I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

180 mikrogramm peginterferon-alfa-2a* hatóanyagot tartalmaz 1 ml oldatban, injekciós üvegenként.

A hatáserősség a peginterferon-alfa-2a interferon-alfa-2a molekularészének mennyiségére utal, a pegiláció figyelembe vétele nélkül.

* A hatóanyag a peginterferon-alfa-2a, mely a rekombináns DNS technológiával *Escherichia coliban* előállított interferon-alfa-2a bisz-monometoxi-polietilén-glikol-lal létrejött kovalens protein konjugátuma.

A gyógyszer hatása nem hasonlítandó össze az azonos terápiás csoportba tartozó más, pegilált vagy nem pegilált protein hatásával. További információért lásd az 5.1 pontot.

Ismert hatású segédanyagok

10 mg benzil-alkoholt tartalmaz 1 ml oldatban, injekciós üvegenként.
0,05 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1 ml oldatban, injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Felnőttek

A Pegasys olyan hepatitis B vírus-burok antigén (HBeAg)-pozitív vagy HBeAg-negatív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek kompenzált májbetegségük és bizonyított a vírus replikációja, emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALAT, GPT) szintjük és hisztopatológiailag igazolt májgyulladásuk és/vagy fibrózisuk van (lásd 4.4 és 5.1 pont).

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők

A Pegasys olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik cirrhosist nem mutató, HBeAg-pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvednek, valamint bizonyított a vírus replikációja és tartósan emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz (ALAT, GPT) szintjük van. Gyermekeknél és serdülőknél a kezelés megkezdésének eldöntésére vonatkozóan lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokat.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

Felnőttek

A Pegasys más gyógyszerekkel kombinációban olyan krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére javallott, akiknek kompenzált májbetegségük van (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) elleni genotípus specifikus aktivitásra vonatkozóan lásd a 4.2 és 5.1 pontot.

5 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők

A Pegasys ribavirinnel kombinálva olyan 5 éves vagy annál idősebb, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik még nem részesültek kezelésben és szérum HCV-RNS pozitívak.

Ha a terápiás döntés az, hogy a kezelést már gyermekkorban elkezdik, fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés a növekedés elmaradását idézheti elő. Bizonytalan, hogy a növekedés gátlása visszafordítható-e. A kezelésről egyénenként kell dönteni (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak hepatitis B- és C-fertőzés kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

Tanulmányozza a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is. Hepatitis C-fertőzésben a monoterápia kizárólag akkor fontolható meg, ha más gyógyszerek ellenjavalltak.

Adagolás

Krónikus hepatitis B-fertőzés – felnőttek

A Pegasys szokásos dózisa és a kezelés időtartama HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegnek 180 mikrogramm hetente egyszer, 48 hétig. A kezelésre adott válasz prediktív értékére vonatkozóan lásd az 5.1 pontot.

Krónikus hepatitis C-fertőzés – felnőttek

Korábban nem kezelt felnőttek

A Pegasys szokásos dózisa 180 mikrogramm hetente egyszer önmagában, vagy orális ribavirin-készítménnyel kombinálva.

A Pegasys injekcióval kombinációban alkalmazandó ribavirin dózisokat az 1. táblázat mutatja.
A ribavirin-készítményt étkezés közben kell bevenni.

A kezelés időtartama – Pegasys és ribavirin kettős kombináció

A ribavirin készítménnyel végzett kombinációs terápia időtartama krónikus hepatitis C-fertőzésben a vírus genotípusától függ. Az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket, akiknél a 4. héten HCV RNS kimutatható, függetlenül a kezelés előtti vírusterheléstől, 48 hétig kell kezelni.
A 24 hetes kezelés megfontolandó azoknál a betegeknél akik:

- 1-es genotípussal fertőzöttek, vírusterhelésük kiindulási értéke kicsi (LVL) (≤800 000 NE/ml) vagy,
- 4-es genotípussal fertőzöttek,

valamint a kezelés 4. hetére HCV RNS negatívak lettek és a 24. hétig változatlanul HCV RNS negatívak maradtak. Nagyobb lehet a relapszus kockázata a 24 hetes kezelési időtartam esetén, mint a 48 hetes kezelésnél (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél a kezelés időtartamának meghatározásához a kombinációs terápia tolerabilitását és egyéb további prognosztikus faktorokat, mint a fibrózis foka, is figyelembe kell venni. Nagyon körültekintően kell eljárni a kezelés időtartamának lerövidítésekor az olyan 1-es genotípusú betegek esetén, akiknek nagy a kezdeti vírusterhelésük (HVL) (> 800 000 NE/ml) és akik a kezelés 4. hetére HCV RNS negatívak lettek és a 24. hétig változatlanul HCV-RNS negatívak maradtak, mivel a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy ez kifejezetten negatívan befolyásolhatja a tartós virológiai választ.

A 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket, akikben a 4. héten HCV-RNS kimutatható, a kezelés előtti vírusterheléstől függetlenül, 24 hétig kell kezelni. A csak 16 hetes kezelés megfontolható azoknál a betegeknél, akik 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzöttek, vírusterhelésük a kiinduláskor kicsi (LVL) (≤800 000 NE/ml), valamint a kezelés 4. hetére HCV-negatívvá válnak és 16. hétig HCV-negatívak maradnak. A visszaesés kockázata nagyobb, a válasz esélye kisebb lehet az összesen 16 hetes kezelési időtartam esetén, mint 24 hetes kezelésnél (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél a 24 hetes standard kezelési időtartamtól való eltérés mérlegelésekor figyelembe kell venni a kombinációs kezelés tolerabilitását, valamint egyéb klinikai és prognosztikus faktorokat, pl. a fibrózis fokát. Nagyobb körültekintéssel kell eljárni a kezelés időtartamának lerövidítésekor olyan 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetén, akiknek nagy a kezdeti vírusterhelésük (HVL) (>800 000 NE/ml), és a kezelés 4. hetére HCV-negatívvá válnak, mivel ez kifejezetten negatívan befolyásolhatja a tartós virológiai választ (sustained virological response, SVR) (lásd 1. táblázat).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegeknél, ezért esetükben 48 hetes kombinációs kezelés ajánlott 1000/1200 mg ribavirinnel.

1. táblázat: Kombinációs terápiaként ajánlott adagolás krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőttek számára

Genotípus	Pegasys dózis	Ribavirin dózis	Időtartam
1-es genotípus LVL RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hét vagy 48 hét
1-es genotípus HVL RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hét
4-es genotípus RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hét vagy 48 hét
1-es vagy 4-es genotípus RVR* nélkül	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hét
2-es vagy 3-as genotípus RVR** nélkül	180 mikrogramm	800 mg	24 hét

Genotípus	Pegasys dózis	Ribavirin dózis	Időtartam
2-es vagy 3-as genotípus LVL RVR**-rel	180 mikrogramm	800 mg[(a)]	16 hét[(a)] vagy 24 hét
2-es vagy 3-as genotípus HVL RVR**-rel	180 mikrogramm	800 mg	24 hét

*RVR = rapid vírus válasz (rapid viral response) (HCV-RNS nem mutatható ki) a 4. héten és HCV-RNS nem mutatható ki a 24. héten;
**RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten
LVL = ≤800 000 NE/ml; HVL = >800 000 NE/ml.
[(a)] Jelenleg nem tisztázott, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése esetén a ribavirin magasabb adagja (pl. 1000/1200 mg/nap a testtömeg alapján) magasabb tartós virológiai választ (SVR) eredményez-e, mint a 800 mg/nap dózis.

A 24 hetes kezelés helyett 16 hétre lerövidített kezdeti kezelés végső klinikai hatása nem ismert, a kezelésre nem reagáló, illetve visszaeső betegek ismételt kezelésének szükségességét meg kell fontolni.

A Pegasys-monoterápia ajánlott időtartama 48 hét.

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A Pegasys javasolt dózisa ribavirinnel kombinálva 180 mikrogramm hetente egyszer, subcutan adva. A <75 kg testtömegű betegnek naponta 1000 mg, ≥75 kg testtömegű betegeknek naponta 1200 mg ribavirin adandó, a genotípustól függetlenül.
Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten a vírus kimutatható, be kell fejezni a kezelést. A terápia javasolt teljes ideje 48 hét. Amennyiben a korábbi peginterferon- és ribavirin-kezelésre nem reagáló, 1-es genotípussal fertőzött betegek kezelése indokolt, a terápia javasolt teljes ideje 72 hét (lásd 5.1 pont).

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

A Pegasys javasolt dózisa 180 mikrogramm hetente egyszer, 48 hétig, subcutan adva, önmagában, vagy ribavirinnel kombinálva. 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, <75 kg testtömegű betegnek naponta 1000 mg, ≥75 kg testtömegű betegeknek naponta 1200 mg ribavirin adandó. Olyan betegeknek, akik nem 1-es genotípusú HCV-vel fertőzöttek, naponta 800 mg ribavirin adandó. A 48 hétnél rövidebb időtartamú kezelést még nem vizsgálták megfelelően.

Pegasys és vele kombinációban alkalmazott más gyógyszerekkel történő kezelés időtartama
Tanulmányozza a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is.

A terápiás válasz és a válasz elmaradásának prediktív értéke Pegasys és ribavirin kettős kombinációban – korábban nem kezelt betegek

Korai virológiai válasznak tekintendő, ha a terápia 12. hetére a HCV-RNS szintje legalább 2 log értékkel, vagy nem mérhető szintre csökkent. Ha ez bekövetkezett, tartós válasz volt várható (lásd 2. és 13. táblázat).

2. táblázat: A 12. hétre bekövetkező virológiai válasz prediktív értéke az ajánlott adagolási séma alkalmazása esetén, Pegasys kombinációs terápia során krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, felnőtteknél

Genotípus	Negatív			Pozitív		
	Nincs válasz a 12. hétre	Nincs tartós válasz	Prediktív érték	Válasz a 12. hétre	Tartós válasz	Prediktív érték
1-es genotípus (N = 569)	102	97	**95%** (97/102)	467	271	**58%** (271/467)
2-es és 3-as genotípus (N = 96)	3	3	**100%** (3/3)	93	81	**87%** (81/93)

A tartós válaszra vonatkozó negatív prediktív érték Pegasys-monoterápiával kezelt betegeknél 98% volt.
Hasonló negatív prediktív értéket figyeltek meg egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél Pegasys-monoterápiát (100%, 130/130), vagy ribavirinnel kombinált terápiát alkalmaztak (98%, 83/85). Kombinációs terápiában részesülő 1-es genotípusú HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél 45%-os (50/110) és 2/3-as genotípusúaknál 70%-os (59/84) pozitív prediktív értéket figyeltek meg.

A terápiás válasz és a válasz elmaradásának valószínűsítése Pegasys és ribavirin kettős kombinációban – korábban kezelt betegek

A kezelésre nem reagáló betegeknél a 48 vagy 72 hetes, ismételt kezelés során a 12. heti vírusszuppresszió (nem kimutathatószint, azaz HCV-RNS-szint <50 NE/ml) a tartós virológia válasz tekintetében prediktívnek bizonyult. A tartós virológiai válasz elmaradásának valószínűsége 96% (363/380) 48 hetes kezeléssel és 96% (324/339) 72 hetes kezeléssel abban az esetben, ha a 12. hétre nem alakult ki vírusszuppresszió. A tartós virológiai válasz valószínűsége 35% (20/57) 48 hetes kezeléssel és 57% (57/100) 72 hetes kezeléssel abban az esetben, ha a 12. hétre kialakult a vírusszuppresszió.

Dózismódosítás mellékhatások miatt felnőtteknél

Általában
Ha közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások (klinikai és/vagy laboratóriumi) miatt dózismódosításra van szükség, a kezdeti dózis heti 135 mikrogrammra történő csökkentése általában elegendő felnőtteknél. Egyes esetekben szükséges lehet 90 mikrogrammra vagy 45 mikrogrammra csökkenteni a dózist. A dózis újbóli emelése, akár az eredeti dózisra megfontolandó, ha a mellékhatások megszűntek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Haematológiai (lásd a 3. táblázatot is)
Felnőtteknél ajánlott a dózis csökkentése, ha az abszolút neutrophilszám (ANC) 500 - <750 sejt/mm^3. Azon betegek esetében, akiknél az abszolút neutrophilszám (ANC) <500 sejt/mm^3, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az abszolút neutrophilszám a >1000 sejt/mm^3 értéket el nem éri. A terápiát először 90 mikrogramm Pegasys-szal kell újrakezdeni és a neutrophil sejtszám alakulását figyelemmel kell kísérni.

A dózist akkor ajánlott 90 mikrogrammra csökkenteni, ha a vérlemezkeszám 25 000 - <50 000 sejt/mm^3. A kezelés megszakítása javasolt, ha a vérlemezkék száma <25 000 sejt/mm^3 szintre csökken.

Felnőtteknél a kezelés következtében fellépő anaemia kezelésére ajánlott eljárás a következő: a ribavirin dózist napi 600 mg-ra kell csökkenteni (200 mg reggel és 400 mg este), ha az alábbi pontok közül bármelyik fennáll: 1) a beteg hemoglobinkoncentrációja jelentős cardiovascularis betegség fennállása nélkül ≥8,5 g/dl és <10 g/dl értékek közé csökken, vagy 2) stabil cardiovascularis betegség fennállásakor a beteg hemoglobin koncentrációja ≥2 g/dl-rel csökken a kezelés bármely négy hete során. Az eredeti dózisra való visszatérés nem javasolt. A ribavirin-kezelést abba kell hagyni, ha bármelyik a következő pontok közül fennáll: 1) a beteg hemoglobinszintje szignifikáns cardiovascularis betegség nélkül <8,5 g/dl alá csökken; (2) stabil cardiovascularis betegség fennállása esetén a hemoglobin értéke <12 g/dl marad annak ellenére, hogy a beteg csökkentett dózist kapott 4 hétig. A kóros laboratóriumi paraméterek rendeződését követően a ribavirin-kezelést újra lehet kezdeni napi 600 mg-mal, ami tovább növelhető napi 800 mg-ra a kezelőorvos döntése alapján. Az eredeti dózisra való visszatérés nem javasolt.

