- $\alpha$ -2a u 50 bolesnika s PV-om i 65 bolesnika s ET-om koji su bili rezistentni na hidroksiureju ili je nisu podnosili (NCT01259817/MPD -RC 111). Primarna mjera ishoda bila je stopa CR-a ili PR-a (engl. *partial response*, djelomični odgovor) prema ELN kriterijima nakon 12 mjeseci liječenja. Bolesnici su sami sebi supkutano primjenjivali PEG-IFN- $\alpha$ -2a u dozi od 45 mikrograma/tjedan, a doza je postupno povećavana u koracima od 45 mikrograma mjesečno do najviše 180 mikrograma/tjedan. Medijan trajanja liječenja bio je 78,5 mjeseci u bolesnika s ET-om i 82 mjeseca u bolesnika s PV-om.

U bolesnika s ET-om, CR i PR nakon 12 mjeseci bili su opaženi u 28 (43,1%) i 17 (26,2%) bolesnika, uz ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) od 69,2% (95% CI, 56,6%-80,0%). U bolesnika s PV-om, njih 11 (22%) postiglo je CR, a 19 (38%) ih je postiglo PR, uz ORR od 60 % (95% CI, 45,2%-73,6%).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pegasys u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju policitemije vere i esencijalne trombocitemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### *Kronični hepatitis B*

#### Predvidljivost odgovora

Metaanaliza na razini bolesnika koja je obuhvatila 9 kliničkih ispitivanja lijeka Pegasys (n=1423) provedenih u HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B pokazala je da se na temelju razina HBsAg i HBV DNA u 12. tjednu liječenja kod određenih genotipova može predvidjeti konačan ishod liječenja u 24. tjednu nakon liječenja. Mjere valjanosti ovih bioloških biljega prikazane su u tablici 12. Ne može se odrediti nijedan pojedinačni biološki biljeg s graničnom vrijednošću koji optimizira sve mjere valjanosti (negativna prediktivna vrijednost [NPV], osjetljivost, specifičnost) i praktične značajke (jednostavnost, praktičnost). Kada se razmatra rani prekid liječenja, to treba procijeniti u kontekstu konkretne kliničke situacije.

U HBeAg-pozitivnih bolesnika s infekcijom HBV-om genotipa B i C, vrijednosti HBsAg > 20 000 IU/ml ili HBV DNA > 8 log<sub>10</sub> IU/ml u 12. tjednu nakon početka liječenja povezane su s velikom vjerojatnošću nepostizanja HBeAg serokonverzije i vrijednosti HBV DNA < 2000 IU/ml u 24. tjednu nakon liječenja (NPV > 90%). Kod HBV-a genotipa A i D veličina podskupina nije bila dovoljna za analizu.

U HBeAg-negativnih bolesnika s infekcijom HBV-om genotipa D, vrijednosti HBsAg > 20 000 IU/ml ili HBV DNA > 6,5 log<sub>10</sub> IU/ml u 12. tjednu nakon početka liječenja povezane su s velikom vjerojatnošću nepostizanja vrijednosti HBV DNA < 2000 IU/ml i normalizacije ALT-a u 24. tjednu nakon liječenja. Veličina podskupine s HBV-om genotipa A nije bila dovoljna za analizu. Ne može se odrediti nijedan biološki biljeg s prihvatljivom prognostičkom vrijednošću za HBeAg-negativne bolesnike s HBV-om genotipa B ili C.

Mogu se razmotriti drugi objavljeni biološki biljezi prisutni tijekom liječenja na temelju kojih se može predvidjeti konačan ishod liječenja lijekom Pegasys.

**Tablica 12: Prognostičke vrijednosti pojedinih bioloških biljega u 12. tjednu liječenja u HBeAg-pozitivnih i HBeAg-negativnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B prema genotipu**

| Genotip                              | Granična vrijednost (IU/ml)     | NPV  | Osjetljivost | Specifičnost |
|--------------------------------------|---------------------------------|------|--------------|--------------|
| <b>HBeAg-pozitivni<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |              |              |
| B                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,93 | 0,96         | 0,23         |
|                                      | HBV DNA > 8 log <sub>10</sub>   | 0,90 | 0,94         | 0,26         |
| C                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,96 | 0,97         | 0,22         |
|                                      | HBV DNA > 8 log <sub>10</sub>   | 0,98 | 0,98         | 0,19         |
| <b>HBeAg-negativni<sup>(a)</sup></b> |                                 |      |              |              |
| D                                    | HBsAg > 20 000                  | 0,91 | 0,94         | 0,16         |
|                                      | HBV DNA > 6,5 log <sub>10</sub> | 1,00 | 1,00         | 0,11         |

NPV= negativna prediktivna vrijednost; Osjetljivost = % svih bolesnika s odgovorom koji nisu ispunili kriterije za prekid liječenja; Specifičnost = % svih bolesnika bez odgovora koji su ispunili kriterije za prekid liječenja

(a) Odgovor na liječenje u HBeAg-pozitivnih bolesnika definiran je kao HBeAg serokonverzija (definirana kao nestanak HBeAg i prisutnost anti-HBe protutijela) + HBV DNA < 2000 IU/ml 6 mjeseci nakon liječenja, dok je odgovor na liječenje u HBeAg-negativnih bolesnika definiran kao HBV DNA < 2000 IU/ml + normalizacija ALT-a 6 mjeseci nakon liječenja.

U sva su klinička ispitivanja uključeni bolesnici s kroničnim hepatitisom B koji su imali aktivnu replikaciju virusa dokazanu pomoću HBV DNA, povišene razine ALT-a i nalaz biopsije jetre u skladu s kroničnim hepatitisom. U ispitivanje WV16240 uključeni su bolesnici pozitivni na HBeAg, dok su u ispitivanje WV16241 uključeni bolesnici negativni na HBeAg i pozitivni na anti-HBe. U oba ispitivanja liječenje je trajalo 48 tjedana, uz praćenje kroz dodatna 24 tjedna bez liječenja. U oba ispitivanja uspoređivala se primjena lijeka Pegasys i placeba u odnosu na Pegasys i lamivudin odnosno sam lamivudin. U ova klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koinficirani HBV-om i HIV-om.

U tablici 13 navedene su stope odgovora na kraju faze praćenja u ova dva ispitivanja. U ispitivanju WV16240 primarni pokazatelji djelotvornosti bili su HBeAg serokonverzija i HBV DNA manje od 10<sup>5</sup> kopija/ml. U ispitivanju WV16241 primarni pokazatelji djelotvornosti bili su normalizacija ALT-a i HBV DNA manja od 2 x 10<sup>4</sup> kopija/ml. HBV DNA mjerena je pomoću COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR testa (uz prag otkrivanja od 200 kopija/ml).

Ukupno je 283/1351 (21%) bolesnika imalo uznapredovalu fibrozu ili cirozu, a 85/1351 (6%) imalo je cirozu. Nije bilo razlike u stopi odgovora između navedenih bolesnika i bolesnika bez uznapredovale fibroze ili ciroze.

**Tablica 13: Serološki, virološki i biokemijski odgovor kod kroničnog hepatitisa B**

| Parametar odgovora   | HBeAg pozitivni ispitivanje WV16240      |                                                   |                          | HBeAg negativni / anti-HBe pozitivni ispitivanje WV16241 |                                                   |                          |
|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|
|                      | Pegasys 180 mikrograma i placebo (N=271) | Pegasys 180 mikrograma i lamivudin 100 mg (N=271) | Lamivudin 100 mg (N=272) | Pegasys 180 mikrograma i placebo (N=177)                 | Pegasys 180 mikrograma i lamivudin 100 mg (N=179) | Lamivudin 100 mg (N=181) |
| HBeAg serokonverzija | 32% #                                    | 27%                                               | 19%                      | N/P                                                      | N/P                                               | N/P                      |
| HBV DNA odgovor *    | 32% #                                    | 34%                                               | 22%                      | 43% #                                                    | 44%                                               | 29%                      |
| ALT normalizacija    | 41% #                                    | 39%                                               | 28%                      | 59% #                                                    | 60%                                               | 44%                      |
| HBsAg serokonverzija | 3% #                                     | 3%                                                | 0%                       | 3%                                                       | 2%                                                | 0%                       |

\* Za HBeAg-pozitivne bolesnike: HBV DNA < 10<sup>5</sup> kopija/ml

Za HBeAg-negativne / anti-HBe-pozitivne bolesnike: HBV DNA < 2 x 10<sup>4</sup> kopija/ml

# p-vrijednost (u odnosu na lamivudin) ≤ 0.01 (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histološki odgovor bio je sličan u sve tri liječene skupine u svakom ispitivanju; međutim, bilo je vrlo vjerojatno da će bolesnici koji su pokazivali trajni virološki odgovor 24 tjedna nakon završetka liječenja pokazivati i histološki napredak.

Svi bolesnici koji su završili ispitivanja faze III bili su pogodni za uključivanje u ispitivanje dugotrajnog praćenja (WV16866). Među bolesnicima iz ispitivanja WV16240, koji su liječeni samo lijekom Pegasys i bili uključeni u ispitivanje dugotrajnog praćenja, stopa održane HBeAg serokonverzije u razdoblju od 12 mjeseci nakon završetka liječenja iznosila je 48% (73/153). U bolesnika koji su bili liječeni samo lijekom Pegasys u ispitivanju WV16241, stopa HBV DNA odgovora i normalizacija ALT-a u razdoblju od 12 mjeseci nakon završetka liječenja iznosile su 42% (41/97) odnosno 59% (58/99).

### *Kronični hepatitis C*

#### Predvidljivost odgovora

Vidjeti dio 4.2, u tablici 2.

#### Odgovor na dozu kod liječenja samo lijekom Pegasys

U izravnoj usporedbi s dozom od 90 mikrograma, doza od 180 mikrograma pokazala je bolji trajni virološki odgovor u bolesnika s cirozom, dok su u ispitivanju bolesnika bez ciroze dobiveni rezultati za doze od 135 mikrograma i 180 mikrograma bili vrlo slični.

#### Potvrđujuća klinička ispitivanja kod odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Sva su klinička ispitivanja provedena na bolesnicima koji nikada nisu primali interferon, a kod kojih je kronični hepatitis C potvrđen mjerljivim razinama serumskih HCV RNA, povišenim razinama ALT-a (s izuzetkom studije NR 16071) i biopsijom jetre koja je u skladu s kroničnim hepatitisom. Ispitivanje NV15495 obuhvatilo je bolesnike s histološkom dijagnozom ciroze (oko 80%) odnosno prijelaza u cirozu (oko 20%). U ispitivanje NR15961 bili su uključeni samo bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om (vidjeti tablicu 22). Ti su bolesnici imali stabilnu bolest uzrokovanu HIV-om i prosječan broj CD4 T-stanica iznosio je oko 500 stanica/μl.

Za načine liječenja, trajanje terapije i rezultate ispitivanja bolesnika inficiranih samo HCV-om kao i za bolesnike koinficirane HIV-om i HCV-om, pogledajte tablice 14, 15, 16, te tablicu 22. Virološki odgovor definiran je kao nemjerljiva količina HCV RNA mjerena testom COBAS AMPLICOR™ HCV, verzija 2.0 (uz granicu otkrivanja 100 kopija/ml, što je ekvivalent 50 internacionalnih jedinica/ml), a trajni odgovor kao jedan negativni nalaz oko 6 mjeseci nakon završetka terapije.

**Tablica 14: Virološki odgovor u bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

|                            | Monoterapija lijekom Pegasys                        |                                                                     |                                                    |                                                      | Kombinirana terapija lijekom Pegasys                                         |                                                                              |                                                                                |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                            | Bolesnici s cirozom i bez nje                       |                                                                     | Bolesnici s cirozom                                |                                                      | Bolesnici s cirozom i bez nje                                                |                                                                              |                                                                                |
|                            | Ispitivanja NV15496+ NV15497+NV15801                |                                                                     | Ispitivanje NV15495                                |                                                      | Ispitivanje NV15492                                                          | Ispitivanje NV15801                                                          |                                                                                |
|                            | Pegasys 180 mikrograma<br><br>(N=701)<br>48 tjedana | Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU i 3 MIU<br><br>(N=478)<br>48 tjedana | Pegasys 180 mikrograma<br><br>(N=87)<br>48 tjedana | Interferon alfa-2a 3 MIU<br><br>(N=88)<br>48 tjedana | Pegasys 180 mikrograma i Ribavirin 1000/1200 mg<br><br>(N=436)<br>48 tjedana | Pegasys 180 mikrograma i Ribavirin 1000/1200 mg<br><br>(N=453)<br>48 tjedana | Interferon alfa-2b 3 MIU i Ribavirin 1000/1200 mg<br><br>(N=444)<br>48 tjedana |
| Odgovor na kraju liječenja | 55–69%                                              | 22–28%                                                              | 44%                                                | 14%                                                  | 68%                                                                          | 69%                                                                          | 52%                                                                            |
| Ukupni trajni odgovor      | 28–39%                                              | 11–19%                                                              | 30%*                                               | 8%*                                                  | 63%                                                                          | 54%**                                                                        | 45%**                                                                          |

\*95% CI za razliku: 11% do 33%

\*\*95% CI za razliku: 3% do 16%

p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,001

p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test)=0,003

Virološki odgovori bolesnika zaraženih HCV-om liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina ovisno o genotipu i količini virusa prije liječenja te ovisno o genotipu, količini virusa prije liječenja i brzom virološkom odgovoru u 4. tjednu sažeti su u tablici 15, odnosno tablici 16. Rezultati ispitivanja NV15942 daju osnove za preporuku režima liječenja na temelju genotipa, količine virusa na početku liječenja i virološkog odgovora u 4. tjednu liječenja (vidjeti tablice 1, 15 i 16).

Razlike između načina liječenja općenito nisu ovisile o prisutnosti/odsutnosti ciroze; stoga preporuke za liječenje za genotipove 1, 2 ili 3 ne ovise o ovoj početnoj karakteristikci.