3. táblázat: Dózismódosítás mellékhatások miatt felnőtteknél (részletek a fenti szövegben)

	Ribavirin dózis csökkentése 600 mg-ra	Ribavirin-kezelés abbahagyása	Pegasys dózis csökkentése 135/90/45 mikrogrammra	Pegasys-kezelés abbahagyása	A kombináció adásának abbahagyása
Abszolút neutrophilszám			500 - <750 sejt/mm^3	<500 sejt/mm^3	
Vérlemezkeszám			25 000 - <50 000 sejt/mm^3		<25 000 sejt/mm^3
Hemoglobinszint - szívbetegség nélkül	<10 g/dl, ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobinszint - stabil szívbetegség esetén	≥2 g/dl-rel csökken bármely 4 hét alatt	<12 g/dl a 4 hetes csökkentett dózis ellenére			

Ribavirin intolerancia esetén a kezelés Pegasys-monoterápiával folytatandó.

Májfunkció
Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél gyakori a kóros májfunkciós laborértékek fluktuációja. A Pegasys injekcióval kezelt betegeknél a GPT (ALAT, alanin aminotranszferáz) aktivitás kiindulási érték fölé történő emelkedését észlelték, köztük olyan esetekben is, ahol létrejött a virológiai válasz.
A krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban, izolált esetekben GPT (ALAT) szintjének növekedést észleltek (≥10× a normálérték felső határa vagy ≥2× a kiindulási értékhez képest azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási GPT (ALAT) ≥10× a normálérték felső határa), amely dózismódosítás nélkül rendeződött 451 kombinációs terápiát kapó beteg közül 8 esetben. Ha a GPT (ALAT) szintjének emelkedése progresszív vagy tartósan fennáll, a dózist először 135 mikrogrammra kell csökkenteni. Ha a GPT (ALAT) szintje folyamatosan növekedik a dóziscsökkentés ellenére, vagy azt emelkedett bilirubinszint kíséri, ill. a májműködés dekompenzációja bizonyítható, a terápiát abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél nem ritka a GPT (ALAT) szintjének hirtelen, átmeneti emelkedése, mely néhány esetben meghaladja a normálérték felső határának tízszeresét és immunválaszra utalhat. A kezelést általában nem szabad elkezdeni, ha a GPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának >10-szeresére emelkedik. A kezelés folytatását meg kell fontolni és a májfunkciót gyakrabban kell ellenőrizni a GPT (ALAT) szintjének hirtelen, átmeneti emelkedése alatt. Ilyenkor ha a Pegasys dózisát csökkentik, vagy a kezelést abbahagyják, a GPT- (ALAT) szint hirtelen, átmeneti emelkedésének megszűnése után kezelés újra indítható (lásd 4.4 pont).

Krónikus hepatitis B- és C-fertőzés – gyermekek és serdülők

A Pegasys újszülötteknél és 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél a benzil-alkohol segédanyag miatt ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Amennyiben a kezelést a beteg 18. életévének betöltése előtt kezdik el, a kezelés befejezéséig a gyermekgyógyászati adagolást kell folytatni.

A Pegasys adagolását gyermekeknél és serdülőknél a testfelszín (BSA) alapján kell meghatározni. A testfelszín (BSA) kiszámítására a Mosteller-képlet használata javasolt:

$$BSA\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Testmagasság\ (cm) x\ Testtömeg\ (kg)}{3600}\right)}$$

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés javasolt időtartama 48 hét.

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt a szérum GPT- (ALAT) szint tartós megemelkedésének dokumentálva kell lennie. A válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a GPT- (ALAT) szintjében a kiinduláskor nem észleltek emelkedést vagy minimális emelkedést észleltek (lásd 5.1 pont).

A Pegasys és ribavirin kombinációs kezelés időtartama krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a vírus genotípusától függ. 2-es és 3-as genotípusú vírus fertőzésben szenvedő betegeknél 24 hétig tartó kezelést, míg minden egyéb genotípusú vírus fertőzés esetén 48 hétig tartó kezelést kell alkalmazni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti 24 hetes kezelés ellenére még kimutatható szintű a HCV-RNS, a kezelést abba kell hagyni, mert nem valószínű, hogy a terápia folytatásával képesek lesznek elérni a tartós virológiai választ.

A Pegasys ajánlott dózisát 3 éves és betöltött 18 éves kor közötti, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, 0,54 m^2-nél nagyobb testfelszínű gyermekekre és serdülőkre, valamint 5 éves és betöltött 18 éves kor közötti, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 0,71 m^2-nél nagyobb testfelszínű gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: A Pegasys ajánlott adagolása krónikus hepatitis B-fertőzésben és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Testfelszín (BSA) tartomány (m^2)		**Heti dózis (mikrogramm)**
krónikus hepatitis C-fertőzés	**krónikus hepatitis B-fertőzés**	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Gyermekeknél és serdülőknél a toxicitástól függően legfeljebb három lépésben történő dózismódosítást lehet végrehajtani, a kezelés felfüggesztésének vagy abbahagyásának mérlegelése előtt (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A Pegasys ajánlott dózismódosítása krónikus hepatitis B-fertőzésben vagy krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Kezdő dózis (mikrogramm)	**Dóziscsökkentés 1. szint (mikrogramm)**	**Dóziscsökkentés 2. szint (mikrogramm)**	**Dóziscsökkentés 3. szint (mikrogramm)**
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

A 6. táblázat tartalmazza a Pegasys dózisának módosítására vonatkozó ajánlásokat toxicitás esetén krónikus hepatitis B-fertőzésben és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

6. táblázat: Javasolt dózismódosítás toxicitás esetén krónikus hepatitis B-fertőzésben vagy krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Toxicitás	Pegasys dózismódosítása
Neutropenia	500 - <750 sejt/mm^3: azonnali, 1. szintre történő dóziscsökkentés. 250 - <500 sejt/mm^3: a kezelést fel kell függeszteni, amíg vissza nem tér a ≥ 1000 sejt/mm^3 értékre, majd a dózis 2. szintre történő csökkentésével a kezelést folytatni lehet, monitorozás mellett. <250 sejt/mm^3 (vagy lázas neutropenia): a kezelés abbahagyása.
Thrombocytopenia	Vérlemezkeszám 25 000 - <50 000 sejt/mm^3: 2. szintre történő dóziscsökkentés. Vérlemezkeszám <25 000 sejt/mm^3: a kezelés abbahagyása.
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminász-szint (GPT, ALAT)	A normálérték felső határát ≥ 5-szörösen, de <10-szeresen meghaladó, tartós vagy növekvő emelkedés esetén a dózist 1. szintre csökkenteni és a GPT- (ALAT) szintet hetente monitorozni kell, hogy az enzimszint stabil értékéről vagy csökkenéséről megbizonyosodjunk. A normálérték felső határát ≥10-szeresen, tartósan meghaladó GPT-(ALAT) szint értékeknél a kezelést abba kell hagyni.

Dózismódosítás gyermekeknél és serdülőknél – Pegasys és ribavirin kettős terápia

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 5 és betöltött 18 év közötti korú gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin ajánlott dózisát a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a céldózis napi 15 mg/ttkg, két részre osztva. A 23 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek, illetve serdülők 200 mg-os ribavirin tablettával történő kezelésére vonatkozó adagolási ajánlást a 7. táblázat mutatja. A 200 mg-os tabletta eltörését a betegnek és a gondozójának is tilos megkísérelnie.

7. táblázat: Ribavirin adagolási útmutató krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 5 éves-betöltött 18 éves közötti korú gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg (kg)	Ribavirin napi dózis (kb. 15 mg/ttkg/nap)	Ribavirin tabletták száma
23 – 33	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
34 – 46	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
47 – 59	800 mg/nap	2×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
60 – 74	1000 mg/nap	2×200 mg tabletta reggel 3×200 mg tabletta este
≥75	1200 mg/nap	3×200 mg tabletta reggel 3×200 mg tabletta este

Fontos megjegyezni, hogy a ribavirin monoterápiaként soha nem alkalmazható. Ellenkező ajánlás hiányában, minden egyéb toxicitás kezelésére a felnőttekre vonatkozó javaslatokat kell követni.

Gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin-kezeléssel összefüggésbe hozható toxicitás, mint pl. a kezelés következtében fellépő anaemia, esetén csökkenteni kell a teljes dózist. A dóziscsökkentés mértékét a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Ajánlás a ribavirin dóziscsökkentésére krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Teljes dózis (kb. 15 mg/ttkg/nap)	Dózismódosítás egy lépésben (kb. 7,5 mg/ttkg/nap)	Ribavirin tabletták száma
400 mg/nap	200 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel.
600 mg/nap	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
800 mg/nap	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
1000 mg/nap	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
1200 mg/nap	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este

Különleges betegcsoportok

Idősek
Az ajánlott 180 mikrogramm heti Pegasys dózist nem szükséges megváltoztatni időseknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Nem szükséges a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél. Súlyos vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek a 135 mikrogrammos csökkentett dózis javasolt, hetente egyszer (lásd 5.2 pont). Tekintet nélkül a kezdő dózisra vagy a vesekárosodás fokára, a betegeket megfigyelés alatt kell tartani és a Pegasys dózist megfelelő mértékben csökkenteni kell, ha a terápia során mellékhatások jelentkeznek.

Májkárosodás
Kompenzált cirrózisos (pl. Child-Pugh A stádiumú) betegek esetében a Pegasys hatásosnak és biztonságosnak bizonyult. A Pegasys-t nem vizsgálták dekompenzált májcirrózisban (pl. Child-Pugh B/C stádiumok, vagy vérző oesophagealis varixok) (lásd 4.3 pont).

A Child-Pugh osztályozással a betegek A, B és C stádiumba, vagyis „enyhe”, „közepesen súlyos”, és „súlyos” stádiumokba sorolhatók, amik az 5 - 6, 7 - 9 és 10 - 15 pontoknak felelnek meg.

Módosított értékelés

Értékelés	Abnormalitás foka	Pontszám
Encephalopathia	Nincs 1 – 2 fokozat 3 – 4 fokozat*	1 2 3
Ascites	Nincs Enyhe Közepes	1 2 3
Szérum bilirubinszintje (mg/dl) SI egység = µmol/l	<2 2,0 - 3 >3 <34 34 - 51 >51	1 2 3 1 2 3
Szérum albuminszintje (g/dl)	>3,5 3,5 - 2,8 <2,8	1 2 3
INR	<1,7 1,7 - 2,3 >2,3	1 2 3

*pontozás Trey, Burns és Saunders (1966) szerint

Gyermekek és serdülők
Korlátozott tapasztalat van 3 éves és 5 éves kor közötti vagy a korábban sikertelenül kezelt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekek és serdülők Pegasys-kezelésével kapcsolatban. Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben vagy vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők kezelésével kapcsolatban nincs adat.

Az alkalmazás módja

A Pegasys-t subcutan kell beadni a has vagy a comb bőre alá. A vizsgálatokban a Pegasys-expozíció csökkent, ha a Pegasys-t a karba adták (lásd 5.2 pont).

Steril tűt és fecskendőt kell használni a Pegasys beadásakor.

A Pegasys úgy lett kifejlesztve, hogy azt a beteg vagy gondozója be tudja adni. Egy injekciós üveget egy személy használhat fel és az üveg egyszer használatos.

A gyógyszer beadását végző, nem egészségügyi szakemberek számára megfelelő oktatás javasolt. A dobozban elhelyezett, „Információk a felhasználó számára” c. tájékoztatóban leírtakat a betegnek körültekintően követnie kell.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, az alfa-interferonokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Autoimmun hepatitis.
- Súlyos májműködési zavar vagy dekompenzált májcirrózis.
- Súlyos szívbetegség az anamnézisben, beleértve az instabil vagy kontrollálatlan szívbetegséget az elmúlt hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Cirrhosisban szenvedő és ≥6 Child-Pugh pontszámmal rendelkező, HIV-HCV-fertőzött betegek, kivéve, ha az gyógyszerek, például atazanivir és indinavir okozta indirekt hyperbilirubinaemia következménye.
- Telbivudinnel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).
- Újszülöttek és három évesnél fiatalabb gyermekek, a benzil-alkohol segédanyag miatt (lásd 4.4 pont, benzil-alkohol).
- Gyermekeknél jelenleg fennálló vagy korábbi súlyos pszichiátriai betegség, különösen súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) zavarok: súlyos KIR hatások, különösen depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérlet fordult elő egyes betegeknél a Pegasys-terápia során és a kezelés befejezése után is, főleg a 6 hónapos követési periódus alatt. Egyéb KIR hatásokat, pl. agresszív viselkedést (mely néha mások ellen irányult, mint gyilkossági gondolat), bipoláris zavarokat, mániát, zavartságot és a mentális státus változását is megfigyelték alfa-interferon-kezelés során. Minden beteget szigorúan kell ellenőrizni, hogy nem jelentkezik-e náluk pszichiátriai zavarra utaló bármilyen jel vagy tünet. Pszichiátriai betegség tüneteinek fellépése esetén a gyógyszert rendelő orvosnak gondolnia kell arra, hogy a fellépő mellékhatások akár súlyosak is lehetnek, ezért szükség esetén azok megfelelő kezelését is fontolóra kell vennie. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy rosszabbodnak, vagy öngyilkossági gondolatok fedezhetők fel, ajánlatos a Pegasys-kezelést abbahagyni és a beteget megfigyelni, adott esetben akár pszichátriai kezelésben is részesíteni.

Súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknek a kórtörténetében súlyos pszichiátriai betegség szerepel: ha súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő betegeknek vagy olyan betegeknek, akiknek a kórtörténetében súlyos pszichiátriai betegség szerepel, Pegasys-kezelésben kell részesülniük, a kezelést csak akkor szabad elkezdeni, ha a pszichiátriai betegség megfelelő, egyedileg történő diagnosztizálása és kezelése biztosított.
A Pegasys alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél jelenleg súlyos pszichiátriai betegség áll fenn, vagy ilyen korábban előfordult (lásd 4.3 pont).

Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek: Azoknál a HCV-fertőzött betegeknél, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabisz stb.) betegség áll fenn, alfa-interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbatiójának a kockázata. Ha az alfa-interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknél, a pszichiátriai kísérőbetegségek meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonó, interdiszciplináris megközelítés, a beteg vizsgálata, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):

A legfeljebb 48 hétig tartó, ribavirinnel kombinációban vagy anélkül alkalmazott, Pegasys-kezelés alatt a 3-17 éves gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg csökkenése és a növekedés elmaradása gyakori volt (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A kezelés várható előnyét egyedi megfontolás alapján, körültekintően mérlegelni kell azokkal a biztonságossági eseményekkel szemben, amelyeket a klinikai vizsgálatokban gyermeknél és serdülőknél észleltek (lásd 4.8 és 5.1 pont). Fontos figyelembe venni, hogy a ribavirinnel kombinációban vagy anélkül alkalmazott Pegasys-kezelés a terápia során gátolja a növekedést, a növekedés gátlásának visszafordíthatósága bizonytalan.

A növekedés gátlásának kockázatát mérlegelni kell a gyermek betegségének jellegzetességeivel, mint például a betegség bizonyított progressziójával (igazolt fibrosis), a betegség progresszióját esetleg negatívan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. egyidejű HIV-fertőzés), továbbá a válaszreakció prognosztikai tényezőivel szemben (a hepatistis B-fertőzésre főleg a HBV genotípus és a GPT-(ALAT) szint, a hepatitis C-fertőzésre főleg a HCV genotípus és a HCV-RNS-szint) (lásd 5.1 pont).

Amennyiben lehetséges, a gyermeket a pubertáskori gyors növekedés után kell kezelni, hogy a növekedés elmaradásának kockázata csökkenjen. Nincs a szexuális érésre gyakorolt hosszú távú hatásokra vonatkozó adat.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Laboratóriumi vizsgálatok a kezelés megkezdése előtt és alatt

A Pegasys-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében ajánlott a szokásos haematológiai és biokémiai laborvizsgálatok elvégzése.

A következő értékek esetén indítható kezelés:
- vérlemezkeszám ≥90 000 sejt/mm^3
- abszolút neutrophilszám (ANC) ≥1500 sejt/mm^3
- megfelelő pajzsmirigyfunkció (TSH és T4)

A vérképvizsgálatot a 2. és 4. hét után újra meg kell ismételni, míg a biokémiai tesztek kontrollja a 4. héten esedékes. A laboratóriumi paramétereket rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán (beleértve a vércukorszint ellenőrzést).

A klinikai vizsgálatokban Pegasys-kezelés során csökkent az összfehérvérsejt (WBC) és az abszolút neutrophilszám (ANC). A csökkenés rendszerint a kezelés első 2 hetében kezdődik (lásd 4.8 pont). További csökkenés 8 hetes kezelést követően ritkán fordult elő. Az abszolút neutrophilszám csökkenése a dózis csökkentésével, vagy a kezelés megszakításával reverzibilis volt (lásd 4.2 pont), a betegek többségénél 8 hét alatt elérte a normál értéket, és kb. 16 hét alatt az összes betegnél visszaállt a vizsgálat kezdetén mért szintre.

A Pegasys-kezelés hatására csökkent a vérlemezkék száma, ami a kezelés utáni követési periódus alatt érte el újra a kezelés előtti szintet (lásd 4.8 pont). Néhány esetben dózismódosításra lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Anaemia (hemoglobin <10 g/dl) a krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek legfeljebb 15%-ánál volt megfigyelhető a Pegasys és ribavirin kombináció klinikai vizsgálata során. Az előfordulás gyakorisága a kezelés időtartamától és a ribavirin dózisától függ (lásd 4.8 pont). Nők esetében nagyobb az anaemia kialakulásának kockázata.

A Pegasys injekciót óvatosan kell adagolni, ha egyéb, potenciálisan mieloszuppresszív hatású gyógyszert is kap a beteg.

Ribavirin és peginterferon azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és a 7. hét között pancytopeniat és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás 4-6 héten belül reverzibilis volt a HCV antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után, és nem jelentkezett egyik terápia önmagában történő újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

Pegasys és ribavirin kombinációs terápia alkalmazását nem vizsgálták olyan, korábbi kezelésre nem reagáló, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akik az előző kezelésüket hematológiai mellékhatás miatt szakították meg. Az orvosnak ezeknél a betegeknél a kezeléssel kapcsolatos döntés meghozásakor az ismételt kezelés előnyeit és kockázatait gondosan mérlegelnie kell.

Endokrin rendszer

Kóros pajzsmirigyműködést, vagy a már meglévő pajzsmirigybetegségek rosszabbodását figyelték meg alfa-interferonok, így Pegasys-kezelés során is. A Pegasys-terápia megkezdése előtt a TSH- és T4-szintet ellenőrizni kell. A Pegasys-kezelés elkezdhető vagy folytatható, ha gyógyszeres kezeléssel a TSH-szint a normál tartományban tartható. A kezelés során a TSH-szintet meg kell határozni, ha a betegnél kóros pajzsmirigyműködésre jellemző klinikai tünetek lépnek fel (lásd 4.8 pont). A Pegasys alkalmazása során megfigyeltek hypoglykaemiát, hyperglykaemiát és diabetes mellitust (lásd 4.8

pont). Az ilyen tüneteket mutató betegek közül azok, akiknek állapota nem kontrollálható gyógyszeres kezeléssel, nem részesülhetnek sem Pegasys-monoterápiában, sem Pegasys-ribavirin kombinációs kezelésben. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során alakulnak ki ezek a tünetek, és gyógyszeresen nem kontrollálhatók, a Pegasys- vagy Pegasys-ribavirin kombinációs kezelést fel kell függeszteni.

Szív- és érrendszer

Hypertensio, supraventricularis arrhythmia, pangásos szívelégtelenség, mellkasi fájdalom és miokardiális infarktus is előfordulhat alfa-interferon-kezelés, így Pegasys-kezelés során is. Ismert szívműködési zavar esetén javasolt EKG-t készíteni a Pegasys-kezelés megkezdése előtt. Ha a cardiovascularis státusban bármilyen romlás következik be, a kezelést fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni. Ha cardiovascularis betegségben szenvedőknél anaemia lép fel, akkor a ribavirin dózisát csökkenteni kell, vagy abba kell hagyni a ribavirin-kezelést (lásd 4.2 pont).

Májfunkció

Azon betegek esetében, akiknél a májműködés dekompenzációjának tünetei jelennek meg a kezelés során, a Pegasys adását abba kell hagyni. A Pegasys-kezelés során előfordult, hogy a GPT- (ALAT) szint a kiindulási érték fölé emelkedett, olyan betegeknél is, akiknél virológiai válasz jött létre. Ha a GPT- (ALAT) szint növekedés progresszív és klinikailag szignifikáns mértékű marad a dóziscsökkentés ellenére, vagy a direkt bilirubinszint növekedésével jár együtt, a terápiát abba kell hagyni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Eltérően a krónikus hepatitis C-fertőzéstől, krónikus hepatitis B-fertőzésben nem ritka a betegség súlyosbodása a terápia alatt, mely átmeneti és potenciálisan szignifikáns szérum GPT- (ALAT) szint emelkedéssel jellemezhető. A Pegasys HBV-fertőzés kezelésében végzett klinikai vizsgálataiban a kifejezett transzaminázszint emelkedést a májfunkció más jellemzőinek enyhe változása kísérte, a máj dekompenzáció jelei nélkül. Az esetek körülbelül felében, ahol a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó emelkedés előfordult, a Pegasys dózisát csökkentették, vagy felfüggesztették az adagolást amíg az emelkedés meg nem szűnt, a többi esetben a kezelést változatlanul folytatták. A májfunkció gyakoribb ellenőrzése minden esetben indokolt volt.

Túlérzékenység

Súlyos, akut túlérzékenységi reakciókat (pl. urticariát, angiooedemat, bronchusgörcsöt, anaphylaxiát) ritkán tapasztaltak alfa-interferon-terápia során. Ha ez előfordul, a kezelést abba kell hagyni és azonnal megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni. Átmenetileg jelentkező kiütések esetén nem szükséges a kezelést megszakítani.

Autoimmun betegség

Alfa-interferon-kezelés során auto-antitestek és autoimmun betegségek alakulhatnak ki. Autoimmun kórképekre hajlamos betegeknél nagyobb a betegség kialakulásának kockázata. Az autoimmun betegségekre jellemző jeleket vagy tüneteket mutató betegeket gondosan ki kell vizsgálni és az interferon-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait újra mérlegelni kell (lásd *Endokrin rendszer* 4.4 és 4.8 pont).

Vogt–Koyanagi–Harada- (VKH) szindróma eseteket jelentettek interferonnal kezelt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél. Ez a szindróma egy granulomatosus gyulladásos betegség, amely a szemeket, a hallórendszert, az agyhártyákat és a bőrt érinti. Ha a VKH-szindróma gyanúja fennáll, az antivirális kezelést meg kell szakítani, és a kortikoszteroid-kezelést kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

Láz/fertőzések

Bár a láz társulhat az interferon-terápia során gyakran jelentkező influenzaszerű tünetekkel, a tartósan fennálló láz egyéb lehetséges okait, különösen a komoly fertőzéseket (bakteriális, vírusos, gombás) ki

kell zárni, főleg a neutropeniás betegek esetében. Alfa-interferonnal történő kezelés, így Pegasys-terápia során is jelentettek súlyos (bakteriális, vírusos, gombás) fertőzéseket és sepsist. Azonnal megfelelő antiinfekciós kezelést kell alkalmazni, és a terápia felfüggesztését meg kell fontolni.

Szemészeti elváltozások

A Pegasys-kezelés során ritkán jelentették retinopathiák előfordulását, pl. retina bevérzés, gyapottépéses góc, papillooedema, opticus neuropathia és retinalis artéria vagy véna elzáródása, melyek látásvesztést okozhatnak. Minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt. Látásromlásról vagy látásvesztésről panaszkodó betegeket azonnal teljeskörű szemészeti kivizsgálásra kell küldeni. Azokon a felnőtteknél, illetve gyermekeknél vagy serdülőknél, akiknek már előzőleg is voltak szemészeti panaszai, (pl. diabeteses vagy hypertoniás retinopathia) rendszeres szemészeti vizsgálatokat kell végezni a Pegasys-terápia során. A Pegasys-kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés alatt a szemészeti rendellenességek romlanak, vagy újak jelentkeznek.

Tüdőelváltozások

A Pegasys-terápia során jelentettek a tüdőt érintő elváltozásokat, pl. nehézlégzés, pulmonaris infiltratio, pneumonia és pneumonitis. Tartós vagy megmagyarázhatatlan pulmonalis infiltratio vagy a tüdő funkciójának romlása esetén a kezelést abba kell hagyni.

Bőrelváltozások

Az alfa-interferonok alkalmazása együtt járhat a psoriasis és a sarcoidosis fellángolásával vagy kialakulásával. A Pegasys-kezelést psoriasisos betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és ha a beteg állapota rosszabbodik, vagy ha psoriasis újonnan jelentkezik, akkor a kezelés abbahagyása megfontolandó.

Transzplantáció

A Pegasys- és ribavirin-kezelés hatásossága és biztonságossága máj- és egyéb szervtranszplantált betegeknél nem bizonyított. Önmagában, illetve ribavirinnel kombinációban adott Pegasys-kezelés alatt máj- és vesegraft-kilökődést jelentettek.

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzés

Kérjük, vegye figyelembe a HCV terápiával együtt alkalmazott antiretrovirális készítmények alkalmazási előírását is, ezen készítmények toxicitásának megismerése és annak kezelése céljából. Ezek a toxikus hatások át is fedhetik a ribavirinnel együtt vagy monoterápiában alkalmazott Pegasys toxikus hatását. Az NR15961 vizsgálatban a betegek egyidejűleg kaptak stavudint és interferon-kezelést ribavirinnel, vagy ribavirin nélkül, ezeknél a betegeknél a pancreatitis és/vagy tejsavas acidózis előfordulása 3% (12/398) volt.

A HIV-vel is fertőzött betegeknél, akik „nagyon aktív anti-retrovirális terápiát” (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) kapnak, nagyobb a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. A HAART-tal együtt a Pegasys és ribavirin kombinációt elővigyázatossággal kell adni (lásd ribavirin alkalmazási előírás).

Egyidejű fertőzésben szenvedő, előrehaladott stádiumú cirrózisos betegeknél, akik HAART-ot kapnak, nagyobb a májműködés dekompenzációjának kockázata és haláleset is előfordulhat, ha a ribavirint interferonnal, így Pegasys-kezeléssel kombinálva adják. Egyidejű fertőzésben szenvedő, cirrózisos betegeknél a máj dekompenzáció az alapvető paraméterek következő változásaival járhat együtt: emelkedett szérum-bilirubinszint, csökkent hemoglobinszint, emelkedett alkalikus-foszfatázszint, csökkent vérlemezkeszám, és didanozin- (ddI) kezelés.

Ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Az egyidejű fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés alatt szigorúan monitorozni kell a dekompenzált májműködésre utaló jeleket és tüneteket (beleértve az ascitest, encephalopathiát, varix vérzést, a máj károsodott szintetizáló működését; pl.: Child-Pugh pontszám 7 vagy annál nagyobb). A Child-Pugh pontszámot a kezeléssel kapcsolatos körülmények (pl.: indirekt hyperbilirubinaemia, csökkent albuminszint) is befolyásolhatják, és az nem feltétlenül a májműködés dekompenzációjának tulajdonítható. A Pegasys-kezelést azonnal abba kell hagyni dekompenzált májműködésű betegek esetében.

Olyan egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akik CD4 sejtszáma 200 sejt/µl alatt van, korlátozott mértékben állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok. Az alacsony CD4 sejtszámmal rendelkező betegeket ezért nagyon körültekintően kell kezelni.

Dentalis és periodontalis betegségek

Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél dentalis és periodontalis betegségek fordultak elő, melyek a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezen kívül tartós Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél a szájszárazságnak károsító hatása lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Ezért a betegeknek naponta kétszer alaposan fogat kell mosniuk és rendszeresen fogászati vizsgálaton kell résztvenniük. Emellett néhány betegnél hányás is jelentkezhet. Amennyiben ez a tünet jelentkezik, a betegeknek alapos szájöblítést kell tanácsolni.