**Tablica 15: Trajni virološki odgovor temeljem genotipa i količine virusa prije liječenja a nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C**

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

mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = > 800 000 IU/ml

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 48 tj. u odnosu na Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg, 48 tj.: Omjer izgleda (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 48 tj. u odnosu na Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 1000/1200 mg, 24 tj.: Omjer izgleda (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002

U ispitivanjima NV15942 i ML17131 (vidjeti tablicu 16) ispitivana je mogućnost skraćivanja trajanja terapije na 24 tjedna u bolesnika s genotipom 1 i 4 na temelju trajnog virološkog odgovora opaženog u bolesnika s brzim virološkim odgovorom u 4. tjednu.

**Tablica 16: Trajni virološki odgovor zasnovan na brzom virološkom odgovoru (RVR) u 4. tjednu u bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 i 4 nakon kombinirane terapije lijekom Pegasys i ribavirinom**

|                            | Ispitivanje NV15942                                                      |                                                                           | Ispitivanje ML17131                                                      |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                            | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna |
| <b>Genotip 1 s RVR-om</b>  | 90% (28/31)                                                              | 92% (47/51)                                                               | 77% (59/77)                                                              |
| Mala količina virusa       | 93% (25/27)                                                              | 96% (26/27)                                                               | 80% (52/65)                                                              |
| Velika količina virusa     | 75% (3/4)                                                                | 88% (21/24)                                                               | 58% (7/12)                                                               |
| <b>Genotip 1 bez RVR-a</b> | 24% (21/87)                                                              | 43% (95/220)                                                              | -                                                                        |
| Mala količina virusa       | 27% (12/44)                                                              | 50% (31/62)                                                               | -                                                                        |
| Velika količina virusa     | 21% (9/43)                                                               | 41% (64/158)                                                              | -                                                                        |
| <b>Genotip 4 s RVR-om</b>  | (5/6)                                                                    | (5/5)                                                                     | 92% (22/24)                                                              |
| <b>Genotip 4 bez RVR-a</b> | (3/6)                                                                    | (4/6)                                                                     | -                                                                        |

mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml; velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml

RVR (engl. *rapid viral response*) = brzi virološki odgovor (nemjerljiva HCV RNA) u 4. tjednu i nemjerljiva HCV RNA u 24. tjednu

Podaci, premda ograničeni, pokazuju da skraćivanje trajanja liječenja na 24 tjedna može biti povezano s većim rizikom pojave relapsa (vidjeti tablicu 17).

**Tablica 17: Relaps virološkog odgovora na kraju liječenja za populaciju s brzim virološkim odgovorom (RVR)**

|                           | Ispitivanje NV15942                                                      |                                                                           | Ispitivanje NV15801                                                       |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                           | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>24 tjedna | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin<br>1000/1200 mg<br>48 tjedana |
| <b>Genotip 1 s RVR-om</b> | 6,7% (2/30)                                                              | 4,3% (2/47)                                                               | 0% (0/24)                                                                 |
| Mala količina virusa      | 3,8% (1/26)                                                              | 0% (0/25)                                                                 | 0% (0/17)                                                                 |
| Velika količina virusa    | 25% (1/4)                                                                | 9,1% (2/22)                                                               | 0% (0/7)                                                                  |
| <b>Genotip 4 s RVR-om</b> | (0/5)                                                                    | (0/5)                                                                     | 0% (0/4)                                                                  |

Mogućnost skraćivanja trajanja terapije na 16 tjedna u bolesnika s genotipom 2 ili 3 na temelju trajnog virološkog odgovora opaženog u bolesnika s brzim virološkim odgovorom do 4. tjedna ispitivana je u ispitivanju NV17317 (vidjeti tablicu 18).

U ispitivanju NV17317 na bolesnicima zaraženim virusnim genotipom 2 ili 3, svi su bolesnici primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma primijenjenih supkutano jedanput tjedno i ribavirin u dozi od 800 mg, a randomizirani su za liječenje ili 16 ili 24 tjedna. Ukupno liječenje od 16 tjedana rezultiralo je slabijim trajnim virološkim odgovorom (65%) nego liječenje od 24 tjedna (76%) ( $p < 0,0001$ ).

Trajni virološki odgovor postignut 16-tjednim liječenjem i 24-tjednim liječenjem također je ispitan u retrospektivnoj analizi podskupina bolesnika koji su postali HCV RNA negativni do 4. tjedna liječenja i imali LVL na početku liječenja (vidjeti tablicu 18).

**Tablica 18: Sveukupni trajni virološki odgovor, baziran na RVR do 4. tjedna, kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 2 ili 3 nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom**

| Ispitivanje NV17317        |                                                                                |                                                                               |                                               |                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|
|                            | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>ribavirin 800 mg</b><br>16 tjedana | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>ribavirin 800 mg</b><br>24 tjedna | <b>Razlika između<br/>terapija</b><br>[95%CI] | <b>p-<br/>vrijednost</b> |
| <b>Genotip 2 ili 3</b>     | 65% (443/679)                                                                  | 76% (478/630)                                                                 | -10,6% [-15,5%; -0,06%]                       | P < 0,0001               |
| <b>Genotip 2 ili 3 RVR</b> | 82% (378/461)                                                                  | 90% (370/410)                                                                 | -8,2% [-12,8%; -3,7%]                         | P = 0,0006               |
| Mala količina virusa       | 89% (147/166)                                                                  | 94% (141/150)                                                                 | -5,4% [-12%; 0,9%]                            | P = 0,11                 |
| Velika količina virusa     | 78% (231/295)                                                                  | 88% (229/260)                                                                 | -9,7% [-15,9%; -3,6%]                         | P = 0,002                |

Mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = > 800 000 IU/ml

RVR= brzi virološki odgovor (nemjerljiva razina HCV RNA) u 4. tjednu

Trenutno nije jasno rezultira li viša doza ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan temeljena na tjelesnoj težini) povećanim stopama trajnog virološkog odgovora (SVR) u odnosu na dozu od 800 mg/dan, kada je liječenje skraćeno na 16 tjedana.

Podaci upućuju da je skraćivanje trajanja liječenja na 16 tjedana povezano s većim rizikom pojave relapsa (vidjeti tablicu 19).

**Tablica 19: Relaps virološkog odgovora nakon završetka liječenja bolesnika s genotipom 2 ili 3 s brzim virološkim odgovorom**

| Ispitivanje NV17317        |                                                                                   |                                                                                  |                                     |                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                            | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>Ribavirin</b><br>800 mg<br>16 tjedana | <b>Pegasys</b><br>180 mikrograma<br>i<br><b>Ribavirin</b><br>800 mg<br>24 tjedna | <b>razlika u liječenju</b><br>95%CI | <b>p-vrijednost</b> |
| <b>Genotip 2 ili 3 RVR</b> | 15% (67/439)                                                                      | 6% (23/386)                                                                      | 9,3% [5,2%; 13,6%]                  | P < 0,0001          |
| Mala količina virusa       | 6% (10/155)                                                                       | 1% (2/141)                                                                       | 5% [0,6%; 10,3%]                    | P = 0,04            |
| Velika količina virusa     | 20% (57/284)                                                                      | 9% (21/245)                                                                      | 11,5% [5,6%; 17,4%]                 | P = 0,0002          |

Mala količina virusa = ≤ 800 000 IU/ml; velika količina virusa = > 800 000 IU/ml

RVR = brzi virološki odgovor (nemjerljiva razina HCV RNA) u 4. tjednu

Bolja djelotvornost lijeka Pegasys u usporedbi s interferonom alfa-2a dokazana je i u smislu histološkog odgovora, uključujući bolesnike s cirozom i/ili istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje

U ispitivanju MV17150 bolesnici koji nisu odgovorili na ranije liječenje pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, randomizirani su u četiri različite terapijske grupe:

- Pegasys 360 mikrograma/tjedan kroz 12 tjedana, a nakon toga 180 mikrograma/tjedan kroz sljedećih 60 tjedana
- Pegasys 360 mikrograma/tjedan kroz 12 tjedana, a nakon toga 180 mikrograma/tjedan kroz sljedećih 36 tjedana
- Pegasys 180 mikrograma/tjedan kroz 72 tjedna
- Pegasys 180 mikrograma/tjedan kroz 48 tjedana

Svi su bolesnici uz Pegasys primali i ribavirin (1000 ili 1200 mg/dan). Sve terapijske grupe praćene su 24 tjedna po završetku liječenja.

Multipla regresija i analiza na združenom skupu podataka s ciljem procjene utjecaja trajanja liječenja i primjene početnog doziranja, jasno su pokazale da je liječenje u trajanju od 72 tjedna primarni poticaj za postizanje trajnog virološkog odgovora. Razlike u trajnom virološkom odgovoru (SVR) na temelju trajanja liječenja, demografskih faktora i najboljih odgovora na ranije liječenje, prikazane su u tablici 20.

**Tablica 20: Virološki odgovor (VR) u 12. tjednu i trajni virološki odgovor (SVR) u bolesnika s virološkim odgovorom u 12. tjednu nakon kombinirane primjene lijeka Pegasys i ribavirina koji nisu odgovorili na ranije liječenje peginterferonom alfa- 2b i ribavirinom**

| <b>Ispitivanje MV17150</b>                            |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | <b>Pegasys 360/180 ili<br/>180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>72 ili 48 tjedana<br/>(N = 942)<br/>Bolesnici s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>a</sup><br/>(N = 876)</b> | <b>Pegasys 360/180<br/>ili 180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>72 tjedna<br/>(N = 473)<br/>SVR u bolesnika s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>b</sup><br/>(N = 100)</b> | <b>Pegasys 360/180 ili<br/>180 mikrograma<br/>i<br/>Ribavirin<br/>1000/1200 mg<br/>48 tjedana<br/>(N = 469)<br/>SVR u bolesnika s<br/>VR-om u 12.<br/>tjednu<sup>b</sup><br/>(N = 57)</b> |
| <b>Sveukupno</b>                                      | 18% (157/876)                                                                                                                                                                               | 57% (57/100)                                                                                                                                                                              | 35% (20/57)                                                                                                                                                                               |
| Mala količina virusa                                  | 35% (56/159)                                                                                                                                                                                | 63% (22/35)                                                                                                                                                                               | 38% (8/21)                                                                                                                                                                                |
| Velika količina virusa                                | 14% (97/686)                                                                                                                                                                                | 54% (34/63)                                                                                                                                                                               | 32% (11/34)                                                                                                                                                                               |
| <b>Genotip 1/4</b>                                    | 17% (140/846)                                                                                                                                                                               | 55% (52/94)                                                                                                                                                                               | 35% (16/46)                                                                                                                                                                               |
| Mala količina virusa                                  | 35% (54/154)                                                                                                                                                                                | 63% (22/35)                                                                                                                                                                               | 37% (7/19)                                                                                                                                                                                |
| Velika količina virusa                                | 13% (84/663)                                                                                                                                                                                | 52% (30/58)                                                                                                                                                                               | 35% (9/26)                                                                                                                                                                                |
| <b>Genotip 2/3</b>                                    | 58% (15/26)                                                                                                                                                                                 | (4/5)                                                                                                                                                                                     | (3/10)                                                                                                                                                                                    |
| Mala količina virusa                                  | (2/5)                                                                                                                                                                                       | —                                                                                                                                                                                         | (1/2)                                                                                                                                                                                     |
| Velika količina virusa                                | (11/19)                                                                                                                                                                                     | (3/4)                                                                                                                                                                                     | (1/7)                                                                                                                                                                                     |
| <b>Stanje ciroze</b>                                  |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| Ciroza                                                | 8% (19/239)                                                                                                                                                                                 | (6/13)                                                                                                                                                                                    | (3/6)                                                                                                                                                                                     |
| Bez ciroze                                            | 22% (137/633)                                                                                                                                                                               | 59% (51/87)                                                                                                                                                                               | 34% (17/50)                                                                                                                                                                               |
| <b>Najbolji odgovor tijekom<br/>ranijeg liječenja</b> |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |
| Smanjenje HCV RNA $\geq 2\log_{10}$                   | 28% (34/121)                                                                                                                                                                                | 68% (15/22)                                                                                                                                                                               | (6/12)                                                                                                                                                                                    |
| Smanjenje HCV RNA $< 2\log_{10}$                      | 12% (39/323)                                                                                                                                                                                | 64% (16/25)                                                                                                                                                                               | (5/14)                                                                                                                                                                                    |
| Nema najboljeg prethodnog<br>odgovora                 | 19% (84/432)                                                                                                                                                                                | 49% (26/53)                                                                                                                                                                               | 29% (9/31)                                                                                                                                                                                |

Velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml; mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml

<sup>a</sup> Bolesnicima s virološkim odgovorom u 12. tjednu smatrani su oni bolesnici u kojih je u 12. tjednu postignuta supresija virusa (nemjerljiva HCV RNA,  $< 50$  IU/ml). Bolesnici u kojih su u 12. tjednu izostali rezultati HCV RNA isključeni su iz analize.

<sup>b</sup> Bolesnici u kojih su usprkos postizanju supresije virusa u 12. tjednu po završetku praćenja nedostajali podaci o HCV RNA, smatrani su bolesnicima koji nisu odgovorili na terapiju.

U ispitivanju HALT-C, bolesnici s kroničnim hepatitisom C i uznapredovalom fibrozom ili cirozom koji nisu odgovorili na ranije liječenje interferonom alfa ili pegiliranim interferonom alfa primijenjenim kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom, bili su liječeni lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma/tjedan i ribavirinom u dozi od 1000/1200 mg dnevno. Bolesnici u kojih su nakon 20 tjedana postignute nemjerljive razine HCV RNA, nastavili su primati kombiniranu terapiju lijekom Pegasys i ribavirinom kroz ukupno 48 tjedana, a zatim su praćeni 24 tjedna po završetku liječenja. Vjerojatnost trajnog virološkog odgovora razlikovala se ovisno o prethodnom terapijskom režimu; vidjeti tablicu 21.