Peginterferon alkalmazása hosszú távú, fenntartó monoterápiaként (nem engedélyezett alkalmazás)

Egy randomizált, kontrollos amerikai vizsgálatban (HALT-C) a kezelésre nem reagáló, különböző mértékű fibrózisban szenvedő HCV-fertőzésben szenvedő betegek 3,5 éven át tartó 90 mikrogramm/hét dózisú Pegasys-monoterápiáját vizsgálták, és nem észlelték a fibrózis progresszió arányának vagy az ehhez kapcsolódó klinikai eseményeknek a szignifikáns csökkenését.

Segédanyagok

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciókat okozhat. Újszülöttek esetében a benzil-alkohol intravénás alkalmazása összefüggésbe hozható súlyos nemkívánatos eseményekkel és halállal (zihálás szindróma). Koraszülötteknek és újszülötteknek tilos adni. Csecsemőknél és 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél toxikus mellékhatásokat és anaphylactoid reakciókat okozhat.

Nagy mennyiségben csak körültekintéssel alkalmazható és csak akkor, ha elengedhetetlenül szükséges, különösen máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél, az akkumuláció és a toxicitás kockázata miatt (metabolikus acidózis).

A készítmény poliszorbát 80-at tartalmaz. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A Pegasys 180 mikrogramm adása hetente egyszer, négy hétig, egészséges férfi önkénteseknél nem változtatta meg a mefenitoin, a dapszon, a debrizokin és a tolbutamid farmakokinetikai profilját, ami arra utal, hogy a Pegasys nem hat a citokróm P450 3A4, 2C9, 2C19 és 2D6 izoenzimek *in vivo* metabolikus aktivitására.

Ugyanebben a vizsgálatban a teofillin (a citokróm P450 1A2 aktivitás markere) AUC-értékének 25%-os emelkedését figyelték meg, ami annak a jele, hogy a Pegasys a citokróm P450 1A2 inhibitora. A

Pegasys és teofillin kombinált kezelésben részesülő betegeknél a teofillin szérumkoncentrációt ellenőrizni kell és a teofillin dózisát szükség esetén módosítani kell. A teofillin és a Pegasys közötti kölcsönhatás valószínűleg négy hétnél hosszabb Pegasys-terápia után maximális.

HCV- vagy HBV-monoinfekcióban szenvedő betegek

Egy farmakokinetikai vizsgálatban 24 HCV-fertőzésben szenvedő betegnek metadon fenntartó kezelést adtak (medián dózis: 95 mg, 30 mg-tól 150 mg-ig terjedő tartományban) négy hétig, hetente egyszer adott Pegasys 180 mikrogramm sc. kezelés mellé. Az átlagos metadon-szint ezeknél a betegeknél a kiindulási értékhez képest 10-15%-kal magasabb volt. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége ismeretlen, mindazonáltal a betegeket a metadon toxicitás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében ellenőrizni kell. Különösen azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú metadon-kezelést kapnak, mérlegelni kell QTc-intervallum megnyúlásának kockázatát.

A ribavirin inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metiltioinozin-monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. Peginterferon-alfa-2a és ribavirin azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a ribavirin és azatioprin együttadásának előnye nagyobb a lehetséges kockázatnál, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és ekkor az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Pivotális, III. fázisú vizsgálatok farmakokinetikai alvizsgálatainak eredményei azt mutatták, hogy nincs farmakokinetikai kölcsönhatás HBV-vel fertőzött betegek esetében a lamivudin és Pegasys, illetve HCV-vel fertőzött betegek esetében a Pegasys és a ribavirin között.

Egy klinikai vizsgálatban a HBV kezelésére naponta 600 mg telbivudin és hetente egyszer 180 mikrogramm *sub cutan* adott pegilált interferon alfa-2a kombinációjának vizsgálata azt mutatja, hogy a kombináció perifériás neuropathia kialakulásának fokozott kockázatával társul. Ezeknek az eseményeknek a mechanizmusa nem ismert; így a telbivudin és más interferonok (pegilált vagy standard) együttadása szintén fokozott kockázattal járhat. A telbivudin és az interferon-alfa (pegilált vagy standard) kominációjának előnyét jelenleg még nem állapították meg. Emiatt a Pegasys és telbivudin kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek

Nem figyeltek meg egyértelmű gyógyszerkölcsönhatást 47 egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegnél, akiknél egy 12 hetes farmakokinetikai alvizsgálatot végeztek a ribavirin egyes nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (lamivudin, zidovudin, vagy sztavudin) intracelluláris foszforilációjára gyakorolt hatásának elemzésére. Azonban a nagy variabilitás miatt a konfidenciaintervallumok meglehetősen szélesek voltak. Úgy látszik, hogy a nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (NRTI-k) egyidejű adagolása a ribavirin plazmaszintjét nem befolyásolja.

Nem ajánlott a ribavirint és didanozint együtt adni. A didanozin vagy az aktív metabolit (dideoxiadenozin-5’-trifoszfát) vérszintje nő *in vitro*, ha a didanozint együtt adják ribavirinnel. Halálos kimenetelű májelégtelenség és perifériás neuropátia, pancreatitis és szimptómás hyperlactaemia/tejsavas acidózis fordult elő ribavirinnel történő együttadás esetén.

Ribavirin által kiváltott anaemia súlyosbodását jelentették, amikor HIV-elleni kezelés részeként zidovudint alkalmaztak, bár a pontos mechanizmus még nem ismert. Ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.4 pont). A már folyamatban lévő kombinációs antiretrovirális-kezelés esetén a zidovudin helyettesítését meg kell fontolni. Ez különösen fontos olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében zidovudin által kiváltott anaemia szerepel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásról nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a peginterferon-alfa-2a tekintetében. Az állatokon interferon-alfa-2a-val végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Pegasys terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó kockázat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a peginterferon-alfa-2a illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőnél fellépő nem kívánatos események kockázata miatt a kezelés megkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

A peginterferon-alfa-2a női termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan nincsenek adatok. Nőstény majmoknál a peginterferon-alfa-2a adása mellett a menstruációs ciklus meghosszabbodását figyelték meg (lásd 5.3 pont).

Alkalmazás ribavirinnel
A ribavirinnek szignifikáns teratogén és/vagy embriocid hatása van minden állatfajon. A ribavirin terápia ellenjavallt terhes nőknél. Rendkívüli gondossággal kell eljárni a terhesség elkerülése érdekében a Pegasys-szal kezelt nők, vagy Pegasys-szal kezelt férfiak partnerei esetében, ha a Pegasys-t ribavirinnel kombinálva adják. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 4 hónapig a kezelés befejezése után. A férfiaknak vagy nő partnereiknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés befejezése után. Kérjük, vegye figyelembe a ribavirin alkalmazási előírását is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pegasys kis- vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akiknél szédülés, zavartság, aluszékonyság vagy fáradtság jelentkezik, azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek járművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatokban, 48 hetes kezelés és 24 hetes követési időszak alapján a Pegasys biztonságossági profilja krónikus hepatitis B-fertőzésben hasonló volt, mint krónikus hepatitis C-fertőzésben. A láz kivételével, a jelentett mellékhatások többségének gyakorisága jelentősen kisebb volt a Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél, mint a Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 9. táblázat). A vizsgálatok során mellékhatásokat tapasztaltak a Pegasys-szal kezelt betegek 88%-ánál és a lamivudinnal kezelt komparátorcsoport 53%-ánál, míg súlyos mellékhatásokat tapasztaltak a Pegasys-szal kezelt betegek 6%-ánál és a lamivudinnal kezelt betegek 4%-ánál. Mellékhatások vagy laboratóriumi eltérések miatt a betegek 5%-ánál hagyták abba a Pegasys-kezelést és kevesebb mint 1%-ánál a lamivudin-kezelését. A kezelést abbahagyó cirrózisos betegek százalékos aránya minden kezelési csoportban hasonló volt, mint az összpopulációban.

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

A Pegasys alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások gyakorisága és súlyossága hasonló az interferon-alfa-2a alkalmazásánál tapasztalt mellékhatásokkal (lásd 9. táblázat). A Pegasys 180 mikrogram alkalmazása esetén jelentett leggyakoribb mellékhatások általában enyhe és közepes súlyosságúak voltak, és a dózis módosítása vagy a kezelés abbahagyása nélkül rendezhetők voltak.

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, korábbi kezelésre nem reagáló betegek

Összességében, a Pegasys és ribavirin kombináció biztonságossági profilja a korábbi kezelésre nem reagáló betegek esetében hasonló volt a korábban nem kezelt betegekéhez. Egy pegilált interferon-alfa-2b/ribavirin-kezelésre nem reagáló betegeknél végzett klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek 48 vagy 72 hetes kezelést kaptak, a nemkívánatos hatások vagy laboratóriumi eltérések miatti Pegasys- és ribavirin-kezelés megszakításának gyakorisága a 48 hetes karok esetében 6% és 7%, a 72 hetes karok esetében 12% és 13% volt. Ehhez hasonlóan a cirrózisos vagy kialakulóban lévő cirrózisos betegek esetében a Pegasys- és ribavirin-kezelés megszakításának gyakorisága a 72 hetes karokon nagyobb volt (13% és 15%), mint a 48 hetes karokon (6% és 6%). Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik az előző pegilált interferon-alfa-2b/ribavirin-terápiát hematológiai toxicitás miatt szakították meg.

Egy másik klinikai vizsgálatban a kezelésre nem reagáló, előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban (Ishak-féle pontszám 3-tól 6-ig) szenvedő és alacsony, 50 000 sejt/mm^3 kiindulási vérlemezke számú beteget 48 hétig kezelték. A vizsgálat első 20 hetében észlelt hematológiai laboratóriumi eltérések között szerepelt anaemia (a betegek 26%-ánál tapasztaltak <10 g/dl-es hemoglobinszintet), neutropenia (30%-nál tapasztaltak <750 sejt/mm^3 ANC-t) és thrombocytopenia (13%-nál tapasztaltak <50 000 sejt/mm^3 vérlemezkeszámot) (lásd 4.4 pont).

Egyidejű krónikus hepatitis C- és HIV-fertőzés

Az egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél a csak Pegasys-szal vagy a Pegasys és ribavirin kombinációjával kezelt betegeknél észlelt mellékhatásprofil hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél észlelthez. Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát kapó HIV-HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél más nemkívánatos hatásokat is jelentettek a betegek ≥1% - ≤2%-ánál: hyperlactacidaemia/lactacidosis, influenza, pneumonia, érzelmi labilitás, apátia, tinnitus, pharyngolaryngeális fájdalom, cheilitis, szerzett lipodystrophia és chromaturia. Pegasys-kezelés hatására az abszolút CD4+ sejtszám az első 4 héten belül csökkent anélkül, hogy a CD4+ sejt százalékos aránya csökkent volna. A CD4+ sejtszám csökkenése reverzibilis volt a dózis csökkentésekor, vagy a terápia abbahagyásakor. A Pegasys alkalmazásának nem volt észlelhető negatív hatása a HIV virémia csökkenésére a terápia, vagy az utánkövetés során. Csak kevés adat áll rendelkezésre olyan egyidejű fertőzésben szenvedő betegeknél, akik CD4+ sejtszáma <200/µl.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 9. táblázat összefoglalja azokat a nemkívánatos mellékhatásokat, melyeket Pegasys-monoterápia során HBV-vel és HCV-vel fertőzött felnőtt betegek esetén vagy HCV-vel fertőzött betegek ribavirinnel végzett kombinációs terápiája során jelentettek. A klinikai vizsgálatokban jelentett nemkívánatos hatások csoportosítása a következő gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000). A forgalomba hozatalt követően, spontán jelentett nemkívánatos hatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos mellékhatások Pegasys-monoterápiában részesülő, krónikus hepatitis B-fertőzésben, illetve krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél vagy ribavirin kombinációs terápiában részesülő krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		bronchitis, felső légúti fertőzés, oralis candidiasis, herpes simplex-fertőzés, gomba-, vírus- és bakteriális fertőzések	pneumonia, bőrfertőzés	endocarditis, otitis externa		sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			májdaganat			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		thrombo-cytopenia, anaemia, lymph-adenopathia		pancytopenia	aplasztikus anaemia	vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			sarcoidosis, thyroiditis	anafilaxia, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis	idiopathiás vagy thrombotikus thrombo-cytopeniás purpura	máj- és vesegraft kilökődés, Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma
Endokrin betegségek és tünetek		hypothyreosis, hyperthyreosis	diabetes	diabeteses ketoacidosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia		dehidráció			
Pszichiátriai kórképek	depresszió*, szorongás, álmatlanság*	agresszió, hangulat-változások, emocionális zavarok, idegesség, libidó-csökkenés	öngyilkossági gondolatok, hallucinációk	öngyilkosság, pszichotikus zavarok		mánia, bipoláris zavarok, gyilkossági gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás, szédülés*, koncentráció-zavar	ájulás, migrén, memóriazavar, gyengeség, hypoaesthesia, hyperaesthesia, paraesthesia, tremor, ízlelési zavar, rémálmok, aluszékonyság	perifériás neuropathia	kóma, görcsrohamok, facialis bénulás,		cerebralis ischemia

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás, szemfájdalom, szemgyulladás, xerophthalmia	retinavérzés	opticus neuropathia, papilla-oedema, retina vascularis zavar, retinopathia, cornea-fekély	látásvesztés	savós retina leválás, látóideg-gyulladás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		vertigo, fülfájás	hallásvesztés			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia, perifériás oedema, palpitáció		myocardialis infarktus, pangásos szív-elégtelenség, cardiomyopathia, angina, arrhythmia, pitvar-fibrilláció, pericarditis, supra-ventricularis tachycardia		
Érbetegségek és tünetek		kipirulás	hipertenzió	agyvérzés, vasculitis		perifériás ischemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe, köhögés	terheléskor jelentkező dyspnoe, orrvérzés, nasopharyngitis, orrmelléküreg-nyálkahártya vérbőség, orrdugulás, rhinitis, torokfájás	nehézlégzés	interstitialis pneumonia, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is, tüdőembólia		pulmonalis arterias hypertonia§
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés*, émelygés*, hasi fájdalom*	hányás, dyspepsia, dysphagia, száj-fekélyesedés, fogínyvérzés, glossitis, stomatitis, flatulencia, szájszárazság	gastro-intestinalis vérzés	peptikus fekély, pancreatitis		ischaemiás colitis, nyelv pigmentáció
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			máj-működési zavar	májelégtelenség, cholangitis, zsírmáj		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia, dermatitis, pruritus, bőrszárazság	psoriasis, urticaria, ekcéma, kiütés, fokozott izzadás, bőrelváltozások, fény-érzékenység, éjszakai izzadás			Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, angiooedema, erythema multiforme	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomfájdalom, ízületi fájdalom	hátfájás, arthritis, izomgyengeség, csontfájdalom, nyakfájás, mozgásszervi eredetű fájdalom, izomgörcsök		myositis		rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				vese-elégtelenség		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		impotencia				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás*, fájdalom*, gyengeség, fáradtság, reakció az injekció beadásának a helyén*, érzékenység*	mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, fáradtság, letargia, hőhullámok, szomjúság				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testtömegcsök-kenés				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				gyógyszer túladagolás		

*A Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél ezek a mellékhatások gyakoriak voltak (**≥1/100 és <1/10**).

§ Interferon-tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés, lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Pulmonális artériás hipertónia

Az alfa-interferon-készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be, leginkább a PAH kockázati tényezőivel (például portális hipertónia, HIV-fertőzés, cirrózis) rendelkező betegeknél. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, jellemzően több hónappal az alfa-interferon-kezelés kezdetét követően.

Laboratóriumi értékek

A Pegasys-kezelés kóros laborértékekkel járt együtt: GPT (ALAT) szintjének emelkedése, bilirubinszint emelkedése, elektrolitzavar (hypokalaemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia), hyperglykaemia, hypoglykaemia és emelkedett trigliceridszint (lásd 4.4 pont). Mind a Pegasys-monoterápia, mind a ribavirin kombinációs terápia során a betegek legfeljebb 2%-ánál észleltek emelkedett GPT- (ALT) szintet, ami dózismódosításhoz vagy a kezelés abbahagyásához vezetett.

A Pegasys-kezelés csökkentette a vérkép bizonyos értékeit (leukopenia, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia és hemoglobin), amelyek általában dózismódosításra javultak, és visszatértek a kezelés előtti értékekre a terápia befejezését követő 4-8 héten belül (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepesen súlyos (abszolút neutrophilszám [ANC]: 0,749 - 0,5 × 10^9/l) neutropenia fordult elő a betegek 24%-ánál (216/887), súlyos (ANC: <0,5 × 10^9/l) pedig a betegek 5%-ánál (41/887) a 48 hétig tartó Pegasys (180 mikrogramm) és ribavirin (1000/1200 mg) kombinált kezelés esetén.

Anti-interferon antitestek
A Pegasys-szal kezelt betegek 1-5%-ánál volt kimutatható a neutralizáló anti-interferon antitest jelenléte. A többi interferonhoz hasonlóan, krónikus hepatitis B-fertőzésben nagyobb gyakorisággal jelentek meg neutralizáló antitestek, azonban egyik betegségben sem álltak összefüggésben a terápiás válasz elmaradásával.

Pajzsmirigyfunkció
A Pegasys-kezelés a pajzsmirigyfunkció laboratóriumi értékeinek klinikailag jelentős eltéréseihez vezetett, amely beavatkozást igényelt (lásd 4.4 pont). A gyakoriság (4,9%) a Pegasys-ribavirin (NV15801) kombinációval kezelt betegeknél hasonló volt a többi interferon esetén megfigyelt gyakorisággal.

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi értékei
Bár hematológiai toxicitás, vagyis neutropenia, thrombocytopenia és anaemia gyakrabban fordultak elő HIV-HCV betegeknél, az esetek többségében az állapot a dózis módosításával és a növekedési faktorok alkalmazásával rendezhető volt. A kezelést csak ritkán kellett abbahagyni. Az abszolút neutrophilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 13%-ánál figyelték meg Pegasys-monoterápia, ill. 11%-ánál figyelték meg a kombinációs terápia során. A vérlemezkeszám 50 000 sejt/mm^3 alá csökkenése, a betegek 10%-ánál fordult elő a Pegasys-monoterápiát, ill. 8%-ánál fordult elő a konbinációs terápiát kapó betegeknél. Anaemia (hemoglobin <10 g/dl) fordult elő a betegek 7%-ánál Pegasys-monoterápia ill. 14%-ánál a kombinációs terápia során.

<u>Gyermekek és serdülők</u>

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Egy klinikai vizsgálatban (YV25718) 111 (3 éves és 17 éves kor közötti) olyan gyermek és serdülő vett részt, akik 48 hetes Pegasys-kezelésben részesültek, a biztonságossági profil a krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtteknél és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megegyező volt.

Az YV25718 klinikai vizsgálatban a kezelés 48. hetén a betegek életkornak megfelelő, Z-score szerint meghatározott, a kiindulási értékekhez viszonyított testmagasság és testtömeg eltérések értékei -0,07 és -0,21 voltak (sorrendben n = 108 és n = 106) a Pegasys-kezelésben részesült betegeknél összehasonlítva a kezelésben nem részesült betegek -0,01 és -0,08 értékeivel (n = 47 mindkét érték esetén). A Pegasys-kezelés 48. hetében a testmagasság és testtömeg percentilis értékének több mint 15 percentillel történő csökkenését figyelték meg a normatív növekedési görbékhez viszonyítva; a betegek 6%-ánál a testmagasság, 13%-ánál pedig testtömeg esetén, míg a kezelésben nem részesülő csoportban ez az érték 2% volt testmagasság, és 9% volt testsúly tekintetében. Rövid távú (81%, legfeljebb 2 évig tartó), valamint hosszú távú (82%, legfeljebb 5 évig tartó) utánkövetéses vizsgálatokban a kezelést követően a betegek nagy részénél a növekedés helyreállását figyelték meg.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben 114 (5-17 év közötti) gyermek és serdülő részesült Pegasys-monoterápiában vagy Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben (lásd 5.1 pont), a betegek kb. egyharmadánál kellett a dózist módosítani, leggyakrabban neutropenia és anaemia miatt. Általánosságban a gyermekeknél és serdülőknél észlelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatban legfeljebb 48 hetes Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél észlelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: influenzaszerű megbetegedés (91%), fejfájás (64%), gasztrointesztinális rendellenesség (56%) és az injekció beadási helyén kialakuló reakció (45%). Az ebben a kezelési csoportban (n = 55) jelentett mellékhatások teljes listáját lásd a 10. táblázatban. A 48 hetes Pegasys és ribavirin

kombinációs kezelésben részesülő betegek közül hét betegnél kellett leállítani a kezelést biztonságossági okok miatt (depresszió, kóros pszichiátriai vizsgálati eredmény, átmeneti vakság, retinalis exudatum, hyperglykaemia, 1-es típusú diabetes mellitus és anaemia). A vizsgálat során észlelt legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos volt. Súlyos mellékhatás két betegnél fordult elő a Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelési csoportban (hyperglykaemia és cholecystectomia).

Gyermekeknél a növekedés elmaradását figyelték meg (lásd 4.4 pont). A Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermekeknél 48 hetes kezelést követően a testsúly és testmagasság növekedésének a kiindulási értékhez viszonyított elmaradását tapasztalták A normatív populációban megfigyelt „életkornak megfelelő testsúly” és „életkornak megfelelő testmagasság” percentilis értékek a kezelés alatt csökkentek. A legtöbb betegnél a kezelés befejezését követő 2 éves követés végére a kezelés utáni testtömeg és testmagasság percentilis értékek visszatértek a kiindulási normatív növekedési görbéhez (a kezelés megkezdésekor az átlagos súlypercentilis érték 64%, és 2 évvel a kezelés befejezését követően pedig 60% volt, a kezelés megkezdésekor az életkor szerinti átlagos testmagasság percentilis érték 54%, és 2 évvel a kezelés befejezését követően pedig 56% volt). A kezelés végén a betegek 43%-ánál észleltek 15%-os vagy nagyobb súlypercentilis érték csökkenést és 25%-ánál (53-ból 13) 15%-os vagy nagyobb magasságpercentilis érték csökkenést a normatív növekedési görbéhez képest. Két évvel a kezelés befejezését követően a betegek 16%-a (38-ból 6) maradt a kiindulási testtömeg görbe 15 percentilis értékén vagy alatta, és 11%-a (38-ból 4) maradt a kiindulási testmagasság 15 percentilis értékén vagy alatta.

Az eredeti vizsgálatot befejezők 55%-át (38-ból 21) bevonták egy, a kezelés után 6 évre kiterjesztett, hosszú távú követési vizsgálatba. A vizsgálat azt mutatta, hogy a kezelés utáni 2 évben tapasztalt növekedésbeli javulás fennmaradt a kezelés utáni 6 éves (követési) időszak végéig. Néhány beteg, aki két évvel a kezelés után több mint 15 percentillel volt a kiindulási növekedési görbéje alatt, hat évvel a kezelés után vagy visszatért a kiindulási értékhez hasonló testmagasság percentil értékéhez, vagy esetükben egy, a kezeléssel nem összefüggő oki tényezőt azonosítottak. Nincs elegendő adat annak megállapítására, hogy a Pegasys növekedésre kifejtett gátlása mindig visszafordítható-e.

10. táblázat: Az NV17424 számú klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatások HCV-vel fertőzött Pegasys plusz ribavirin-kezelésben részesült gyermekeknél és serdülőknél

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		mononucleosis infectiosa, streptococcus pharyngitis, influenza, vírusos gastroenteritis, candidiasis, gastroenteritis, fogtályog, árpa, húgyúti fertőzés, nasopharyngitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágycsökkenés	hyperglykaemia, 1-es típusú diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	álmatlanság	depresszió, szorongás, hallucináció, kóros viselkedés, agresszió, indulatosság, a koncentráció zavara / hiperaktivitási rendellenesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés, a figyelem zavara, migrén
Szembetegségek és szemészeti tünetek		átmeneti vakság, retinalis exudatum, látáskárosodás, szemirritáció, szemfájdalom, szemviszketés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe, orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	emésztőrendszeri betegség	gyomortáji fájdalom, stomatitis, hányinger, stomatitis aphtosa, szájbetegség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	kiütés, viszketés, alopecia	arcduzzanat, gyógyszer okozta kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	csont- és izomfájdalom	hátfájás, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		dysuria, inkontinencia, húgyuti rendellenesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		hüvelyváladékozás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	influenzaszerű megbetegedés, reakció az injekció beadásának helyén, ingerlékenység, fáradtság	láz, haematoma az ér megszúrásának helyén, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		kóros pszichiátriai értékelés
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások		foghúzás, cholecystectomia
Szociális körülmények		tanulási problémák

Laboratóriumi értékek
Dóziscsökkentésre vagy a kezelés végleges leállítására szükség lehet a hemoglobinszint, a neutrofilszám vagy a trombocitaszám csökkenése vagy a GPT- (ALAT) szint emelkedése esetén (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálat alatt észlelt legtöbb laboratóriumi eltérés röviddel a kezelés abbahagyása után normalizálódott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás előfordult olymódon, hogy két egymást követő napon (a heti egy helyett), vagy akár 1 hétig naponta egyszer (vagyis 1260 mikrogramm/hét dózisban) történt meg az injekció beadása. Egyetlen túladagolási esetben sem észleltek szokatlan, súlyos vagy a kezelést korlátozó eseményt. Vesesejtes karcinómában maximum 540 mikrogramm ill. krónikus myeloid leukaemiában maximum 630 mikrogramm dózist adtak hetente a klinikai vizsgálatokban. Adagolást korlátozó toxikus hatásként fáradtság, emelkedett májenzimszintek, neutropenia és thrombocytopenia fordultak elő, amelyek az interferon-terápiára jellemző mellékhatások.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB11

Hatásmechanizmus

A PEG reagens (bisz-monometoxi-polietilén-glikol) konjugációja interferon-alfa-2a-val eredményezi a pegilált interferon-alfa-2a-t (Pegasys). A Pegasys rendelkezik azokkal az *in vitro* antivirális és antiproliferatív hatásokkal, melyek az interferon-alfa-2a-t jellemzik.

Az interferon-alfa-2a-t bisz-monometoxi-polietilén-glikollal konjugálják, hogy a szubsztitúció mértéke 1 mol polimer/1 mol protein legyen. Az átlagos molekulatömeg 60 000 Da, melyből a protein rész kb. 20 000 Da.

Farmakodinámiás hatások

A HCV-RNS-szintek bifázisos módon csökkennek, a kezelésre reagáló krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél 180 mikrogramm Pegasys adása után. A csökkenés első fázisa az első dózis beadása után 24-36 órával következik be, míg a csökkenés második fázisa a következő 4-16 hét alatt jön létre azoknál a betegeknél, akiknél tartós virológiai válasz alakul ki. A ribavirinnek nem volt szignifikáns hatása a kezdeti víruskinetikára az első 4-6 héten azoknál a betegeknél, akiket ribavirin és pegilált interferon-alfa-2a vagy interferon-alfa kombinációval kezeltek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Krónikus hepatitis B-fertőzés

A klinikai válasz kiszámíthatósága

9 Pegasys vizsgálat (n=1423) adatai alapján - amelyeket krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő HBeAG-pozitív és HBeAG-negatív betegeknél végeztek – egy betegszintű metaanalízis azt mutatta, hogy a kezelés 12. hetében a HBsAG- és HBV-DNS-szint értékekből bizonyos genotípusok esetén előre jelezhető a kezelés végső kimenetele a kezelés utáni 24. héten. Ezeknek a biomarkereknek a működési jellemzőit a 11. táblázat mutatja be. Egyetlen határértékkel rendelkező biomarkert sem lehetett beazonosítani a működési jellemzők (negatív prediktív érték [NPV], érzékenység, specifikusság) és a gyakorlati jellemzők (egyszerűség, megfelelőség) optimalizálására. A kezelés korai megszakítását meg kell fontolni az adott klinikai helyzettől függően.