**Tablica 21: Trajni virološki odgovor u ispitivanju HALT-C prema prethodnom terapijskom režimu u populaciji koja ranije nije odgovorila na liječenje**

| Prethodna terapija                | Pegasys 180 mikrograma<br>i<br>Ribavirin 1000/1200 mg<br>48 tjedana |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Interferon                        | 27% (70/255)                                                        |
| Pegilirani interferon             | 34% (13/38)                                                         |
| Interferon i ribavirin            | 13% (90/692)                                                        |
| Pegilirani interferon i ribavirin | 11% (7/61)                                                          |

Bolesnici koinficirani HIV-om i HCV-om

U tablici 22 navedeni su virološki odgovori bolesnika koji su istodobno zaraženi HIV-om i HCV-om, liječenih samo lijekom Pegasys te liječenih lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, ovisno o genotipu i količini virusa prije liječenja.

**Tablica 22: Trajni virološki odgovor nakon primjene lijeka Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika koinficiranih HIV-om i HCV-om, temeljen na genotipu i količini virusa prije početka liječenja**

| Ispitivanje NR15961    |                                                                    |                                                         |                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                        | Interferon alfa-2a<br>3 MIU<br>i<br>ribavirin 800 mg<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>placebo<br>48 tjedana | Pegasys<br>180 mikrograma<br>i<br>ribavirin 800 mg<br>48 tjedana |
| <b>Svi bolesnici</b>   | 12% (33/285)*                                                      | 20% (58/286)*                                           | 40% (116/289)*                                                   |
| <b>Genotip 1</b>       | 7% (12/171)                                                        | 14% (24/175)                                            | 29% (51/176)                                                     |
| Mala količina virusa   | 19% (8/42)                                                         | 38% (17/45)                                             | 61% (28/46)                                                      |
| Velika količina virusa | 3% (4/129)                                                         | 5% (7/130)                                              | 18% (23/130)                                                     |
| <b>Genotip 2-3</b>     | 20% (18/89)                                                        | 36% (32/90)                                             | 62% (59/95)                                                      |
| Mala količina virusa   | 27% (8/30)                                                         | 38% (9/24)                                              | 61% (17/28)                                                      |
| Velika količina virusa | 17% (10/59)                                                        | 35% (23/66)                                             | 63% (42/67)                                                      |

mala količina virusa =  $\leq 800\,000$  IU/ml; velika količina virusa =  $> 800\,000$  IU/ml

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg u odnosu na Interferon alfa-2a 3 MIU + ribavirin 800 mg:

omjer izgleda(95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0001$

\* Pegasys 180 mikrograma i ribavirin 800 mg u odnosu na Pegasys 180 mikrograma:

omjer izgleda(95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0001$

\* Interferon alfa-2a 3 MIU i ribavirin 800 mg u odnosu na Pegasys 180 mikrograma:

omjer izgleda(95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), P-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test) =  $< 0,0084$

Dodatno ispitivanje (NV 18209) u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om genotipa 1 i HIV-om uspoređivalo je liječenje lijekom Pegasys 180 mikrograma/tjedan u kombinaciji s ribavirinom 800 mg ili 1000 mg ( $< 75$  kg)/1200 mg ( $\geq 75$  kg) dnevno kroz 48 tjedana. Ispitivanje nije bilo zasnovano radi razmatranja djelotvornosti. Sigurnosni profili u obje ribavirinske skupine bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom i nisu ukazivali na neke važne različitosti, osim malog povećanja pojave anemije u skupini s većom dozom ribavirina.

HCV bolesnici s normalnom razinom ALT-a

U ispitivanju NR16071, HCV bolesnici s normalnim razinama ALT-a randomizirani su za primanje 180 mikrograma lijeka Pegasys tjedno i 800 miligrama ribavirina dnevno tijekom 24 odnosno 48 tjedana nakon čega je slijedio period praćenja bez liječenja 24 tjedna ili su praćeni bez liječenja u trajanju od 72 tjedna. Trajni virološki odgovor u liječenim grupama bio je sličan onome u odgovarajućim terapijskim grupama u ispitivanju NV15942.

Kronični hepatitis B

Ispitivanje YV25718 provedeno je u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 17 godina (51% bilo je mlađe od 12 godina) koji su imali HBeAg-pozitivan kronični hepatitis B i ALT > GGN-a, ali < 10 x GGN u dvama uzorcima krvi uzetima u razmaku od  $\geq 14$  dana unutar 6 mjeseci prije primjene prve doze ispitivanog lijeka. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s cirozom. Ukupno je 151 bolesnik bez uznapredovale fibroze randomiziran u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Pegasys (skupina A, n=101) ili u neliječenu kontrolnu skupinu (skupina B, n=50). Bolesnicima s uznapredovalom fibrozom dodijeljeno je liječenje lijekom Pegasys (skupina C, n=10). Bolesnici u skupinama A i C (n=111) primali su Pegasys jedanput tjedno tijekom 48 tjedana prema kategorijama tjelesne površine, dok se bolesnike u skupini B promatralo tijekom 48 tjedana (glavno razdoblje promatranja). Bolesnici u skupini B imali su mogućnost prijeći na liječenje lijekom Pegasys nakon 48. tjedna glavnog razdoblja promatranja. Svi su bolesnici bili praćeni tijekom 24 tjedna nakon liječenja (skupine A i C) ili glavnog razdoblja promatranja (skupina B). Nakon posjeta u 24. tjednu praćenja, bolesnici iz skupina A, B i C ušli su u dugoročno razdoblje praćenja (koje je trajalo 5 godina nakon završetka liječenja). Stope odgovora u skupinama A i B na kraju 24-tjednog razdoblja praćenja navedene su u tablici 23. Odgovor na liječenje lijekom Pegasys u skupini C bilo je u skladu s onim primijećenim u skupini A. Kod pedijatrijskih je bolesnika djelotvornost ustanovljena samo za HBV genotipa A-D.

**Tablica 23: Serološki, virološki i biokemijski odgovori u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B**

|                         | Skupina A<br>(liječenje<br>lijekom Pegasys)<br>(N=101) | Skupina B**<br>Neliječeni<br>bolesnici<br>(N=50) | Omjer<br>izgleda<br>(95% CI) | p-vrijednost          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| HBeAg serokonverzija    | 25,7%                                                  | 6,0%                                             | 5,4<br>(1,5 – 19,2)          | 0,0043 <sup>1</sup>   |
| HBV DNA < 20 000 IU/ml* | 33,7%                                                  | 4,0%                                             | 12,2<br>(2,9 – 108,3)        | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBV DNA < 2000 IU/ml    | 28,7%                                                  | 2,0%                                             | 19,7<br>(3,0 – 822,2)        | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| Normalizacija ALT-a     | 51,5%                                                  | 12,0%                                            | 7,8<br>(2,9 – 24,1)          | < 0,0001 <sup>2</sup> |
| HBsAg serokonverzija    | 7,9%                                                   | 0,0%                                             | -                            | 0,0528 <sup>2</sup>   |
| Gubitak HBsAg           | 8,9%                                                   | 0,0%                                             | -                            | 0,0300 <sup>2</sup>   |

\* Slično mjeri ishoda HBV DNA < 10<sup>5</sup> kopija/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV DNA (IU/ml) = HBV DNA (kopija/ml) / 5,26

\*\* Bolesnici koji su prešli na liječenje lijekom Pegasys nakon glavnog razdoblja promatranja i prije 24. tjedna praćenja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratificiran prema genotipu (A naspram ostalih) i početnoj vrijednosti ALT-a (< 5 x GGN i  $\geq 5$  x GGN)

<sup>2</sup> Fisherov egzaktni test

Stopa odgovora u vidu HBeAg serokonverzije bila je niža u bolesnika s HBV-om genotipa D, kao i u bolesnika u kojih vrijednost ALT-a na početku ispitivanja nije bila povišena ili je bila minimalno povišena (vidjeti tablicu 24).

**Tablica 24: Stope HBeAg serokonverzije (%) prema genotipu HBV-a i početnoj vrijednosti ALT-a**

|                            | <b>Skupina A<br/>(liječenje lijekom Pegasys)<br/>(N=101)</b> | <b>Skupina B**<br/>Neliječeni bolesnici<br/>(N=50)</b> | <b>Omjer izgleda<br/>(95% CI)</b> |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| HBV genotipa 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)                  |
| Ostalo                     | 0/6 (0,0%)                                                   | 0/0                                                    | -                                 |
| ALT < 1 x GGN              | 0/7 (0,0%)                                                   | 0/5 (0,0%)                                             | -                                 |
| ≥ 1 x GGN -<br>< 1,5 x GGN | 2/22 (9,1%)                                                  | 0/8 (0,0%)                                             | -                                 |
| ≥ 1,5 x GGN -<br>< 2 x GGN | 7/19 (36,8%)                                                 | 0/11 (0,0%)                                            | -                                 |
| ≥ 2 x GGN -<br>< 5 x GGN   | 15/43 (34,9%)                                                | 1/17 (5,9%)                                            | 8,6 (1,1; 383,0)                  |
| ≥ 5 x GGN -<br>< 10 x GGN  | 2/8 (25,0%)                                                  | 2/9 (22,2%)                                            | 1,2 (0,06; 20,7)                  |
| ≥ 10 x GGN                 | 0/2 (0,0%)                                                   | 0/0                                                    | -                                 |

\* Podskupina bolesnika s genotipom D imala je veći udio bolesnika s početnom vrijednošću ALT-a < 1,5 x GGN (13/31) nego skupine bolesnika s drugim genotipovima (16/70).

\*\* Bolesnici koji su prešli na liječenje lijekom Pegasys nakon glavnog razdoblja promatranja i prije 24. tjedna praćenja smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Eksploracijske analize temeljene na ograničenim podacima pokazuju da je u pedijatrijskih bolesnika s većim sniženjem razine HBV DNA u 12. tjednu liječenja postojala veća vjerojatnost postizanja HbeAg serokonverzije u 24. tjednu praćenja (tablica 25).

**Tablica 25: Stope HBeAg serokonverzije (%) prema sniženju razine HBV DNA od početka ispitivanja do 12. tjedna liječenja lijekom Pegasys u pedijatrijskih bolesnika**

|                        | Stope HBeAg serokonverzije | Prema sniženju razine HBV DNA (IU/ml) od početka ispitivanja do 12. tjedna |                                    |                                |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                        |                            | Sniženje < 1 log <sub>10</sub>                                             | Sniženje 1 - < 2 log <sub>10</sub> | Sniženje ≥ 2 log <sub>10</sub> |
| Svi genotipovi (N=101) |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 26/101 (25,7%)             | 6/44 (13,6%)                                                               | 5/24 (20,8%)                       | 15/30 (50,0%)                  |
| Genotip A (N=9)        |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 3/9 (33,3 %)               | 0/6 (0,0%)                                                                 | 2/2 (100,0%)                       | 1/1 (100,0%)                   |
| Genotip B (N=21)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 7/21 (33,3 %)              | 1/6 (16,7%)                                                                | 1/5 (20,0%)                        | 5/10 (50,0%)                   |
| Genotip C (N=34)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 13/34 (38,2%)              | 3/10 (30,0%)                                                               | 2/12 (16,7%)                       | 8/12 (66,7%)                   |
| Genotip D (N=31)       |                            |                                                                            |                                    |                                |
| Bolesnik s odgovorom   | 3/31 (9,7%)                | 2/20 (10,0%)                                                               | 0/5 (0,0%)                         | 1/5 (20,0%)                    |

## Kronični hepatitis C

U sponzoriranom ispitivanju CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study), 65 djece i adolescenata (6-18 godina) s kroničnom HVC infekcijom bilo je liječeno lijekom Pegasys u dozi od 100 mikrograma/m<sup>2</sup> primijenjenim supkutano jedanput tjedno i ribavirinom 15 mg/kg/dan 24 tjedna (genotip 2 i 3) odnosno 48 tjedana (svi drugi genotipovi). Preliminarni i ograničeni podaci o sigurnosti nisu pokazali očito odstupanje od poznatog sigurnosnog profila ove kombinacije u odraslih s kroničnom HVC infekcijom, ali, što je važno, nije prijavljen moguć utjecaj na rast. Rezultati djelotvornosti bili su slični onima prijavljenima u odraslih.

U ispitivanju NV17424 (PEDS-C) su prethodno neliječeni pedijatrijski bolesnici u dobi od 5 do 17 godina (55% mlađi od 12 godina) s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV RNA liječeni lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma x BSA/1,73 m<sup>2</sup> jedanput tjedno tijekom 48 tjedana, sa ili bez ribavirina u dozi od 15 mg/kg na dan. Svi su bolesnici praćeni 24 tjedna nakon liječenja. Početno kombinirano liječenje lijekom Pegasys i ribavirinom primilo je ukupno 55 bolesnika, od kojih je 51% bilo ženskog spola, 82% bijele rase, a 82% ih je bilo zaraženo HCV-om genotipa 1. Rezultati ispitivanja djelotvornosti za te bolesnike sažeti su u tablici 26.

**Tablica 26: Trajni virološki odgovor u ispitivanju NV17424**

|                              | <b>Pegasys<br/>180 mikrograma x BSA/1,73 m<sup>2</sup> + ribavirin<br/>15 mg/kg (N=55)*</b> |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Svi HCV genotipovi **</b> | 29 (53%)                                                                                    |
| <b>HCV genotipa 1</b>        | 21/45 (47%)                                                                                 |
| <b>HCV genotipa 2 i 3</b>    | 8/10 (80%)                                                                                  |

\*rezultati ukazuju na nemjerljivu razinu HCV RNA, definiranu kao nalaz HCV RNA manji od 50 IU/ml 24 tjedna nakon liječenja primjenom AMPLICOR HCV testa verzija 2.

\*\*predviđeno trajanje liječenja bilo je 48 tjedana bez obzira na genotip

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

U zdravih ispitanika koncentracije peginterferona alfa-2a u serumu moguće je izmjeriti već 3 do 6 sati nakon jednokratne supkutane injekcije lijeka Pegasys u dozi od 180 mikrograma. Unutar 24 sata lijek postiže oko 80% svoje maksimalne serumske koncentracije. Apsorpcija lijeka Pegasys je održana, a vršne koncentracije lijeka u serumu dostižu se između 72 do i 96 sati nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost lijeka Pegasys iznosi 84% te je slična onoj interferona alfa-2a.