Azoknál a B és C genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő, HBeAG-pozitív betegeknél, akiknél a HBsAg > 20 000 NE/ml vagy a HBV-DNS > 8 $\log_{10}$ NE/ml a kezelés megkezdését követő12. héten, nagy a valószínűsége, hogy nem sikerül elérni a HBeAg-szerokonverziót és a HBV-DNS < 2000 NE/ml-es értékét a kezelés utáni 24. hétre (NPV > 90%). A és D genotípusú HBV esetén az alcsoportok mérete nem volt elegendő az értékeléshez.

Azoknál a D genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő, HBeAG-negatív betegeknél, akiknél a HBsAg > 20 000 NE/ml vagy HBV-DNS > 6,5 $\log_{10}$ NE/ml a kezelés megkezdését követő 12. héten, nagy a valószínűsége, hogy nem sikerül elérni a HBV-DNS < 2000 NE/ml-es értékét és a GPT- (ALAT) szint normalizációját a kezelés utáni 24. hétre. Az A genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő betegek alcsoportjának mérete nem volt elegendő az értékeléshez. Nem lehetett elfogadható hatékonyságú biomarkert azonosítani a HBeAG-negatív, B és C genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan.

Figyelembe vehetők további publikált, kezelés alatti biomarkerek is, amelyek a Pegasys-kezelés végső kimenetelét előre jelezhetik.

11. táblázat: Az egyes biomarkerek jellemzői a kezelés 12. hetében, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, HBeAG-pozitív és HBeAG-negatív betegeknél, genotípus szerint

Genotípus	Határérték (NE/ml)	NPV	Érzékenység	Specifikusság
HBeAg-pozitív[(a)]				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNS > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNS > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatív[(a)]				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNS > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

NPV = negatív prediktív érték, Érzékenység = az összes olyan válaszadó %-os aránya, akik nem felelnek meg a kezelés leállítását meghatározó szabálynak, Specifikusság = az összes olyan nem reagáló beteg %-os aránya, akik megfelelnek a kezelés leállítását meghatározó szabálynak.
(a) a HBeAg-pozitív betegek terápiás válasza a HBeAg szerokonverzió alapján definiálva (HBeAg eltűnése és az anti-HBe jelenléte alapján definiálva) + HBV-DNS < 2000 NE/ml a kezelés utáni 6. hónapban, illetve a HBeAg-negatív betegek terápiás válasza a HBV-DNS < 2000 NE/ml alapján definiálva + GPT (ALAT) szintjének normalizálódása a kezelés utáni 6. hónapban.

Az összes klinikai vizsgálatba olyan krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket vontak be, akiknél aktív vírus replikáció történt, amit HBV-DNS-sel mértek, emelkedett GPT- (ALAT) szintjük volt és a májbiopszia krónikus hepatitis fennállására utalt. A WV16240 számú vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik HBeAg pozitívak voltak, a WV16241 vizsgálatba viszont olyanokat, akik HBeAg negatívak és anti-HBe pozitívak voltak. Mindkét vizsgálatban a kezelés időtartama 48 hét, a kezelésmentes megfigyelési időszak 24 hét volt. Mindkét vizsgálatban a Pegasys plusz placebo, a Pegasys plusz lamivudin és a csak lamivudin-kezelést hasonlították össze. Ezekbe a klinikai vizsgálatokba egyidejű HBV- és HIV-fertőzésben szenvedő betegeket nem vontak be.

A 12. táblázat mutatja a követési periódus végén a két klinikai vizsgálatban észlelt válaszarányokat. A WV16240 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a HBeAg szerokonverzió és a HBV-DNS 10^5 kópia/ml alá történő csökkenése volt. A WV16241 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a GPT- (ALAT) szint normalizálódása és a HBV-DNS 2×10^4 kópia/ml alá csökkenése volt. A HBV-DNS-t COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR módszerrel mérték (a kimutatási határ 200 kópia/ml).

Az 1351 beteg közül 283 beteg (21%) előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban, 85 beteg (6%) cirrózisban szenvedett. Nem volt a válaszarányok között különbség ezen betegek és a nem-előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban szenvedő betegek esetén.

12. táblázat: Szerológiai, virológiai és biokémiai válaszok krónikus hepatitis B-fertőzésben

	HBeAg pozitív WV16240 vizsgálat			**HBeAg negatív/anti-HBe pozitív WV16241 vizsgálat**		
Válasz Paraméter	**Pegasys** 180 µg és **placebo** (N= 271)	**Pegasys** 180 µg és **lamivudin** 100 mg (N= 271)	**lamivudin** 100 mg (N= 272)	**Pegasys** 180 µg és **placebo** (N= 177)	**Pegasys** 180 µg és **lamivudin** 100 mg (N= 179)	**lamivudin** 100 mg (N= 181)
HBeAg szero-konverzió	32%#	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV-DNS válasz*	32%#	34%	22%	43%#	44%	29%
GPT- (ALAT) szint normalizáció	41%#	39%	28%	59%#	60%	44%
HBsAg szero-konverzió	3%#	3%	0%	3%	2%	0%

*HBeAg-pozitív betegek esetén: HBV-DNS $<10^5$ kópia/ml
HBeAg-negatív/anti-HBe-pozitív betegek esetén: HBV-DNS $<2\times10^4$ kópia/ml

p-érték (vs lamivudin) ≤0,01 (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt)

A hisztológiai válasz mindhárom csoportban, mindkét vizsgálatban hasonló volt; azok a betegek azonban, akiknél a hatás 24 héttel a kezelés után is fennállt, nagyobb valószínűséggel mutattak hisztológiai javulást is.

Azon betegek, akik a III. fázisú vizsgálatot befejezték, bevonhatók voltak a (WV16866) hosszútávú követéses vizsgálatba. A WV16240-es számú vizsgálatba bevont azon betegek közül, akik Pegasys-monoterápiában részesültek és részt vettek a hosszútávú követéses vizsgálatban, a HBeAg szerokonverzió 12 hónappal a terápia befejezése után a betegek 48%-ánál (73/153) tartósan fennállt. Azoknál a betegeknél, akik a WV16241-es számú vizsgálatban Pegasys-monoterápiát kaptak, 12 hónappal a kezelés befejezése után a HBV-DNS válaszarány 42% (41/97) és a GPT- (ALAT) szint normalizáció 59% (58/99) volt.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

A válasz prediktív értéke
Lásd 4.2 pont, 2. táblázat.

Dózis-hatás összefüggés monoterápia esetén
Összehasonlítva a 90 mikrogrammos és a 180 mikrogrammos dózist, az utóbbi tartós virológiai választ váltott ki cirrózisos betegeknél, ugyanakkor egy nem cirrózisos betegeknél végzett vizsgálatban nagyon hasonló eredményeket értek el 135 mikrogramm és 180 mikrogramm alkalmazásával.

Megerősítő klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt felnőtt betegeknél
Az összes klinikai vizsgálatba interferonnal még nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknek a betegségét a következőkkel igazolták: kimutatható szérum HCV-RNS-szint, emelkedett GPT- (ALAT) szint (kivéve az NR16071 számú vizsgálatot) és a krónikus hepatitisre jellemző máj biopszia. Az NV15495 számú vizsgálatba kifejezetten olyan betegeket vontak be, akiknek szövettanilag igazolt cirrózisa volt (kb. 80%), vagy cirrózisuk éppen kialakulóban volt (kb. 20%). Csak egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek vettek részt az NR15961 számú vizsgálatban (lásd 21. táblázat). Ezeknek a betegeknek stabil HIV betegségük volt és az átlagos CD4 T-sejtszámuk kb. 500 sejt/µl volt.
Csak HCV és egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek adatait, a kezelési sémákat, a kezelések időtartamát és a vizsgálatok eredményeit a 13., 14., 15. és 21. táblázat mutatja. Virológiai válaszról akkor beszélünk, ha a HCV-RNS mennyisége a COBAS AMPLICOR™ HCV Teszt 2. változatával mérve nem kimutatható (a kimutathatóság határa 100 kópia/ml, mely 50 NE/ml-rel

egyenértékű), tartós válaszról pedig abban az esetben, ha a terápia befejezése után kb. 6 hónappal egy negatív minta mutatható ki.

13. táblázat: Virológiai válasz a krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél

	Pegasys-monoterápia				**Pegasys kombinációs terápia**		
	nem cirrotikus és cirrotikus		**cirrotikus**		**nem cirrotikus és cirrotikus**		
	NV15496+NV15497 +NV15801 vizsgálat		**NV15495 vizsgálat**		**NV15942 vizsgálat**	**NV15801 vizsgálat**	
	Pegasys 180 mikro-gramm (N = 701) 48 hét	**interferon alfa-2a** 6 MNE/ 3 MNE és 3 MNE (N = 478) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm (N = 87) 48 hét	**interferon alfa-2a** 3 MNE (N = 88) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 436) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 453) 48 hét	**interferon alfa-2b** 3 MNE és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 444) 48 hét
Válasz a kezelés végén	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Össz tartós válasz	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*95%-os CI a 11% - 33% különbségre p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,001
**95%-os CI a 3% - 16% különbségre p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,003

A csak HCV-vel fertőzött betegek Pegasys és ribavirin kombinációs terápiára adott virológiai válaszát a genotípus és a kezelés előtti vírusterhelés függvényében, illetve a genotípus, a kezelés előtti vírusterhelés és a 4. héten észlelt rapid virológiai válasz függvényében, a 14. és 15. táblázatban tüntettük fel. A genotípuson, az alap vírusterhelésen és a 4. héten adott virológiai válaszon alapuló kezelési séma az NV15942 számú vizsgálat eredményein alapul (lásd 1., 14. és 15. táblázat).
A kezelési sémák közti különbségeket a cirrózis jelenléte/hiánya általában nem befolyásolta; ezért az 1-es, 2-es vagy 3-as genotípus számára ajánlott kezelések függetlenek ettől az alapjellemzőtől.

14. táblázat: A genotípuson és a kezelés előtti vírusterhelésen alapuló tartós virológiai válasz Pegasys és ribavirin kombinációs terápia után krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél

	NV15942 vizsgálat				NV 15801 vizsgálat	
	Pegasys 180 mikro-gramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 800 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**interferon alfa-2b** 3 MNE és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
1-es genotípus	29% (29/101)	42% (49/118)*	41%(102/250)*	52%(142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Kis vírusterhelés	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Nagy vírusterhelés	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
2/3-as genotípus	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Kis vírusterhelés	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Nagy vírusterhelés	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
4-es genotípus	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
*Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 48 hét vs. Pegasys 180 µg és ribavirin 800 mg 48 hét, esélyhányados (odds ratio) (95%-os CI) = 1,52 (1,07 - 2,17) p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,020
*Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 48 hét vs. Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 24 hét, esélyhányados (odds ratio) (95%-os CI) = 2,12 (1,30 - 3,46) p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,002

Az NV15942 és ML17131 klinikai vizsgálatokban a kezelés időtartamának 24 hétre történő rövidítésének lehetőségét vizsgálták 1-es és 4-es genotípusú fertőzés esetén a tartós rapid virológiai válasz alapján azon betegeknél, akik a 4. héten rapid virológiai választ adtak (lásd 15. táblázat).

15. táblázat: A 4. héten észlelt gyors virológiai válaszon alapuló tartós virológiai válasz 1-es és 4-es genotípusú, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél, ribavirinnel kombinált Pegasys-terápia után

	NV15942 vizsgálat		ML17131
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét
1-es genotípus RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Kis vírusterhelés	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Nagy vírusterhelés	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
1-es genotípus nem RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Kis vírusterhelés	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Nagy vírusterhelés	21% (9/43)	41% (64/158)	-
4-es genotípus RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
4-es genotípus nem RVR	(3/6)	(4/6)	-

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírusválasz (rapid viral response) (HCV-RNS nem mutatható ki) a 4. héten és HCV-RNS nem mutatható ki a 24. héten.

A rendelkezésre álló adatok, bár korlátozott mennyiségűek, azt mutatják, hogy a kezelés időtartamának 24 hétre történő csökkentése a relapszusok nagyobb kockázatával járhat (lásd 16. táblázat).

16. táblázat: A kezelés végi virológiai válasz relapszusa a rapid virológiai választ adó betegeknél

	NV15942 vizsgálat		NV15801 vizsgálat
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
1-es genotípus RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Kis vírusterhelés	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Nagy vírusterhelés	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
4-es genotípus RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Az NV17317 klinikai vizsgálatban a kezelés időtartamának 16 hétre történő rövidítésének lehetőségét vizsgálták 2-es vagy 3-as genotípusú fertőzés esetén a tartós virológiai válasz alapján azon betegeknél, akik a 4. héten rapid virológiai választ adtak (lásd 17. táblázat).

A 2-es vagy 3-as genotípusú vírussal fertőzött betegeknél végzett NV17317 vizsgálatban minden beteg 180 µg Pegasys-t kapott *subcutan* hetente egyszer, valamint egy 800 mg-os ribavirin dózist, és 16 vagy 24 hetes kezelési csoportba randomizálták őket. Összességében a 16 hetes kezelés során alacsonyabb volt a tartós virológiai választ mutató betegek aránya (65%), mint a 24 hetes kezelés esetén (76%) (p <0,0001).

A 4. héten HCV-RNS negatívvá váló, és a kezelés kezdetekor kis vírusterhelésű betegek alcsoportjának retrospektív elemzése során megvizsgálták a 16 hetes és a 24 hetes kezelés során tapasztalt tartós virológiai válaszokat is (lásd 17. táblázat).