### Distribucija

Peginterferon alfa-2a nađen je pretežno u krvotoku i izvanstaničnoj tekućini, što je vidljivo i iz volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>d</sub>) koji nakon intravenske primjene lijeka u ljudi iznosi od 6 do 14 litara. Masena bilanca, raspodjela po tkivu i autoradioluminografija cijelog tijela u ispitivanjima na štakorima, ukazuju da se peginterferon alfa-2a uz to što postiže visoke koncentracije u krvi također raspodjeljuje u jetru, bubrege i koštanu srž.

### Biotransformacija

Premda metabolizam lijeka Pegasys nije potpuno opisan, istraživanja na štakorima ukazuju da je bubrež glavni organ kojim se izlučuju radioaktivno označene tvari.

### Eliminacija

U ljudi je sistemski klirens peginterferona alfa-2a otprilike 100 puta manji nego onaj nativnog interferona alfa-2a. Nakon intravenske primjene, terminalni poluvijek peginterferona alfa-2a kod zdravih ljudi iznosi oko 60 do 80 sati, dok za standardni interferon iznosi 3-4 sata. Terminalni poluvijek nakon supkutane primjene lijeka Pegasys je duži, sa srednjom vrijednosti od 160 sati (84 do

353 sata). Terminalni poluvijek ne odražava samo eliminacijsku fazu spoja, nego i kontinuiranu apsorpciju lijeka Pegasys.

#### Linearnost/nelinearnost

Povećana, dozi proporcionalna izloženost lijeku Pegasys zamijećena je u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C nakon primjene lijeka jedanput tjedno.

Kod bolesnika s kroničnim hepatitisom B ili C koncentracije peginterferona alfa-2a akumuliraju se u serumu 2 do 3 puta više nakon 6 do 8 tjedana primjene jedanput tjedno, nego kod jednokratne primjene. Nema daljnje akumulacije lijeka nakon 8 tjedana primjene jedanput tjedno. Omjer najviše i najniže koncentracije nakon 48 tjedana liječenja iznosi 1,5 do 2. Serumske koncentracije peginterferona alfa-2a stalne su tijekom cijeloga tjedna (168 sati).

#### Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U jednom je kliničkom ispitivanju ocijenjeno 50 bolesnika s kroničnim hepatitisom C i umjerenim (klirens kreatinina od 30 do 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), odnosno onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila potrebna hemodijaliza. Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji su primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno imali su sličnu izloženost peginterferonu alfa-2a u plazmi kao i bolesnici s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji su primali Pegasys u dozi od 180 mikrograma jedanput tjedno imali su 60% veću izloženost peginterferonu alfa-2a nego bolesnici s normalnom funkcijom bubrega; stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje niža doza lijeka Pegasys od 135 mikrograma jedanput tjedno. U 13 bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je bila potrebna kronična hemodijaliza, primjena lijeka Pegasys u dozi od 135 mikrograma jedanput tjedno dovela je do 34% niže izloženosti peginterferonu alfa-2a nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, nekoliko neovisnih ispitivanja pokazalo je da je doza od 135 mikrograma sigurna, djelotvorna i dobro podnošljiva za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

#### Spol

Nakon jednokratne supkutane injekcije, farmakokinetika lijeka Pegasys bila je podjednaka kod zdravih muških i ženskih ispitanika.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Pegasys okarakterizirana je u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom B (YV25718) i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (NR16141) korištenjem populacijskog farmakokinetičkog modela. U oba su ispitivanja prividni klirens i prividni volumen distribucije lijeka Pegasys bili linearno povezani s veličinom tijela, tj. tjelesnom površinom (NR16141) ili tjelesnom težinom (YV25718).

Ukupno je 31 pedijatrijski bolesnik s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 do 17 godina iz ispitivanja YV25718 sudjelovao u farmakokinetičkom podispitivanju i primao Pegasys u dozi određenoj prema tjelesnoj površini. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, srednja vrijednost izloženosti (AUC) tijekom intervala doziranja za svaku kategoriju tjelesne površine bila je usporediva s onom primijećenom u odraslih osoba koje su primale dozu od 180 mikrograma.

U ispitivanju NR16141, 14 djece u dobi od 2 do 8 godina s kroničnim hepatitisom C primalo je monoterapiju lijekom Pegasys u dozi od 180 mikrograma x djetetov BSA/1,73 m<sup>2</sup>. Farmakokinetički model razvijen na temelju ovog ispitivanja pokazuje linearni utjecaj tjelesne površine na prividni klirens lijeka u ispitivanom dobnom rasponu. Dakle, što je manja tjelesna površina djeteta, manji je klirens lijeka, što rezultira većom izloženošću. Predviđa se da je srednja vrijednost izloženosti (AUC) u intervalu doziranja 25% do 70% veća od one opažene u odraslih osoba koje su primale fiksnu dozu od 180 mikrograma.

Farmakokinetika lijeka Pegasys nije opisana u pedijatrijskih bolesnika s policitemijom verom i esencijalnom trombocitemijom.

### Starije osobe

U ispitanika starijih od 62 godine, apsorpcija lijeka Pegasys nakon jednokratne supkutane injekcije od 180 mikrograma, bila je, u usporedbi s mladim i zdravim ispitanicima, zakašnjela, ali je zadržala stalnu razinu ( $t_{\max}$  od 115 sati u ispitanika starijih od 62 godine naspram 82 sata u mlađih ispitanika). U osoba starijih od 62 godine, AUC je bila blago povećana (1663 naspram 1295 ng·h/ml), ali su vršne koncentracije bile slične onima u ispitanika mlađih od 62 godine (9,1 naspram 10,3 ng/ml). Sudeći prema izloženosti lijeku, farmakodinamičkom odgovoru i podnošljivosti, nije potrebno smanjivati dozu lijeka Pegasys u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika lijeka Pegasys bila je podjednaka u zdravih ispitanika i bolesnika s hepatitisom B ili C. Podjednaka izloženost i farmakokinetika zamijećeni su u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A) i bez nje.

### Mjesto primjene

Supkutanu primjenu lijeka Pegasys treba ograničiti na predjel trbuha i bedra, budući da je veličina apsorpcije temeljena na AUC otprilike 20-30% viša nakon injekcije u predjel trbuha i bedra. Ispitivanja koja su pratila izloženost lijeku Pegasys nakon njegove primjene u nadlakticu pokazuju da je ona bila niža nego u njegovoj primjeni u predjel trbuha i bedra.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja toksičnosti lijeka Pegasys bila su ograničena zbog specifičnosti djelovanja interferona na različite vrste. Ispitivanja akutne i kronične toksičnosti u cynomolgus majmuna ukazala su na sličnosti u nalazima u životinja izloženih peginterferonu i onih izloženih interferonu alfa-2a.

Nisu provedena ispitivanja reproduksijske toksičnosti lijeka Pegasys. Kao i kod drugih alfa interferona, nakon primjene peginterferona alfa-2a u ženki majmuna zamijećeno je produljenje menstrualnoga ciklusa. U rezus majmuna primjena interferona alfa-2a dovela je do statistički značajnoga povećanja pobačaja. Premda nisu zamijećeni nikakvi teratogeni učinci na mladunce koji su se rodili u terminu, ne mogu se isključiti mogući neželjeni učinci u ljudi.

### *Pegasys i ribavirin*

Kada je primjenjivan u kombinaciji s ribavirinom, Pegasys nije iskazao nikakve nove učinke kod majmuna koji već nisu bili zamijećeni u monoterapijskoj primjeni bilo koje od ove dvije djelatne tvari. Najveća promjena vezana uz liječenje bila je reverzibilna, blaga do umjerena anemija, a njezin je intenzitet bio veći nego kod monoterapijske primjene bilo koje od ovih dviju djelatnih tvari.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
polisorbat 80  
benzilni alkohol  
natrijev acetat  
acetatna kiselina  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
3 godine

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
4 godine

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
4 godine

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C -8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki (silikonizirano staklo tipa I), s čepom klipa i zatvaračem vrha (butilna guma obložena fluorosmolom na strani koja je u dodiru s lijekom) s iglom.

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju dozama od 90 mikrograma, 65 mikrograma, 45 mikrograma, 30 mikrograma, 20 mikrograma i 10 mikrograma. Dostupno je pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom.

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju dozama od 135 mikrograma, 90 mikrograma i 45 mikrograma. Dostupno je pakiranje s 1, 4 ili višestruko pakiranje s 12 (2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju dozama od 180 mikrograma, 135 mikrograma i 90 mikrograma. Dostupno je pakiranje s 1, 4 ili višestruko pakiranje s 12 (2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Otopina za injekciju namijenjena je samo jednokratnoj uporabi. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
EU/1/02/221/005  
EU/1/02/221/006  
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
EU/1/02/221/007  
EU/1/02/221/008  
EU/1/02/221/010

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2002.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. lipnja 2007.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austrija

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 1 x 180 µg BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s 1 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku ), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 bočica  
180 mikrograma/1 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg bočica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 4 x 180 µg BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s 1 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
4 bočice  
180 mikrograma/1 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/004

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg bočica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****180 µg BOČICA****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pegasys 180 µg injekcija  
peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA****3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

180 µg/1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 1 x 90 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 90 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka + 1 igla za injekciju

90 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/017

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 90 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****90 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pegasys 90 µg injekcija  
peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA****3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

90 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 1 x 135 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 135 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka + 1 igla za injekciju

135 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/005

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 135 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 4 x 135 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 135 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke + 4 igle za injekciju

135 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/006

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 135 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 6 x 135 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE (BEZ PLAVOG OKVIRA) - višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 135 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

6 napunjenih štrcaljki + 6 igala za injekciju

135 mikrograma/0,5 ml

dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/009

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 135 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 12 x 135 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE (S PLAVIM OKVIROM) – Višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 135 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

višestruko pakiranje: 12 (2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki + 12 igala za injekciju  
135 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/009

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 135 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****135 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pegasys 135 µg injekcija  
peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA****3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

135 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 1 x 180 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka + 1 igla za injekciju  
180 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/007

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA – 4 x 180 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE****1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke + 4 igle za injekciju

180 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/008

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 6 x 180 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE (BEZ PLAVOG OKVIRA) – višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

6 napunjenih štrcaljki + 6 igala za injekciju

180 mikrograma/0,5 ml

dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/010

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – 12 x 180 µg NAPUNJENE ŠTRCALJKE (S PLAVIM OKVIROM) – višestruko pakiranje**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
peginterferon alfa-2a

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol (za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku), natrijev acetat, acetatnu kiselinu i vodu za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

višestruko pakiranje: 12 (2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki + 12 igala za injekciju  
180 mikrograma/0,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/02/221/010

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pegasys 180 mcg napunjena štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE****180 µg NAPUNJENA ŠTRCALJKA****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Pegasys 180 µg injekcija  
peginterferon alfa-2a  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA****3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

180 µg/0,5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju peginterferon alfa-2a

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Pegasys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pegasys
3. Kako primjenjivati Pegasys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pegasys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Pegasys i za što se koristi

Pegasys sadrži djelatnu tvar peginterferon alfa-2a, što je interferon s dugim djelovanjem. Interferon je protein koji mijenja odgovor tjelesnog imunološkog sustava kako bi mu pomogao u obrani od infekcija i teških bolesti. Pegasys se primjenjuje za liječenje kroničnog hepatitisa B ili kroničnog hepatitisa C u odraslih. Također se primjenjuje se za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata u dobi od 3 i više godina i kroničnog hepatitisa C u djece i adolescenata u dobi od 5 i više godina koji prethodno nisu bili liječeni. I kronični hepatitis B i kronični hepatitis C su virusne infekcije jetre.

**Kronični hepatitis B:** Pegasys se obično koristi samostalno.

**Kronični hepatitis C:** Pegasys se za liječenje kroničnog hepatitisa C koristi u kombinaciji s drugim lijekovima.

Također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pegasys

##### Nemojte primjenjivati Pegasys

- ako ste alergični na peginterferon alfa-2a, bilo koji interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste ikad doživjeli srčani udar ili ste u posljednjih šest mjeseci boravili u bolnici zbog ozbiljnih bolova u prsnom košu.
- ako bolujete od tzv. autoimunog hepatitisa.
- ako bolujete od uznapredovale bolesti jetre pa Vam jetra ne radi pravilno (npr. koža Vam je požutjela).
- ako je bolesnik dijete mlađe od 3 godine.
- ako je bolesnik dijete koje je nekada bolovalo od ozbiljnog psihijatrijskog stanja poput teške depresije ili razmišljalo o samoubojstvu.

- ako ste zaraženi i virusom hepatitisa C i virusom humane imunodeficijencije, a jetra Vam ne radi pravilno (npr. koža Vam je požutjela).
- ako se liječite telbivudinom, lijekom za liječenje infekcije hepatitisom B (pogledajte „Drugi lijekovi i Pegasys“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pegasys

- ako ste ikada bolovali od teških živčanih ili psihičkih poremećaja.
- ako ste ikada bolovali od depresije ili simptoma povezanih s depresijom (npr. osjećaj tuge, potištenosti itd.).
- ako ste odrasla osoba i zlorabite ili ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge)
- ako bolujete od psorijaze, stanje Vam se tijekom liječenja lijekom Pegasys može pogoršati.
- ako osim hepatitisa B ili C imate neke druge poteškoće s jetrom.
- ako bolujete od šećerne bolesti ili visokog krvnog tlaka, liječnik Vas može uputiti na očni pregled.
- ako Vam je rečeno da imate Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindrom
- ako bolujete od neke bolesti štitne žlijezde koja se lijekovima ne može sasvim držati pod nadzorom.
- ako ste ikada bolovali od anemije.
- ako ste primili presađak organa (jetre ili bubrega) ili je presađivanje planirano u bliskoj budućnosti
- ako ste u isto vrijeme zaraženi virusom HIV-a i liječite se lijekovima protiv virusa HIV-a.
- ako Vam je prekinuto ranije liječenje hepatitisa C zbog anemije ili malog broja krvnih stanica.