17. táblázat: Összesített, ill. a 4. héten elért gyors virológiai válaszon alapuló tartós virológiai válasz 2-es vagy 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél, ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelés után

NV17317 vizsgálat				
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 16 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	Kezelések közti különbség 95%-os CI	p-érték
2-es vagy 3-as genotípus	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	p<0,0001
2-es vagy 3-as genotípus RVR	82% (378/461)	90%(370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	p=0,0006
Kis vírusterhelés	89% (147/166)	94%(141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	p=0,11
Nagy vírusterhelés	78% (231/295)	88%(229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	p=0,002

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten

Jelenleg nem tisztázott, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése esetén a ribavirin nagyobb dózisa (pl. 1000/1200 mg/nap a testtömeg alapján) magasabb tartós virológiai választ (SVR) eredményez-e, mint a 800 mg/nap dózis.

Az adatok arra utaltak, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése a relapszus nagyobb kockázatával jár (lásd 18. táblázat).

18. táblázat: Virológiai relapszus a kezelés befejezése után 2 -es vagy 3-as genotípusú, gyors virológiai választ mutató betegeknél

	NV17317 vizsgálat			
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 16 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	Kezelések közti különbség [95%-os CI]	p-érték
2-es vagy 3-as genotípus RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Kis vírusterhelés	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p=0,04
Nagy vírusterhelés	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten

A Pegasys sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint az interferon alfa-2a a szöveti válasz szempontjából is, beleértve a cirrhotikus és/vagy az egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeket is.

Felnőtt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, korábbi kezelésre nem reagáló betegek
AZ MV17510-es számú klinikai vizsgálatban, a korábbi pegilált interferon-alfa-2b és ribavirin-terápiára nem reagáló betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták:

- Pegasys 360 mikrogramm/hét 12 hétig, ezt követően 180 mikrogramm/hét további 60 hétig
- Pegasys 360 mikrogramm/hét 12 hétig, ezt követően 180 mikrogramm/hét további 36 hétig
- Pegasys 180 mikrogramm/hét 72 hétig
- Pegasys 180 mikrogramm/hét 48 hétig

Minden beteg ribavirinnel (1000 mg vagy 1200 mg/nap) kombinálva kapta a Pegasys-t. Minden kezelési kar egy 24 hetes kezelésmentes követési periódust tartalmazott.

A kezelés időtartamának és az indukciós dózis használatának többszörös regresszióval és összesített csoportanalízissel történő értékelése a tartós virológia válasz elérésének legfontosabb elősegítőjeként egyértelműen a 72 hetes kezelési időtartamot jelölte meg. A tartós virológiai válaszban (SVR) a kezelés időtartama, a demográfiai adatok és a korábbi kezelésre adott legjobb válasz szerinti különbségek a 19. táblázatban láthatóak.

19. táblázat: 12. heti virológiai válasz (VR) és a 12. héten virológiai választ mutató betegeknél a tartós virológiai válasz (SVR) előfordulása Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát követően peginterferon-alfa-2b és ribavirin-kezelésre nem reagáló betegeknél

MV17150 vizsgálat			
	Pegasys 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 72 vagy 48 hét (N = 942) **12. héten VR-t mutató betegek[a] (N = 876)**	**Pegasys** 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 72 hét (N = 473) **SVR a 12. héten VR-t mutató betegeknél[b] (N = 100)**	**Pegasys** 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét (N = 469) **SVR a 12. héten VR-t mutató betegeknél[b] (N = 57)**
Összes	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Kis vírusterhelés	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Nagy vírusterhelés	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
1/4 genotípus	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Kis vírusterhelés	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Nagy vírusterhelés	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
2/3 genotípus	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Kis vírusterhelés	(2/5)	—	(1/2)
Nagy vírusterhelés	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrózis státusza			
Cirrózisos	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nincs cirrózis	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
A korábbi kezelésre adott legjobb virológiai válasz			
≥2log$_{10}$ csökkenés a HCV-RNS szintben	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log$_{10}$ csökkenés a HCV-RNS szintben	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
A legjobb korábbi válasz hiányzik	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/m; Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml;
[a]A 12. héten vírus-szuppressziót (nem kimutatható HCV-RNS-szint <50 NE/ml) elért betegeket a 12. héten virológiai választ mutatónak tekintették. Azokat a betegeket, akiknél hiányzott a 12. heti HCV-RNS eredmény, kizárták az elemzésből.
[b]Azokat a betegeket, akik a 12. héten vírus-szuppressziót értek el, de hiányzott a HCV-RNS eredményük a követési periódus végén, kezelésre nem reagáló betegeknek tekintették.

A HALT-C vizsgálatban azok a krónikus hepatitis C-fertőzésben és előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban szenvedő betegek, akik a korábbi interferon-alfa- vagy pegilált interferon-monoterápiára vagy ribavirin kombinációs terápiára nem reagáltak, 180 mikrogramm/hét dózisú Pegasys-t és naponta 1000/1200 mg ribavirint kaptak. Azok a betegek, akiknél a 20 hetes kezelést követően a HCV-RNS nem volt kimutatható, a Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát összesen 48 hétig kapták, és a kezelés vége után még 24 hétig követték őket. A tartós virológiai válasz kialakulásának valószínűsége a korábbi kezelési sémától függött; lásd 20. táblázat.

20. táblázat Tartós virológiai válasz korábbi kezelési sémák szerint kezelésre nem reagáló betegeknél a HALT-C vizsgálatban

Korábbi kezelés	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
Interferon	27% (70/255)
Pegilált interferon	34% (13/38)
Interferon + ribavirin	13% (90/692)
Pegilált interferon + ribavirin	11% (7/61)

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek

A genotípustól és a kezelés előtti vírusterheléstől függő tartós virológiai válasz Pegasys-monoterápia és Pegasys-ribavirin kombinációs terápia után, egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél az alábbi táblázatban látható (21. táblázat)

21. táblázat: A genotípustól és a kezelés előtti vírusterheléstől függő tartós virológiai válasz, Pegasys és ribavirin kombinációs terápia után, egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél

NR15961 számú vizsgálat			
	Interferon alfa-2a 3 MNE és **ribavirin 800 mg** 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **placebo** 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin 800 mg** 48 hét
Összes beteg	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
1-es genotípus Kis vírusterhelés Nagy vírusterhelés	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
2-3-as genotípus Kis vírusterhelés Nagy vírusterhelés	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml

*****Pegasys 180 mikrogramm és ribavirin 800 mg vs. interferon-alfa-2a 3 MNE és ribavirin 800 mg: Különbség arány (95%-os CI) = 5,40 (3,42-től 8,24-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0001

*Pegasys 180 mikrogramm és ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramm: Különbség arány (95%-os CI) = 2,89 (1,93-tól 4,32-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0001

*Interferon-alfa-2a 3 MNE és ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramm: Különbség arány (95%-os CI) = 0,53 (0,33-tól 0,85-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0084

Egyidejű 1-es genotípusú HCV- és HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél végzett újabb vizsgálatban (NV18209) a következő kezeléseket hasonlították össze: Pegasys 180 mikrogramm/hét és ribavirin naponta 800 mg vagy 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg), 48 héten át. A vizsgálat megtervezésekor hatásossági szempontokat nem vettek figyelembe. A biztonságossági profil mindkét ribavirin-csoportban megegyezett és nem mutatott jelentős különbséget a Pegasys + ribavirin kombinációs kezelés ismert biztonságossági profiljához képest, kivéve az anaemia előfordulásának kismértékű növekedését a nagyobb dózisú ribavirin-karon.

HCV betegek normális GPT (ALAT) értékekkel

Az NR16071 számú vizsgálatban a normális GPT (ALAT) értékkel rendelkező betegek randomizált módon a következő kezelést kapták: Pegasys 180 mikrogramm/hét és ribavirin 800 mg/nap, vagy 24 vagy 48 héten át, amit egy 24 hetes kezelésmentes periódus követett illetve 72 hétig nem kaptak kezelést. Az SVR értékek (sustained virological response) ezekben a kezelési csoportokban hasonlók voltak az NV15942 számú vizsgálat megfelelő kezelési csoportjaihoz képest.

Gyermekek és serdülők

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Az YV25718 klinikai vizsgálatot olyan 3 éves és 17 éves kor közötti (51%-uk < 12 év) HBeAg pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült gyermekeknél és serdülőknél végezték, akiknél a GPT- (ALAT) szint magasabb volt, mint a normálérték felső határa de alacsonyabb volt mint a normálérték felső határának 10-szerese, két olyan vérmintában, amelyeket a vizsgálatban alkalmazott gyógyszer első dózisának beadását megelőző 6 hónapban, legalább 14 nap különbséggel vettek le. A cirrhosisos betegeket nem vonták be a vizsgálatba. Összesen 151, előrehaladott fibrosisban nem szenvedő beteget randomizáltak 2:1 arányban a Pegasys- (A csoport, n=101) és a kezelés nélküli kontrollcsoportba (B csoport, n=50). Az előrehaladott fibrosisban szenvedő betegek a Pegasys-kezelésben részesülő csoportba kerültek (C csoport, n=10). Az A és C csoportban lévő betegek (n=111) hetente egyszer kaptak Pegasys-t 48 héten keresztül a testfelszín (BSA)-kategóriáknak megfelelően, míg a B csoportban lévő betegeket 48 héten keresztül obszerválták (elsődleges megfigyelési periódus). A B csoportban lévő betegeknek lehetőségük volt a Pegasys-kezelésben részesülő csoportba belépni a 48 hetes elsődleges megfigyelési periódust követően. Minden beteget 24 hétig követtek a kezelés (A és C csoport) vagy az elsődleges megfigyelési periódus (B csoport) után. A 24 hetes megfigyelést követő vizsgálat után az A, B és C csoport betegei beléptek egy hosszú távú követési időszakba (amely a kezelés végét követő 5 éven át tartott). A 22. táblázat mutatja be az A és B csoportoknál a 24 hetes követési időszak végén tapasztalt válaszarányokat. A C csoportnál megfigyelt, a Pegasys-kezelésre vonatkozó hatásosságot mutató válaszreakciók összhangban voltak az A csoportnál tapasztaltakkal. A hatásosság a HBV A-D genotípustól eltérő genotípusú gyermekeknél és serdülőknél vonatkozóan nincs meghatározva.

22. táblázat: Szerológiai, virológiai és biokémiai válaszok krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

	A csoport (Pegasys-kezelésben részesült) (N=101)	**B csoport** nem kezelt** (N=50)	**Esély-hányados** (95%-os CI)	**p-érték**
HBeAg szerokonverzió	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
HBV-DNS < 20 000 NE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 [2]
HBV-DNS < 2000 NE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 [2]
GPT- (ALAT) szint normalizáció	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 [2]
HBsAg szerokonverzió	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
HBsAg eltűnése	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* HBV DNS < 10^5 kópiaszám/ml vizsgálati végponthoz hasonló. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNS (IU/ml) = HBV-DNS (kópiaszám/ml)/5,26)

** Azok a betegek akik az elsődleges megfigyelési periódus lezárultát követően Pegasys-kezelésre váltottak és a 24 hetes követés előtt non-reszpondernek lettek nyilvánítva.

[1] Cochran-Mantel-Haenszel teszt, genotípus (A vs. nem-A) és a kiindulási GPT- (ALAT) szint (< 5 × a normálérték felső határa és ≥ 5 × a normálérték felső határa) alapján stratifikálva.

[2] Fisher-féle egzakt teszt

A HBeAG szerokonverzió válaszadási aránya alacsonyabb volt a D genotípusú HBV-fertőzött betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akiknél a GPT- (ALAT) szint a kiindulási értékhez képest nem, vagy minimális értékkel növekedett (lásd 23. táblázat).

23. táblázat: A HBeAG szerokonverzió aránya(%) HBV genotípus és kiindulási GPT- (ALAT) szint szerint

	A csoport (Pegasys-kezelésben részesült) (N=101)	**B csoport** nem kezelt** (N=50)	**Esélyhányados** (95%-os CI)
HBV genotípus 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)
Egyéb	0/6 (0,0%)	0/0	-
GPT (ALAT) < 1 × ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 × ULN - < 1,5 × ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 × ULN - < 2 × ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 × ULN - < 5 × ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥5 × ULN - < 10 × ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥ 10 × ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

ULN = a normálérték felső határa
* Azoknak a D genotípussal fertőzött betegeknek az alcsoportja, akiknél nagyobb arányban fordult elő, hogy a kiindulási GPT- (ALAT) szint nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese (13/31), mint más genotípusú csoportokban.
** Azok a betegek, akik az elsődleges megfigyelési periódus lezárultát követően Pegasys-kezelésre váltottak és a 24 hetes követés előtt non-reszpondernek lettek nyilvánítva.

Korlátozott adatokon alapuló feltáró jellegű vizsgálatok alapján a kezelés 12. hetében történő nagyobb HBV-DNS-csökkenést mutató gyermekek és serdülők nagyobb valószínűséggel érik el a HBeAG szerokonveziót a követési periódus 24. hetére.

24. táblázat: A HBeAG szerokonverzió aránya (%) a kiindulási értéktől számított 12 hétig történő HBV-DNS-csökkenés szerint Pegasys-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél

	HBeAg szerokonverziós arány	**A kiindulási értéktől számított 12 hétig történő HBV-DNS (NE/ml) csökkenés szerint**		
		<1 $\log_{10}$ csökkenés	1 - <2 $\log_{10}$ csökkenés	≥2 $\log_{10}$ csökkenés
Minden genotípus (N=101)				
Reagáló	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
A genotípus (N=9)				
Reagáló	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0%)
B genotípus (N=21)				
Reagáló	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
C genotípus (N=34)				
Reagáló	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
D Genotípus (N=31)				
Reagáló	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Krónikus hepatitis C-fertőzés

A vizsgáló által szponzorált CHIPS vizsgálatban (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65, krónikus HCV-fertőzésben szenvedő gyermeket és serdülőt (6-18 éves) kezeltek sc. adott 100 µg/m^2 Pegasys-szal hetente egyszer és 15 mg/ttkg/nap dózisú ribavirinnel 4 hétig (2-es és 3-as genotípus esetén) vagy 48 hétig (minden más genotípus esetén). Az előzetes és korlátozott számú biztonságossági adat nem mutatott nyilvánvaló eltérést a kombináció biztonságossági profiljától, amelyet krónikus HCV-fertőzésben szenvedő felnőttek kezelése során tapasztaltak, ugyanakkor fontos, hogy a növekedésre gyakorolt lehetséges hatásról nem számoltak be. A hatásossági eredmények megegyeztek a felnőtteknél tapasztaltakkal.