Nakon što ste započeli liječenje lijekom Pegasys, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku:

- ako se pojave simptomi povezani s depresijom (npr. osjećaj tuge, potištenosti, itd.) (vidjeti dio 4).
- ako primijetite promjenu u vidu.
- ako se pojave simptomi vezani uz prehladu ili drugu infekciju dišnog sustava (kao što su kašalj, vrućica ili bilo kakav oblik otežanog disanja).
- ako mislite da ste dobili infekciju (kao što je upala pluća) jer tijekom primanja lijeka Pegasys privremeno možete biti podložniji infekcijama.
- ako se pojave znakovi krvarenja ili neobične modrice, odmah se obratite liječniku.
- ako tijekom liječenja primijetite znakove teške alergijske reakcije (kao što su poteškoće u disanju, piskanje ili koprivnjača) odmah potražite medicinsku pomoć.
- ako se pojave simptomi Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma; kombinacija ukočenosti u vratu, glavobolje, gubitka boje kose ili kože, poremećaja oka (poput zamagljenog vida) i/ili slušnih smetnji (poput zvonjave u ušima).

Tijekom liječenja liječnik će redovito uzimati uzorke krvi kako bi provjerio je li došlo do promjena u bijelim krvnim stanicama (stanicama koje se bore protiv infekcija), crvenim krvnim stanicama (stanicama koje prenose kisik), krvnim pločicama (stanicama koje zgrušavaju krv), funkciji jetre, glukozi (razini šećera u krvi) ili nekim drugim laboratorijskim vrijednostima.

U bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, prijavljeni su poremećaji zuba i desni koji mogu dovesti do gubitka zuba. K tome, suhoća usta može imati štetne posljedice na zube i membrane usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina. Trebali biste temeljito prati zube dva puta dnevno i redovito ići na preglede kod stomatologa. Osim toga, neki su bolesnici povraćali. Ako dođe do takve reakcije, nakon povraćanja treba temeljito isprati usta.

## Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Pegasys ograničena je na djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 ili više godina te djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 ili više godina. Pegasys se ne smije davati djeci mlađoj od 3 godine jer sadrži benzilni alkohol pa može izazvati toksične i alergijske reakcije u te djece.

- Ako Vaše dijete ima ili je ikada imalo psihijatrijski poremećaj, razgovarajte s liječnikom; on će nadzirati Vaše dijete zbog moguće pojave znakova ili simptoma depresije (pogledajte dio 4.).
- Tijekom liječenja lijekom Pegasys rast i razvoj Vašega djeteta mogu se usporiti (pogledajte dio 4.).

## Drugi lijekovi i Pegasys

Nemojte primjenjivati Pegasys ako uzimate telbivudin (pogledajte “Nemojte primjenjivati Pegasys”) jer kombinacija ovih lijekova povećava rizik od nastanka periferne neuropatije (utrnulosti, trnaca i/ili žarenja u rukama i/ili nogama). Stoga je kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina kontraindicirana. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako se liječite telbivudinom. Recite liječniku ako uzimate lijekove protiv astme jer će možda dozu Vašeg lijeka za liječenje astme trebati promijeniti.

Bolesnici koji su zaraženi i HIV-om: Recite svom liječniku ako uzimate terapiju protiv virusa HIV-a. Laktična acidoza i pogoršanje jetrenih funkcija su nuspojave vezane uz visokoaktivnu antiretroviralnu terapiju (HAART) HIV-a. Ako primete HAART, dodatak kombinacije lijeka Pegasys i ribavirina može povećati opasnost od pojave laktične acidoze ili zatajenja jetre. Vaš će liječnik pomno pratiti pojavljuju li se kod vas znakovi i simptomi navedenih stanja. Bolesnici koji uzimaju zidovudin u kombinaciji s ribavirinom i alfa-interferonima imaju povećani rizik od razvoja anemije. Bolesnici koji uzimaju azatioprin u kombinaciji s ribavirinom i peginterferonom, imaju povećani rizik od pojave teških krvnih poremećaja. Obavezno pročitajte i uputu o lijeku za ribavirin.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kada se Pegasys koristi u kombinaciji s ribavirinom, i muški i ženski bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri seksualnoj aktivnosti ako postoji bilo kakva mogućnost trudnoće jer ribavirin može biti vrlo opasan za nerođeno dijete:

- ako ste **žena** koja može zatrudnjeti i uzimate Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, prije početka liječenja, svaki mjesec tijekom terapije i 4 mjeseca nakon nje morate imati negativan test na trudnoću. Morate koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome porazgovarajte sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, nemojte imati spolne odnose s trudnom ženom bez korištenja kondoma. Na taj će se način smanjiti mogućnost da ribavirin ostane u tijelu žene. Ako Vaša partnerica trenutno nije trudna, ali može zatrudnjeti, mora se testirati na trudnoću svaki mjesec tijekom trajanja Vašeg liječenja i 7 mjeseci nakon njegova prestanka. Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga ne dojite dijete ako uzimate Pegasys. Ako se liječite kombiniranom terapijom s ribavirinom, obratite pažnju i na odgovarajući tekst u informacijama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

Također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne vozite niti upravljajte strojevima ako se tijekom liječenja lijekom Pegasys osjećate pospano, umorno ili smeteno.

### **Pegasys sadrži benzilni alkohol, polisorbit 80 i natrij**

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola u jednoj bočici, što odgovara 10 mg/ml.

Benzilni alkohol može izazvati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući dišne tegobe (koje se zovu „sindrom dahtanja“) u male djece. Pegasys se ne smije davati nedonoščadi, novorođenčadi ni djeci mlađoj od 3 godine.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate jetrenu ili bubrežnu bolest. Naime, može doći do nakupljanja velikih količina benzilnog alkohola u Vašem tijelu, što može uzrokovati nuspojave (koje se zovu „metabolička acidoza“).

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Pegasys**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Doziranje lijeka Pegasys**

Vaš je liječnik odredio točnu dozu lijeka Pegasys i reći će Vam koliko često ga trebate primiti. U slučaju potrebe, doza se tijekom liječenja može promijeniti. Ne prekoračujte preporučenu dozu.

Pegasys se koristi sam jedino ako ne možete uzimati ribavirin iz bilo kojeg razloga.

**Pegasys primijenjen sam ili u kombinaciji s ribavirinom obično se primjenjuje jedanput tjedno u dozi od 180 mikrograma.**

**Trajanje kombinirane terapije varira od 4 mjeseca do 18 mjeseci, ovisno o vrsti virusa kojim ste zaraženi, o odgovoru na liječenje i jeste li već ranije liječeni.**

**Posavjetujte se s Vašim liječnikom i pridržavajte se preporučenog trajanja liječenja.**

**Pegasys injekcija obično se primjenjuje prije spavanja.**

### **Primjena u djece i adolescenata**

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Pegasys za Vaše dijete i reći Vam koliko često lijek morate primjenjivati. Uobičajena doza lijeka Pegasys temelji se na visini i tjelesnoj težini Vašeg djeteta. Doza se po potrebi može mijenjati za vrijeme liječenja. U djece i adolescenata preporučuje se primjena lijeka Pegasys u napunjenim štrcaljkama jer one omogućuju prilagođavanje doze. Ne smijete prekoračiti preporučenu dozu.

Trajanje kombiniranog liječenja u djece s kroničnim hepatitisom C kreće se u rasponu od 6 do 12 mjeseci, ovisno o vrsti virusa kojim je dijete zaraženo te o odgovoru na liječenje. Kod kroničnog hepatitisa B, liječenje lijekom Pegasys traje 48 tjedana. Posavjetujte se sa svojim liječnikom i pridržavajte se preporučenog trajanja liječenja. Injekcije lijeka Pegasys obično se primjenjuju prije spavanja.

Pegasys je namijenjen za supkutanu primjenu. To znači da se Pegasys kratkom iglom ubrizga u masno tkivo ispod kože u predjelu trbuha ili bedra. Ako sami ubrizgavate lijek, dobit ćete upute kako sebi

dati injekciju. Detaljne upute nalaze se na kraju upute o lijeku (pogledajte dio “Kako ubrizgati Pegasys”).

Pegasys primjenjujte točno prema uputama liječnika i tijekom onog razdoblja koje Vam je propisao liječnik.

Ako Vam se čini da je učinak lijeka Pegasys prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **Kombinirana terapija s ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C**

**Ako Vam je propisano liječenje lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, molimo pridržavajte se načina doziranja koji Vam je propisao liječnik.**

#### **Kombinirana terapija s drugim lijekovima u liječenju kroničnog hepatitisa C**

**Ako Vam je propisano kombinirano liječenje lijekom Pegasys, molimo pridržavajte se načina doziranja koji Vam je propisao liječnik i također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koje koristite u kombinaciji s lijekom Pegasys.**

#### **Ako primijenite više lijeka Pegasys nego što ste trebali**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku što je moguće prije.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Pegasys**

*Ako je prošao 1 ili 2 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka, trebate primiti preporučenu dozu što je moguće prije. Iduću injekciju trebate primiti prema redovitom rasporedu predviđenog dana.*

*Ako je prošlo 3 do 5 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka, trebate primiti preporučenu dozu što je moguće prije. Iduće doze trebate primiti u intervalima od 5 dana, sve dok se ne vratite na dan redovitog rasporeda primanja lijeka.*

Na primjer: Svoju redovitu tjednu injekciju lijeka Pegasys primate ponedjeljkom. U petak se sjetite da ste u ponedjeljak zaboravili primiti injekciju (4 dana kasnije). Injekciju koju ste po redovitom rasporedu propustili u ponedjeljak primite odmah u petak, a iduću injekciju u srijedu (5 dana nakon doze primljene u petak). Iduću injekciju trebate primiti u ponedjeljak, 5 dana nakon injekcije primljene u srijedu. Sad ste se vratili natrag na redoviti raspored te biste nadalje injekcije trebali primiti svakog ponedjeljka.

*Ako je prošlo 6 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka, trebate pričekati i primiti dozu idući dan, kada biste je i inače trebali primiti prema redovitom rasporedu.*

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebna pomoć da odredite kako nadoknaditi propuštenu dozu lijeka Pegasys.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Neki ljudi postaju depresivni tijekom liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, a u nekim su slučajevima razmišljali o samoubojstvu ili se ponašali agresivno (ponekad usmjereno prema drugima kao pomisli na ugrožavanje života drugih). Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Obavezno potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili ste uočili promjene u svom ponašanju. Bilo bi dobro da člana obitelji ili bliskog prijatelja zamolite da vas upozori ako opazi znakove depresije ili promjene u ponašanju.

*Rast i razvoj (djeca i adolescenti):*

Neka djeca i adolescenti liječeni lijekom Pegasys zbog kroničnog hepatitisa B tijekom 48 tjedana nisu dobili na visini ili težini onoliko koliko bi se očekivalo za njihovu dob. Nije još poznato hoće li nakon završetka liječenja dosegnuti predviđenu visinu i težinu.

Tijekom liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u trajanju od najdulje jedne godine, neka djeca i adolescenti s kroničnim hepatitisom C nisu dobili na visini ili težini onoliko koliko se očekivalo. Dok se većina djece vratila na očekivanu visinu unutar dvije godine nakon završetka liječenja, i većina preostale djece unutar šest godina nakon završetka liječenja, moguće je da Pegasys može utjecati na konačnu visinu u odrasloj dobi.

Ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava odmah se obratite liječniku: jaka bol u prsnoj koži, uporan kašalj, nepravilni otkucaji srca, poteškoće s disanjem, smetenost, depresija, jaka bol u trbuhu, krv u stolici (crna stolica, nalik na katran), jako krvarenje iz nosa, vrućica ili zimica, poteškoće s vidom. Nuspojave mogu biti ozbiljne, pa ćete možda trebati hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

Metabolički poremećaji: gubitak teka

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: osjećaj depresije (osjećaj potištenosti, utučenosti ili beznađa), tjeskoba, nesanic, glavobolja, teškoće s koncentracijom i omaglica

Poremećaji dišnog sustava: kašalj, nedostatak zraka

Poremećaji probavnog sustava: proljev, mučnina, bol u trbuhu

Poremećaji kože: gubitak kose i reakcije na koži (uključujući svrbež, dermatitis i suhu kožu)

Poremećaji mišića i kostiju: bolovi u zglobovima i mišićima

Opći poremećaji: vrućica, slabost, umor, drhtanje, zimica, bol, iritacija na mjestu uboda injekcijom i razdražljivost (lako se uzrujati)

Česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Infekcije: gljivične, virusne i bakterijske infekcije. Infekcija gornjeg dišnog sustava, bronhitis, gljivična infekcija usta i herpes (česta ponavljajuća virusna infekcija usana, usta)

Poremećaji krvi: mali broj trombocita (utječe na sposobnost zgrušavanja krvi), anemija (niska razina crvenih krvnih stanica) i povećane limfne žlijezde.

Hormonski poremećaji: pojačana i smanjena aktivnost štitne žlijezde

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: promjene u raspoloženju/emocijama, agresija, nervoza, smanjenje seksualne želje, loše pamćenje, nesvjestica, smanjena snaga mišića, migrena, obamrlost, trnci, osjećaj peckanja, nevoljno drhtanje, promjene u okusu, noćne more, pospanost

Poremećaji oka: zamućen vid, bol u oku, upala oka, suhoća očiju

Poremećaji uha: bol u ušima

Poremećaji srca i krvnih žila: brzi otkucaji srca, pulsiranje otkucaja srca, oticanje udova, navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava: nedostatak zraka pri fizičkoj aktivnosti, krvarenje iz nosa, upala nosa ili grla, infekcije nosa i sinusa (zrakom ispunjenih prostora koji se nalaze u kostima glave i lica), curenje nosa, grlobolja

Poremećaji probavnog sustava: povraćanje, probavne tegobe, otežano gutanje, vried usta, krvarenje iz desni, upala jezika i usta, nadutost (povećana količina zraka ili plinova), suha usta i gubitak težine

Poremećaji kože: osip, pojačano znojenje, psorijaza, koprivnjača, ekcem, osjetljivost na sunčevo svjetlo, noćno znojenje

Poremećaji mišića i kostiju: bol u leđima, upala zglobova, slabost mišića, bol u kostima, bol u vratu, bol u mišićima, grčevi u mišićima

Poremećaji reproduktivnog sustava: impotencija (nemogućnost zadržavanja erekcije)

Opći poremećaji: bol u prsištu, bolest nalik gripi, opće loše stanje, letargija, napadi vrućine, žeđ

Manje česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Infekcije: infekcija pluća, kožne infekcije

Dobroćudne i zloćudne novotvorine: tumor jetre

Poremećaji imunološkog sustava: sarkoidoza (područja upaljenog tkiva po cijelom tijelu), upala štitne žlijezde

Hormonski poremećaji: šećerna bolest (visoka razina šećera u krvi)

Poremećaji metabolizma: dehidracija

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: samoubilačke misli, halucinacije, periferna neuropatija (poremećaj živaca koji zahvaćaju udove)

Poremećaji oka: krvarenje u mrežnici (stražnji dio oka)

Poremećaji uha: gubitak sluha

Poremećaji srca i krvnih žila: povišeni krvni tlak

Poremećaji dišnog sustava: piskanje

Poremećaji probavnog sustava: gastrointestinalno krvarenje

Poremećaji jetre: loša funkcija jetre

Rijetke nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom koje se (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Infekcije: infekcija srca, infekcija vanjskog uha

Poremećaji krvi: znatno smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita

Poremećaji imunološkog sustava: teške alergijske reakcije, sistemski eritematozni lupus (bolest pri kojoj tijelo napada svoje vlastite stanice), reumatoidni artritis (autoimuna bolest)

Hormonski poremećaji: dijabetička ketoacidoza, komplikacija nekontrolirane šećerne bolesti

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: samoubojstvo, psihotični poremećaji (teški problemi s osobnošću i pogoršanje normalnog funkcioniranja u društvu), koma (duboka i dugotrajna nesvijest), konvulzije, paraliza lica (slabost mišića lica)

Poremećaji oka: upala i natečenost optičkog živca, upala mrežnice, vrijed rožnice

Poremećaji srca i krvnih žila: srčani udar, zatajenje srca, bol u srcu, brzi srčani ritam, poremećaji ritma ili upala srčane ovojnice i srčanog mišića, krvarenje u mozgu i upala krvnih žila

Poremećaji dišnog sustava: intersticijska upala pluća (upala pluća uključujući smrtni ishod), krvni ugrušci u plućima

Poremećaji probavnog sustava: vrijed želuca, upala gušterače

Poremećaji jetre: zatajenje jetre, upala žučnog kanala, masna jetra

Poremećaji mišića i kostiju: upala mišića

Poremećaji bubrega: zatajenje bubrega

Ozljeđe ili trovanje: predoziranje djelatnom tvari lijeka

Vrlo rijetke nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Poremećaji krvi: aplastična anemija (nemogućnost koštane srži da stvara crvene krvne stanice, bijele krvne stanice i trombocite).

Poremećaji imunološkog sustava: idiopatska (ili trombotska) trombocitopenijska purpura (povećana pojava modrica, krvarenja, smanjen broj trombocita, anemija i ekstremna slabost)

Poremećaji oka: gubitak vida

Poremećaji kože: toksična epidermalna nekroliza/Stevens Johnsonov sindrom/multiformni eritem (niz osipa različite težine, uključujući i smrtni ishod, koji mogu biti povezani s plikovima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama te kraste na zahvaćenim područjima kože), angioedem (oticanje kože i sluznica).

Nuspojave nepoznate učestalosti:

Poremećaji krvi: čista aplazija crvenih krvnih stanica (težak oblik anemije u kojoj je smanjeno ili zaustavljeno stvaranje crvenih krvnih stanica) koja može dovesti do simptoma kao što su osjećaj jakog umora i nedostatka energije.

Poremećaji imunološkog sustava: Vogt Koyanagi Harada bolest – rijetka bolest karakterizirana gubitkom vida, sluha i pigmentacije kože; odbacivanje jetrenog i bubrežnog presatka

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: manija (epizode pretjerano dobrog raspoloženja) i bipolarni poremećaji (epizode pretjerano dobrog raspoloženja izmjenjuju se s tugom i beznađem); razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, moždani udar.

Poremećaji oka: rijetki oblik odvajanja mrežnice s prisutnom tekućinom u mrežnici.

Poremećaji srca i krvnih žila: periferna ishemija (nedovoljna opskrba udova krvlju).

Poremećaji probavnog sustava: ishemični kolitis (nedostatna opskrba crijeva krvlju), promjene boje jezika.

Poremećaji mišića i kostiju: ozbiljna oštećenja mišića i bol.

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojava se može razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom Pegasys.

Kada se Pegasys primjenjuje sam u liječenju bolesnika oboljelih od hepatitisa B ili C, mogućnost pojave nekih nuspojava je manja.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Pegasys**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da su bočica ili pakiranje oštećeni, ako je otopina замуćena ili u njoj plutaju čestice te ako otopina nije bezbojna do svijetložuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Pegasys sadrži**

- Djelatna tvar je peginterferon alfa-2a. Jedna bočica s 1,0 ml otopine sadrži 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i voda za injekcije.

**Kako Pegasys izgleda i sadržaj pakiranja**

Pegasys je dostupan u obliku otopine za injekciju u bočici (1 ml), u pakiranju s 1 ili 4 jednodozne bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**Proizvođač**

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austrija

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## Kako ubrizgati Pegasys

U nastavku ove upute nalazi se objašnjenje kako koristiti Pegasys jednodozne bočice da biste ubrizgali lijek sebi ili svome djetetu. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Liječnik ili njegov pomoćnik će Vam objasniti kako se daje injekcija.

### Priprema

Prije rukovanja bilo kojim dijelom pribora pažljivo operite ruke.

Prije početka pripremite potreban pribor:

#### **U pakiranju se nalazi:**

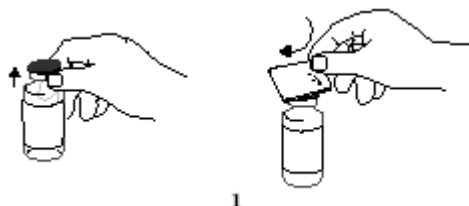
- bočica s Pegasys otopinom za injekciju

#### **U pakiranju se ne nalazi:**

- štrcaljka od 1 ml
- duga igla za izvlačenje lijeka Pegasys iz bočice
- kratka igla za potkožnu injekciju
- vata za čišćenje
- mali zavoj ili sterilna gaza
- samoljepivi flaster
- spremnik za otpad

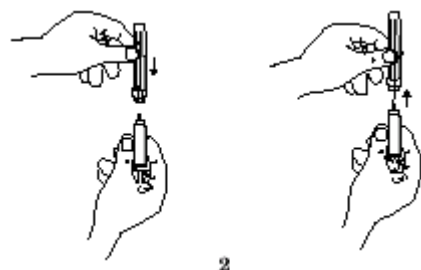
### Mjerenje doze lijeka Pegasys

- Uklonite zaštitnu kapicu s Pegasys bočice (1).

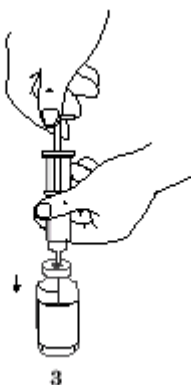


- Očistite gumeni vrh bočice vatom za čišćenje.
- Vatu možete sačuvati za čišćenje područja na koži gdje ćete ubrizgati Pegasys.

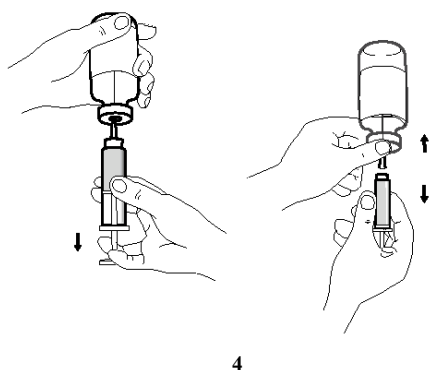
- Izvucite štrcaljku iz omota. Ne dodirujte vrh štrcaljke.
- Uzmite dugu iglu i čvrsto je postavite na vrh štrcaljke (2).



- Skinite poklopac s igle bez dodirivanja igle te štrcaljku s iglom zadržite u ruci.
- Uvedite dugu iglu kroz gumeni vrh Pegasys bočice (3).

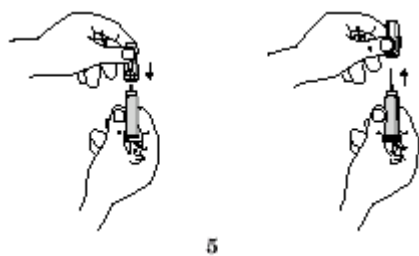


- Primite bočicu i štrcaljku jednom rukom, a zatim i bočicu i štrcaljku okrenite naopako (4).



Dok je štrcaljka okrenuta prema gore, provjerite da je vrh igle u Pegasys otopini. Slobodnom drugom rukom moći ćete povući klip štrcaljke.

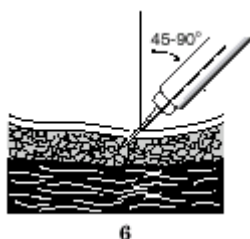
- Polako povucite klip štrcaljke prema dolje, kako bi u štrcaljku uvukli malo veću količinu lijeka od doze koju je propisao liječnik.
- Držite štrcaljku s iglom u bočici okrenutu prema gore, a zatim izvucite štrcaljku iz spoja, tako da duga igla ostane u bočici. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke.
- Uzmite kratku iglu i čvrsto je postavite na vrh štrcaljke (5).



- Uklonite poklopac s igle koja se nalazi na štrcaljki.
- Provjerite da u štrcaljki nema mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, povucite klip malo unatrag. Da biste iz štrcaljke uklonili mjehuriće zraka, primite štrcaljku s iglom okrenutom prema gore. Lagano kuckajte po štrcaljki da bi se mjehurići pomaknuli na vrh. Polako potiskujte klip do odgovarajuće doze. Ponovno stavite poklopac na iglu i odložite štrcaljku u vodoravnom položaju do uporabe.
- Pustite da otopina prije primjene poprimi sobnu temperaturu ili zagrijte štrcaljku među dlanovima.
- Prije primjene pregledajte otopinu; ne upotrebljavajte je ako se boja promijenila ili su u otopini prisutne čestice. Sada možete ubrizgati dozu.

### **Ubrizgavanje otopine**

- Odaberite mjesto na bedru ili trbuhu (bilo koje osim pupka i struka) u koje ćete ubrizgati dozu. Svaki put odaberite neko drugo mjesto za injekciju.
- Vatrom za čišćenje očistite i dezinficirajte mjesto na koži u koje ćete ubrizgati injekciju.
- Pričekajte da se koža osuši.
- Uklonite poklopac igle.
- Jednom rukom uhvatite nabor kože. Drugom rukom uhvatite štrcaljku kao što biste primili olovku.
- Pod kutom od 45° do 90° iglu do kraja ubodite u nabor kože koji držite prstima (6).



- Ubrizgajte otopinu lagano potiskujući klip do kraja.
- Ravno izvucite iglu iz kože.
- Ako je potrebno, mjesto uboda na nekoliko sekundi pritisnite malim zavojem ili sterilnom gazom.

Nemojte masirati mjesto injekcije. Ako primijetite krvarenje, pokrijte mjesto samoljepivim flasterom.

### **Odlaganje materijala za ubrizgavanje u otpad**

Štrcaljka, igla i sav materijal za ubrizgavanje namijenjeni su jednokratnoj uporabi te se nakon uporabe moraju baciti. Štrcaljku i iglu odložite u zatvoreni spremnik za otpad na siguran način. Odgovarajući spremnik zatražite od liječnika, u bolnici ili od ljekarnika.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
peginterferon alfa-2a

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Pegasys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pegasys
3. Kako primjenjivati Pegasys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pegasys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Pegasys i za što se koristi**

Pegasys sadrži djelatnu tvar peginterferon alfa-2a, što je interferon s dugim djelovanjem. Interferon je protein koji mijenja odgovor tjelesnog imunološkog sustava kako bi mu pomogao u obrani od infekcija i teških bolesti, kao i blokirao rast stanica raka.

Pegasys se primjenjuje za liječenje policitemije vere i esencijalne trombocitemije u odraslih. Policitemija vera i esencijalna trombocitemija rijetke su vrste raka kod kojih koštana srž proizvodi previše crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (stanica koje pomažu zgrušavanju krvi).

**Policitemija vera i esencijalna trombocitemija:** Pegasys se primjenjuje sam.

Pegasys se primjenjuje i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili kroničnog hepatitisa C u odraslih. Također se primjenjuje se za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata u dobi od 3 i više godina i kroničnog hepatitisa C u djece i adolescenata u dobi od 5 i više godina koji prethodno nisu bili liječeni. I kronični hepatitis B i kronični hepatitis C su virusne infekcije jetre.

**Kronični hepatitis B:** Pegasys se obično koristi samostalno.

**Kronični hepatitis C:** Pegasys se za liječenje kroničnog hepatitisa C koristi u kombinaciji s drugim lijekovima.

Također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pegasys

### Nemojte primjenjivati Pegasys

- ako ste alergični na peginterferon alfa-2a, bilo koji interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste ikad doživjeli srčani udar ili ste u posljednjih šest mjeseci boravili u bolnici zbog ozbiljnih bolova u prsnom košu.
- ako ste ikad imali ili imate autoimunu bolest (kao što su reumatoidni artritis, psorijaza ili upalna bolest crijeva).
- ako imate bolest štitnjače koja nije kontrolirana lijekovima.
- ako bolujete od uznapredovale bolesti jetre pa Vam jetra ne radi pravilno (npr. koža Vam je požutjela).
- ako je bolesnik dijete mlađe od 3 godine.
- ako je bolesnik dijete koje je nekada bolovalo od ozbiljnog psihijatrijskog stanja poput teške depresije ili razmišljalo o samoubojstvu.
- ako ste zaraženi i virusom hepatitisa C i virusom humane imunodeficijencije, a jetra Vam ne radi pravilno (npr. koža Vam je požutjela).
- ako se liječite telbivudinom, lijekom za liječenje infekcije hepatitisom B ( pogledajte „Drugi lijekovi i Pegasys“).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Pegasys

- ako ste ikada bolovali od teških živčanih ili psihičkih poremećaja.
- ako ste ikada bolovali od depresije ili simptoma povezanih s depresijom (npr. osjećaj tuge, potištenosti itd.).
- ako ste odrasla osoba i zlorabite ili ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge)
- ako bolujete od psorijaze, stanje Vam se tijekom liječenja lijekom Pegasys može pogoršati.
- ako osim hepatitisa B ili C imate neke druge poteškoće s jetrom.
- ako bolujete od šećerne bolesti ili visokog krvnog tlaka, liječnik Vas može uputiti na očni pregled.
- ako Vam je rečeno da imate Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindrom
- ako bolujete od neke bolesti štitne žlijezde koja se lijekovima ne može sasvim držati pod nadzorom.
- ako ste ikada bolovali od anemije.
- ako ste primili presađak organa (jetre ili bubrega) ili je presađivanje planirano u bliskoj budućnosti
- ako ste u isto vrijeme zaraženi virusom HIV-a i liječite se lijekovima protiv virusa HIV-a.
- ako Vam je prekinuto ranije liječenje hepatitisa C zbog anemije ili malog broja krvnih stanica.

Nakon što ste započeli liječenje lijekom Pegasys, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku:

- ako se pojave simptomi povezani s depresijom (npr. osjećaj tuge, potištenosti, itd.) (vidjeti dio 4).
- ako primijetite promjenu u vidu.
- ako se pojave simptomi vezani uz prehladu ili drugu infekciju dišnog sustava (kao što su kašalj, vrućica ili bilo kakav oblik otežanog disanja).
- ako mislite da ste dobili infekciju (kao što je upala pluća) jer tijekom primanja lijeka Pegasys privremeno možete biti podložniji infekcijama.
- ako se pojave znakovi krvarenja ili neobične modrice, odmah se obratite liječniku.
- ako tijekom liječenja primijetite znakove teške alergijske reakcije (kao što su poteškoće u disanju, piskanje ili koprivnjača) odmah potražite medicinsku pomoć.
- ako se pojave simptomi Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sindroma; kombinacija ukočenosti u vratu, glavobolje, gubitka boje kose ili kože, poremećaja oka (poput zamagljenog vida) i/ili slušnih smetnji (poput zvonjave u ušima).

Tijekom liječenja liječnik će redovito uzimati uzorke krvi kako bi provjerio je li došlo do promjena u bijelim krvnim stanicama (stanicama koje se bore protiv infekcija), crvenim krvnim stanicama (stanicama koje prenose kisik), krvnim pločicama (stanicama koje zgrušavaju krv), funkciji jetre, glukozi (razini šećera u krvi) ili nekim drugim laboratorijskim vrijednostima.

U bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina, prijavljeni su poremećaji zuba i desni koji mogu dovesti do gubitka zuba. K tome, suhoća usta može imati štetne posljedice na zube i membrane usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Pegasys i ribavirina. Trebali biste temeljito prati zube dva puta dnevno i redovito ići na preglede kod stomatologa. Osim toga, neki su bolesnici povraćali. Ako dođe do takve reakcije, nakon povraćanja treba temeljito isprati usta.

## **Djeca i adolescenti**

### Indikacija za policitemiju veru i esencijalnu trombocitemiju:

Pegasys se ne smije davati djeci i adolescentima jer nema dostupnih informacija o primjeni lijeka Pegasys u toj dobnoj skupini za te indikacije.

### Indikacija za kronični hepatitis B i C:

Primjena lijeka Pegasys ograničena je na djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom C u dobi od 5 ili više godina te djecu i adolescente s kroničnim hepatitisom B u dobi od 3 ili više godina. Pegasys se ne smije davati djeci mlađoj od 3 godine jer sadrži benzilni alkohol pa može izazvati toksične i alergijske reakcije u te djece.

- **Ako Vaše dijete ima ili je ikada imalo psihijatrijski poremećaj, razgovarajte s liječnikom; on će nadzirati Vaše dijete zbog moguće pojave znakova ili simptoma depresije (pogledajte dio 4.).**
- **Tijekom liječenja lijekom Pegasys rast i razvoj Vašega djeteta mogu se usporiti (pogledajte dio 4.).**

## **Drugi lijekovi i Pegasys**

Nemojte primjenjivati Pegasys ako uzimate telbivudin (pogledajte “Nemojte primjenjivati Pegasys“) jer kombinacija ovih lijekova povećava rizik od nastanka periferne neuropatije (utrnulosti, trnaca i/ili žarenja u rukama i/ili nogama). Stoga je kombinacija lijeka Pegasys i telbivudina kontraindicirana. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako se liječite telbivudinom.

Recite liječniku ako uzimate lijekove protiv astme jer će možda dozu Vašeg lijeka za liječenje astme trebati promijeniti.

Bolesnici koji su zaraženi i HIV-om: Recite svom liječniku ako uzimate terapiju protiv virusa HIV-a. Laktična acidoza i pogoršanje jetrenih funkcija su nuspojave vezane uz visokoaktivnu antiretroviralnu terapiju (HAART) HIV-a. Ako primete HAART, dodatak kombinacije lijeka Pegasys i ribavirina može povećati opasnost od pojave laktične acidoze ili zatajenja jetre. Vaš će liječnik pomno pratiti pojavljuju li se kod vas znakovi i simptomi navedenih stanja. Bolesnici koji uzimaju zidovudin u kombinaciji s ribavirinom i alfa-interferonima imaju povećani rizik od razvoja anemije. Bolesnici koji uzimaju azatioprin u kombinaciji s ribavirinom i peginterferonom, imaju povećani rizik od pojave teških krvnih poremećaja. Obavezno pročitajte i uputu o lijeku za ribavirin.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kada se Pegasys koristi u kombinaciji s ribavirinom, i muški i ženski bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri seksualnoj aktivnosti ako postoji bilo kakva mogućnost trudnoće jer ribavirin može biti vrlo opasan za nerođeno dijete:

- Ako ste **žena** koja može zatrudnjeti i uzimate Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, prije početka liječenja, svaki mjesec tijekom terapije i 4 mjeseca nakon nje morate imati negativan test na trudnoću. Morate koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome porazgovarajte sa svojim liječnikom.
- Ako ste **muškarac** koji uzima Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, nemojte imati spolne odnose s trudnom ženom bez korištenja kondoma. Na taj će se način smanjiti mogućnost da ribavirin ostane u tijelu žene. Ako Vaša partnerica trenutno nije trudna, ali može zatrudnjeti, mora se testirati na trudnoću svaki mjesec tijekom trajanja Vašeg liječenja i 7 mjeseci nakon njegova prestanka. Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovite mjere kontracepcije za vrijeme liječenja i 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga ne dojite dijete ako uzimate Pegasys. Ako se liječite kombiniranom terapijom s ribavirinom, obratite pažnju i na odgovarajući tekst u informacijama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

Također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koji se koriste u kombinaciji s lijekom Pegasys.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne vozite niti upravljajte strojevima ako se tijekom liječenja lijekom Pegasys osjećate pospano, umorno ili smeteno.

### **Pegasys sadrži benzilni alkohol, polisorbata 80 i natrij**

Ovaj lijek sadrži 5 mg benzilnog alkohola u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 10 mg/ml.

Benzilni alkohol može izazvati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući dišne tegobe (koje se zovu „sindrom dahtanja“) u male djece. Pegasys se ne smije davati nedonoščadi, novorođenčadi ni djeci mlađoj od 3 godine.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate jetrenu ili bubrežnu bolest. Naime, može doći do nakupljanja velikih količina benzilnog alkohola u Vašem tijelu, što može uzrokovati nuspojave (koje se zovu „metabolička acidoza“).

Ovaj lijek sadrži 0,025 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Pegasys**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Doziranje lijeka Pegasys**

Vaš je liječnik odredio točnu dozu lijeka Pegasys i reći će Vam koliko često ga trebate primiti. U slučaju potrebe, doza se tijekom liječenja može promijeniti. Ne prekoračujte preporučenu dozu.

## ***Policitemija vera i esencijalna trombocitemija u odraslih***

Pegasys za liječenje policitemije vere ili esencijalne trombocitemije daje se sam, u preporučenoj početnoj dozi od 45 mikrograma jedanput tjedno pod kožu, a doza se postupno povećava obično za 45 mikrograma mjesečno do maksimalno 180 mikrograma jedanput tjedno pod kožu. Liječnik Vam može prilagoditi dozu i/ili produljiti interval primjene.

## ***Hepatitis B i C u odraslih***

Pegasys se koristi sam jedino ako ne možete uzimati ribavirin iz bilo kojeg razloga.

Pegasys primijenjen sam ili u kombinaciji s ribavirinom obično se primjenjuje jedanput tjedno u dozi od 180 mikrograma. Za kombinirane terapije pogledajte također tekst u nastavku.

Trajanje kombinirane terapije varira od 4 mjeseca do 18 mjeseci, ovisno o vrsti virusa kojim ste zaraženi, o odgovoru na liječenje i jeste li već ranije liječeni.

Posavjetujte se s liječnikom i pridržavajte se preporučenog trajanja liječenja.

Pegasys injekcija obično se primjenjuje prije spavanja.

## **Primjena u djece i adolescenata**

### ***Hepatitis B (u dobi od 3 godine i stariji) i hepatitis C (u dobi od 5 godina i stariji)***

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka Pegasys za Vaše dijete i reći Vam koliko često lijek morate primjenjivati. Uobičajena doza lijeka Pegasys temelji se na visini i tjelesnoj težini Vašeg djeteta. Doza se po potrebi može mijenjati za vrijeme liječenja. U djece i adolescenata preporučuje se primjena lijeka Pegasys u napunjenim štrcaljkama jer one omogućuju prilagođavanje doze. Ne smijete primijeniti dozu veću od preporučene.

Trajanje kombiniranog liječenja u djece s kroničnim hepatitisom C kreće se u rasponu od 6 do 12 mjeseci, ovisno o vrsti virusa kojim je dijete zaraženo te o odgovoru na liječenje. Kod kroničnog hepatitisa B, liječenje lijekom Pegasys traje 48 tjedana. Posavjetujte se sa svojim liječnikom i pridržavajte se preporučenog trajanja liječenja. Injekcije lijeka Pegasys obično se primjenjuju prije spavanja.

Pegasys je namijenjen za supkutanu primjenu. To znači da se Pegasys kratkom iglom ubrizga u masno tkivo ispod kože u predjelu trbuha ili bedra. Ako sami ubrizgavate lijek, dobit ćete upute kako sebi dati injekciju. Detaljne upute nalaze se na kraju upute o lijeku (pogledajte dio "Kako ubrizgati Pegasys").

Pegasys primjenjujte točno prema uputama liječnika i tijekom onog razdoblja koje Vam je propisao liječnik.

Ako Vam se čini da je učinak lijeka Pegasys prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **Kombinirana terapija s ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C (svi bolesnici u dobi od 5 godina i stariji)**

Ako Vam je propisano liječenje lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, molimo pridržavajte se načina doziranja koji Vam je propisao liječnik.

### **Kombinirana terapija s drugim lijekovima u liječenju kroničnog hepatitisa C (svi bolesnici u dobi od 5 godina i stariji)**

Ako Vam je propisano kombinirano liječenje lijekom Pegasys, molimo pridržavajte se načina doziranja koji Vam je propisao liječnik i također pogledajte i upute o lijeku svih ostalih lijekova koje koristite u kombinaciji s lijekom Pegasys.

### **Ako primijenite više lijeka Pegasys nego što ste trebali**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku što je moguće prije.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Pegasys**

*Ako je prošao 1 ili 2 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka,* trebate primiti preporučenu dozu što je moguće prije. Iduću injekciju trebate primiti prema redovitom rasporedu predviđenog dana.

*Ako je prošlo 3 do 5 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka,* trebate primiti preporučenu dozu što je moguće prije. Iduće doze trebate primiti u intervalima od 5 dana, sve dok se ne vratite na dan redovitog rasporeda primanja lijeka.

Na primjer: Svoju redovitu tjednu injekciju lijeka Pegasys primate ponedjeljkom. U petak se sjetite da ste u ponedjeljak zaboravili primiti injekciju (4 dana kasnije). Injekciju koju ste po redovitom rasporedu propustili u ponedjeljak primite odmah u petak, a iduću injekciju u srijedu (5 dana nakon doze primljene u petak). Iduću injekciju trebate primiti u ponedjeljak, 5 dana nakon injekcije primljene u srijedu. Sad ste se vratili natrag na redoviti raspored te biste nadalje injekcije trebali primati svakog ponedjeljka.

*Ako je prošlo 6 dana od vremena kada ste trebali primiti dozu lijeka,* trebate pričekati i primiti dozu idući dan, kada biste je i inače trebali primiti prema redovitom rasporedu.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebna pomoć da odredite kako nadoknaditi propuštenu dozu lijeka Pegasys.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Neki ljudi postaju depresivni tijekom liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom, a u nekim su slučajevima razmišljali o samoubojstvu ili se ponašali agresivno (ponekad usmjereno prema drugima kao pomisli na ugrožavanje života drugih). Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Obavezno potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili ste uočili promjene u svom ponašanju. Bilo bi dobro da člana obitelji ili bliskog prijatelja zamolite da vas upozori ako opazi znakove depresije ili promjene u ponašanju.

### *Rast i razvoj (djeca i adolescenti):*

Neka djeca i adolescenti liječeni lijekom Pegasys zbog kroničnog hepatitisa B tijekom 48 tjedana nisu dobili na visini ili težini onoliko koliko bi se očekivalo za njihovu dob. Nije još poznato hoće li nakon završetka liječenja dosegnuti predviđenu visinu i težinu.

Tijekom liječenja lijekom Pegasys u kombinaciji s ribavirinom u trajanju od najdulje jedne godine, neka djeca i adolescenti s kroničnim hepatitisom C nisu dobili na visini ili težini onoliko koliko se očekivalo. Dok se većina djece vratila na očekivanu visinu unutar dvije godine nakon završetka liječenja, i većina preostale djece unutar šest godina nakon završetka liječenja, moguće je da Pegasys može utjecati na konačnu visinu u odrasloj dobi.

Ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava odmah se obratite liječniku: jaka bol u prsnom košu, uporan kašalj, nepravilni otkucaji srca, poteškoće s disanjem, smetenost, depresija, jaka bol u trbuhu, krv u stolici (crna stolica, nalik na katran), jako krvarenje iz nosa, vrućica ili zimica, poteškoće s vidom. Nuspojave mogu biti ozbiljne, pa ćete možda trebati hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

Metabolički poremećaji: gubitak teka

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: osjećaj depresije (osjećaj potištenosti, utučenosti ili beznađa), tjeskoba, nesanica, glavobolja, teškoće s koncentracijom i omaglica

Poremećaji dišnog sustava: kašalj, nedostatak zraka  
Poremećaji probavnog sustava: proljev, mučnina, bol u trbuhu  
Poremećaji kože: gubitak kose i reakcije na koži (uključujući svrbež, dermatitis i suhu kožu)  
Poremećaji mišića i kostiju: bolovi u zglobovima i mišićima  
Opći poremećaji: vrućica, slabost, umor, drhtanje, zimica, bol, iritacija na mjestu uboda injekcijom i razdražljivost (lako se uzrujati)

Česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Infekcije: gljivične, virusne i bakterijske infekcije. Infekcija gornjeg dišnog sustava, bronhitis, gljivična infekcija usta i herpes (česta ponavljajuća virusna infekcija usana, usta)  
Poremećaji krvi: mali broj trombocita (utječe na sposobnost zgrušavanja krvi), anemija (niska razina crvenih krvnih stanica) i povećane limfne žlijezde.  
Hormonski poremećaji: pojačana i smanjena aktivnost štitne žlijezde  
Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: promjene u raspoloženju/emocijama, agresija, nervoza, smanjenje seksualne želje, loše pamćenje, nesvjestica, smanjena snaga mišića, migrena, obamrlost, trnci, osjećaj peckanja, nevoljno drhtanje, promjene u okusu, noćne more, pospanost  
Poremećaji oka: замуćen vid, bol u oku, upala oka, suhoća očiju  
Poremećaji uha: bol u ušima  
Poremećaji srca i krvnih žila: brzi otkucaji srca, pulsiranje otkucaja srca, oticanje udova, navale crvenila  
Poremećaji dišnog sustava: nedostatak zraka pri fizičkoj aktivnosti, krvarenje iz nosa, upala nosa ili grla, infekcije nosa i sinusa (zrakom ispunjenih prostora koji se nalaze u kostima glave i lica), curenje nosa, grlobolja  
Poremećaji probavnog sustava: povraćanje, probavne tegobe, otežano gutanje, vrijed usta, krvarenje iz desni, upala jezika i usta, nadutost (povećana količina zraka ili plinova), suha usta i gubitak težine  
Poremećaji kože: osip, pojačano znojenje, psorijaza, koprivnjača, ekcem, osjetljivost na sunčevo svjetlo, noćno znojenje  
Poremećaji mišića i kostiju: bol u leđima, upala zglobova, slabost mišića, bol u kostima, bol u vratu, bol u mišićima, grčevi u mišićima  
Poremećaji reproduktivnog sustava: impotencija (nemogućnost zadržavanja erekcije)  
Opći poremećaji: bol u prsištu, bolest nalik gripi, opće loše stanje, letargija, napadi vrućine, žeđ

Manje česte nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Infekcije: infekcija pluća, kožne infekcije  
Dobroćudne i zloćudne novotvorine: tumor jetre  
Poremećaji imunološkog sustava: sarkoidoza (područja upaljenog tkiva po cijelom tijelu), upala štitne žlijezde  
Hormonski poremećaji: šećerna bolest (visoka razina šećera u krvi)  
Poremećaji metabolizma: dehidracija  
Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: samoubilačke misli, halucinacije, periferna neuropatija (poremećaj živaca koji zahvaćaju udove)  
Poremećaji oka: krvarenje u mrežnici (stražnji dio oka)  
Poremećaji uha: gubitak sluha  
Poremećaji srca i krvnih žila: povišeni krvni tlak  
Poremećaji dišnog sustava: piskanje  
Poremećaji probavnog sustava: gastrointestinalno krvarenje  
Poremećaji jetre: loša funkcija jetre

Rijetke nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom koje se (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Infekcije: infekcija srca, infekcija vanjskog uha

Poremećaji krvi: znatno smanjenje broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita

Poremećaji imunološkog sustava: teške alergijske reakcije, sistemski eritematozni lupus (bolest pri kojoj tijelo napada svoje vlastite stanice), reumatoidni artritis (autoimuna bolest)

Hormonski poremećaji: dijabetička ketoacidoza, komplikacija nekontrolirane šećerne bolesti

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava poremećaji: samoubojstvo, psihotični poremećaji (teški problemi s osobnošću i pogoršanje normalnog funkcioniranja u društvu), koma (duboka i dugotrajna nesvijest), konvulzije, paraliza lica (slabost mišića lica)

Poremećaji oka: upala i natečenost optičkog živca, upala mrežnice, vrijed rožnice

Poremećaji srca i krvnih žila: srčani udar, zatajenje srca, bol u srcu, brzi srčani ritam, poremećaji ritma ili upala srčane ovojnice i srčanog mišića, krvarenje u mozgu i upala krvnih žila

Poremećaji dišnog sustava: intersticijska upala pluća (upala pluća uključujući smrtni ishod), krvni ugrušci u plućima

Poremećaji probavnog sustava: vrijed želuca, upala gušterače

Poremećaji jetre: zatajenje jetre, upala žučnog kanala, masna jetra

Poremećaji mišića i kostiju: upala mišića

Poremećaji bubrega: zatajenje bubrega

Ozljeđe ili trovanje: predoziranje djelatnom tvari lijeka

Vrlo rijetke nuspojave pri primjeni kombiniranog liječenja lijekom Pegasys i ribavirinom (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Poremećaji krvi: aplastična anemija (nemogućnost koštane srži da stvara crvene krvne stanice, bijele krvne stanice i trombocite).

Poremećaji imunološkog sustava: idiopatska (ili trombotska) trombocitopenijska purpura (povećana pojava modrica, krvarenja, smanjen broj trombocita, anemija i ekstremna slabost)

Poremećaji oka: gubitak vida

Poremećaji kože: toksična epidermalna nekroliza/Stevens Johnsonov sindrom/multiformni eritem (niz osipa različite težine, uključujući i smrtni ishod, koji mogu biti povezani s plikovima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama te kraste na zahvaćenim područjima kože), angioedem (oticanje kože i sluznica).

Nuspojave nepoznate učestalosti:

Poremećaji krvi: čista aplazija crvenih krvnih stanica (težak oblik anemije u kojoj je smanjeno ili zaustavljeno stvaranje crvenih krvnih stanica) koja može dovesti do simptoma kao što su osjećaj jakog umora i nedostatka energije.

Poremećaji imunološkog sustava: Vogt Koyanagi Harada bolest – rijetka bolest karakterizirana gubitkom vida, sluha i pigmentacije kože; odbacivanje jetrenog i bubrežnog presatka

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava: manija (epizode pretjerano dobrog raspoloženja) i bipolarni poremećaji (epizode pretjerano dobrog raspoloženja izmjenjuju se s tugom i beznađem); razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, moždani udar.

Poremećaji oka: rijetki oblik odvajanja mrežnice s prisutnom tekućinom u mrežnici.

Poremećaji srca i krvnih žila: periferna ishemija (nedovoljna opskrba udova krvlju).

Poremećaji probavnog sustava: ishemični kolitis (nedostatna opskrba crijeva krvlju), promjene boje jezika

Poremećaji mišića i kostiju: ozbiljna oštećenja mišića i bol.

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojava se može razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom Pegasys.

Kada se Pegasys primjenjuje sam u liječenju bolesnika oboljelih od hepatitisa B ili C, mogućnost pojave nekih nuspojava je manja.

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Pegasys**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje štrcaljke ili igle oštećeno, ako je otopina zamućena ili u njoj plutaju čestice te ako nije bezbojna do svijetložuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Pegasys sadrži**

- Djelatna tvar je peginterferon alfa-2a. Jedna napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine sadrži 90, 135 ili 180 mikrograma peginterferona alfa-2a.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, polisorbit 80, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i voda za injekcije.

### **Kako Pegasys izgleda i sadržaj pakiranja**

Pegasys je dostupan u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki (0,5 ml) sa zasebnom iglom za injekciju.

#### Pegasys 90 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju 90 mikrograma (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg i 10 µg. Lijek je dostupan u pakiranju s 1 napunjenom štrcaljkom.

#### Pegasys 135 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju 135 mikrograma (µg), 90 µg i 45 µg. Lijek je dostupan u pakiranju s 1, 4 ili višestrukom pakiranju s 12 ( 2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### Pegasys 180 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Na štrcaljki se nalaze oznake koje odgovaraju 180 mikrograma (µg), 135 µg i 90 µg. Lijek je dostupan u pakiranju s 1, 4 ili višestrukom pakiranju s 12 ( 2 pakiranja s po 6) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austrija

**Proizvođač**

Loba biotech GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austrija

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Austrija

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## Kako ubrizgati Pegasys

U nastavku ove upute nalazi se objašnjenje kako koristiti Pegasys napunjene štrcaljke da biste ubrizgali lijek sebi ili svome djetetu. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili njegov pomoćnik će Vam objasniti kako se daje injekcija.

### Priprema

Prije rukovanja sadržajem pakiranja, pažljivo operite ruke.

Prije početka pripremite potreban pribor:

#### **U pakiranju se nalaze:**

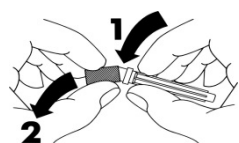
- Pegasys napunjena štrcaljka
- injekcijska igla

#### **U pakiranju se ne nalazi:**

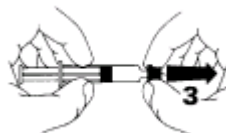
- vata za čišćenje
- mali zavoj ili sterilna gaza
- samoljepivi flaster
- spremnik za otpad

### Priprema štrcaljke i igle za ubrizgavanje

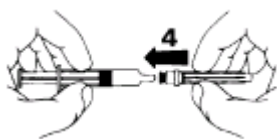
- Uklonite zaštitnu kapicu sa stražnje strane igle (1-2).



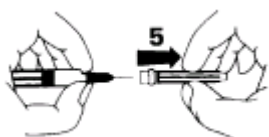
- Uklonite gumenu kapicu sa štrcaljke (3). Ne dodirujte vrh štrcaljke.



- Čvrsto pričvrstite iglu na vrh štrcaljke (4).



- Uklonite zaštitni poklopac s igle štrcaljke (5).



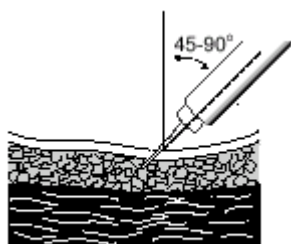
- Kako biste iz štrcaljke uklonili mjehuriće zraka, primite štrcaljku s iglom okrenutom prema gore. Lagano kuckajte po štrcaljki kako bi se mjehurići pomaknuli na vrh. Polako potiskujte klip do odgovarajuće oznake doze, na kojoj rub klipa treba dodirivati štrcaljku. Ponovo stavite zaštitni poklopac na iglu i odložite štrcaljku u vodoravan položaj dok ne bude spremna za uporabu.

- Pustite da otopina postigne sobnu temperaturu prije primjene ili zagrijte štrcaljku među dlanovima.
- Pregledajte otopinu prije primjene; ne upotrebljavajte je ukoliko je došlo do promjene boje ili su u otopini prisutne vidljive čestice.

Sada možete ubrizgati dozu.

### **Ubrizgavanje otopine**

- Odaberite mjesto u predjelu bedra ili trbuha (bilo koje osim pupka i struka) u koje ćete ubrizgati dozu. Svaki put odaberite drugo mjesto za injekciju.
- Vatrom za čišćenje očistite i dezinficirajte mjesto na koži u koje ćete ubrizgati injekciju.
- Pričekajte da se koža osuši.
- Uklonite zaštitni poklopac igle.
- Jednom rukom naberite kožu. Drugom rukom uhvatite štrcaljku kao što biste primili olovku.
- Pod kutom od 45° do 90° iglu do kraja ubodite u kožni nabor (6).



6

- Ubrizgajte otopinu lagano potiskujući klip od odgovarajuće oznake do kraja.
- Izvucite iglu iz kože.
- Ako je potrebno, to mjesto na nekoliko sekundi pritisnite malim zavojem ili sterilnom gazom.

Nemojte masirati mjesto injekcije. Ako primijetite krvarenje, pokrijte mjesto primjene samoljepivim flasterom.

### **Odlaganje materijala za ubrizgavanje**

Štrcaljka, igla i sav materijal za ubrizgavanje namijenjeni su jednokratnoj uporabi te se nakon uporabe moraju baciti. Štrcaljku i iglu odložite u zatvoreni spremnik na siguran način. Odgovarajući spremnik zatražite od liječnika, u bolnici ili od ljekarnika.