Az NV17424 (PEDS-C) vizsgálatban korábban nem kezelt, 5-17 év közötti gyermekek és serdülők (55%-uk 12 éves kor alatti), akik kompenzált, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedtek és kimutatható HCV-RNS-sel rendelkeztek, hetente egyszer adagolt,180 µg × testfelszín/1,73 m^2 dózisú Pegasys-kezelésben részesültek, napi 15 mg/ttkg ribavirinnel kiegészítve vagy anélkül, 48 héten át. A kezelés befejezése után minden beteget 24 héten át követtek. Összesen 55 beteg kapott az indulástól Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelést, akik közül 51% lány, 82% fehér bőrű volt, valamint 82%-ban HCV 1-es genotípusú fertőzésük volt. Ezeknél a betegeknél a vizsgálat hatásossági eredményeit a 25. táblázat foglalja össze.

25. táblázat: Tartós virológiai válasz az NVI7424 vizsgálatban

	Pegasys 180 µg × testfelszín/1,73 m² + ribavirin 15 mg/ttkg (N=55)*
Összes HCV genotípus**	29 (53%)
HCV 1-es genotípus	21/45 (47%)
HCV 2-3-as genotípus	8/10 (80%)

* Az eredmény a nem detektálható HCV-RNS szintet jelenti: HCV-RNS kevesebb mint 50 NE/ml a kezelés vége után 24 héttel, AMPLICOR HCV teszttel mérve (v2).
**A kezelés tervezett hossza a genotípustól függetlenül 48 hét volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknek egyetlen subcutan 180 mikrogramm Pegasys injekciót beadva a peginterferon-alfa-2a koncentráció 3-6 órán belül mérhető. A szérumban a csúcskoncentráció 80%-a alakul ki 24 órán belül. A Pegasys felszívódása elhúzódó, a szérum csúcskoncentráció 72-96 óra alatt alakul ki a beadás után. A Pegasys teljes biológiai hasznosulása 84%, amely hasonló az interferon-alfa-2a-hoz.

Eloszlás

A peginterferon-alfa-2a elsősorban a véráramban és az extracelluláris folyadékban található, amint ezt a dinamikus egyensúlyi állapotban mérhető, 6-14 literes megoszlási térfogat (V_d) mutatja embernél, intravénás adás után. Patkányon végzett tömegegyensúly, szöveti megoszlás és teljes test autoradioluminográfiás vizsgálatok szerint a peginterferon-alfa-2a a májban, vesében és a csontvelőben oszlik meg amellett, hogy magas koncentrációban detektálható a vérben.

Biotranszformáció

A Pegasys metabolizmusa még nem teljesen felderített, de patkányokban végzett vizsgálatok szerint a radioaktívan jelölt anyag főleg a vesén keresztül ürül ki.

Elimináció

Embernél a peginterferon-alfa-2a szisztémás clearance-e kb. 100-szor alacsonyabb, mint a natív interferon-alfa-2a clearance. Intravénás adás után a peginterferon-alfa-2a terminális felezési ideje egészséges önkénteseken kb. 60-80 óra, szemben a standard interferonnál észlelt 3-4 órával. Subcutan adás után a terminális felezési idő betegeknél hosszabb, az átlagérték 160 óra (84-353 óra). A terminális felezési idő valószínűleg nemcsak a vegyület eliminációs fázisát tükrözi, hanem a Pegasys elhúzódó felszívódását is.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges önkénteseknél és krónikus hepatitis C- vagy B-fertőzésben szenvedő betegeknél a Pegasys expozíciója a dózissal arányosan nő heti egyszeri adagolás mellett.

Krónikus hepatitis C- vagy B-fertőzésben szenvedő betegeknél a peginterferon-alfa-2a szérum koncentrációja 2-3-szorosra emelkedik 6-8 hetes heti egyszeri adagolás után az egyszeri dózis után mért értékekhez viszonyítva. A 8 heti kezelés után további akkumuláció nem várható. A legmagasabb és legalacsonyabb koncentráció aránya 48 heti kezelés után 1,5 és 2 között van. A peginterferon-alfa-2a szérumkoncentráció fennmarad az egész hét folyamán (168 óra).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy klinikai vizsgálat 50 CHC-ben szenvedő, közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance alacsonyabb mint 30 ml/perc), vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, krónikus hemodialízist (HD) igénylő betegek adatait értékelte.
180 mikrogramm heti egyszeri Pegasys alkalmazása mellett, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén hasonló peginterferon-alfa-2a-expozíciót tapasztaltak, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. 180 mikrogramm Pegasys hetente egyszer történő alkalmazása esetén, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a peginterferon-alfa-2a-expozíció 60%-kal magasabb értéket mutatott, mint a normál vesefunkciójú betegeknél, ezért a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek a Pegasys csökkentett dózisú, 135 mikrogramm hetente egyszer, adagolása javasolt. Hetente egyszeri, 135 mikrogrammos dózisú Pegasys alkalmazása 13, krónikus hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnél 34%-kal alacsonyabb peginterferon-alfa-2a-expozíciót eredményezett, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. Azonban néhány független tanulmány szerint a 135 mikrogrammos dózis biztonságos, hatékony és jól tolerálható a vesebetegség végstádiumában lévő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem

A Pegasys farmakokinetikája egyetlen subcutan injekció után hasonló volt egészséges nőknél és férfiaknál.

Gyermekek és serdülők

A Pegasys farmakokinetikáját krónikus hepatitis B-fertőzésben (YV25718) és krónikus hepatitis C-fertőzésben (NR16141) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is jellemezték populációs farmakokinetika alkalmazásával. Mindkét vizsgálatban a Pegasys látszólagos clearance-e és látszólagos eloszlási térfogata lineáris összefüggésben volt a test méretével, például a testfelszínnel (NR16141) vagy a testtömeggel (YV25718).

Az YV25718 klinikai vizsgálatból 31, CHB-ben szenvedő, 3-17 év közötti, gyermek és serdülő vett részt a farmakokinetikai alvizsgálatban, amelyben testfelszín kategóriák alapján meghatározott Pegasys-dózisban részesültek. Populációs farmakokinetikai modell alapján az adagolási időszak alatti átlagos expozíció (AUC) mindegyik testfelszín kategóriára nézve hasonló volt a 180 mikrogramm fix dózisú kezelésben részesülő felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Az NR16141 klinikai vizsgálatból 14, CHC-ben szenvedő, 2-8 év közötti gyermek részesült Pegasys-monoterápiában a következő adagolás szerint: 180 µg × testfelszín/1,73 m^2. A vizsgálat alapján felállított farmakokinetikai modell szerint a vizsgált korcsoportban a testfelszín egyenesen arányos a gyógyszer látszólagos clearance-ével. Azaz minél kisebb a gyermek testfelszíne, annál alacsonyabb a gyógyszer-clearance, következésképpen annál magasabb a gyógyszer-expozíció. Az adagolási időszakban az átlagos expozíció (AUC) becsült értéke 25-70%-kal magasabb, mint ami 180 µg fix dózisú kezelésben részesülő felnőtteknél észlelhető.

Idősek

A Pegasys felszívódása egyetlen 180 mikrogramm subcutan injekció után 62 évesnél idősebb személyeknél a fiatal egészséges emberekhez képest később indult meg, de folyamatos volt. (t_{max}=115 óra vs. 82 óra, 62 évesnél idősebb emberek vs. fiatalabbak). Az AUC enyhén emelkedett volt (1663 vs. 1295 ng×h/ml), de a csúcskoncentrációk (9,1 vs. 10,3 ng/ml) hasonlóak voltak a 62 évesnél idősebbek csoportjában. A gyógyszer expozíciója, a farmakodinamikai válasz és a tolerabilitás alapján nem szükséges a dózist csökkenteni időseknél sem (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A Pegasys farmakokinetikája hasonló volt egészséges egyéneknél és hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegeknél. Hasonló expozíció és farmakokinetikai profil volt megfigyelhető a cirrotikus (Child-Pugh A stádium) és nem cirrotikus betegeknél.

A beadás helye

A Pegasys-t subcutan kell beadni a has vagy a comb bőre alá, mert ezen a két helyen a felszívódás 20-30%-kal nagyobb volt az AUC alapján. A vizsgálatokban a Pegasys karba történő beadása után az expozíció alacsonyabb volt, mint a hasba vagy combba történt beadás után.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Pegasys nem klinikai toxicitási vizsgálatának határt szabott az, hogy az interferonok fajspecifikusak. Az akut és krónikus toxicitási vizsgálatokat makákókon végezték, a peginterferonnal kezelt állatokon megfigyelt jelenségek hasonló természetűek voltak, mint amelyeket az interferon-alfa-2a-val figyeltek meg.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokat Pegasys-szal nem végeztek. A többi alfa-interferonhoz hasonlóan a menstruációs ciklus megnyúlását észlelték peginterferon-alfa-2a adása után is nőstény majmokon. Az interferon-alfa-2a-kezelés statisztikailag szignifikánsan növelte a vetélések számát rhesus majmokon. Bár nem figyeltek meg teratogén hatást az időre született utódoknál, embernél nem zárható ki e nemkívánt hatás.

Pegasys plusz ribavirin
Ha ribavirinnel együtt alkalmazták, a Pegasys nem váltott ki semmi olyan hatást majmokon, melyet ne láttak volna valamelyik hatóanyaggal külön-külön adva. A legfontosabb, kezeléssel kapcsolatos változás a reverzibilis, enyhe vagy közepesen súlyos anaemia volt, mely nagyobb mértékű volt a két szer együttes adásakor, mint a két hatóanyagot külön-külön adva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
poliszorbát 80
benzil-alkohol
nátrium-acetát

ecetsav
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8° C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldatos injekció dugóval ellátott (butilgumi) injekciós üvegben (I. típusú üveg). A készítmény 1 vagy 4 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerülhet forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az injekciós oldat egyszeri alkalmazásra szolgál. Beadás előtt meg kell győződni arról, hogy nincsenek-e benne szemcsék illetve, hogy nem színeződött-e el az oldat.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. június 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
90 mikrogramm peginterferon-alfa-2a* hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
135 mikrogramm peginterferon-alfa-2a* hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
180 mikrogramm peginterferon-alfa-2a* hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A hatáserősség a peginterferon-alfa-2a interferon-alfa-2a molekularészének mennyiségére utal a pegiláció figyelembe vétele nélkül.

*A hatóanyag a peginterferon-alfa-2a, mely a rekombináns DNS technológiával *Escherichia coliban* előállított interferon-alfa-2a bisz-monometoxi-polietilén-glikol-lal létrejött kovalens protein konjugátuma.

A gyógyszer hatása nem hasonlítandó össze az azonos terápiás csoportba tartozó más, pegilált vagy nem pegilált protein hatásával. További információért lásd az 5.1 pontot.

Ismert hatású segédanyagok

5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.
0,025 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 0,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Polycythaemia vera

A Pegasys felnőtteknél polycythaemia vera kezelésére javallott monoterápiaként.

Esszenciális thrombocythaemia

A Pegasys felnőtteknél az esszenciális thrombocythaemia kezelésére javallott monoterápiaként.

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Felnőttek

A Pegasys olyan hepatitis B vírus-burok antigén (HBeAg)-pozitív vagy HBeAg-negatív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek kompenzált májbetegségük és bizonyított a vírus replikációja, emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALAT, GPT) szintjük és hisztopatológiailag igazolt májgyulladásuk és/vagy fibrózisuk van (lásd 4.4 és 5.1 pont).

3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők

A Pegasys olyan 3 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik cirrhosist nem mutató, HBeAg-pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvednek, valamint bizonyított a vírus replikációja és tartósan emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz (ALAT, GPT) szintjük van. Gyermekeknél és serdülőknél a kezelés megkezdésének eldöntésére vonatkozóan lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokat.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

Felnőttek

A Pegasys más gyógyszerekkel kombinációban olyan krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére javallott, akiknek kompenzált májbetegségük van (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) elleni genotípus specifikus aktivitásra vonatkozóan lásd a 4.2 és 5.1 pontot.

5 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők

A Pegasys ribavirinnel kombinálva olyan 5 éves vagy annál idősebb, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik még nem részesültek kezelésben és szérum HCV-RNS pozitívak.

Ha a terápiás döntés az, hogy a kezelést már gyermekkorban elkezdik, fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés a növekedés elmaradását idézheti elő. Bizonytalan, hogy a növekedés gátlása visszafordítható-e. A kezelésről egyénenként kell dönteni (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak polycythaemia vera, esszenciális thrombocythaemia, vagy hepatitis B- és C-fertőzés kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

Tanulmányozza a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is. Hepatitis C-fertőzésben a monoterápia kizárólag akkor fontolható meg, ha más gyógyszerek ellenjavalltak.

Adagolás

Polycythaemia vera és esszenciális thrombocythaemia – felnőttek

A dózist egyénileg kell titrálni, az ajánlott kezdő dózis 45 mikrogramm hetente egyszer, subcutan adva. A dózist fokozatosan, havonta 45 mikrogrammal kell emelni, amíg a haematológiai paraméterek

stabilizálódnak. A dózis a beteg állapotának megfelelően módosítható és/vagy az adagolási intervallum meghosszabbítható.

Polycythaemia vera esetén a haematológiai paraméterek stabilizálódása meghatározás szerint a következő: hematokrit (HCT) <45% phlebotomia nélkül, vérlemezkeszám $\leq 400 \times 10^9$/l, leukocitaszám $<10 \times 10^9$/l.

Esszenciális thrombocythaemia esetén a haematológiai paraméterek stabilizálódása meghatározás szerint: vérlemezkeszám $\leq 400 \times 10^9$/l és leukocitaszám $<10 \times 10^9$/l.

A maximális ajánlott egyszeri dózis 180 mikrogramm, hetente egyszer, subcutan adva.

Ha a terápia során mellékhatások jelentkeznek, a beadott dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások megszűnnek; emellett a kezelést a mellékhatásokat kiváltó dózisnál kisebb dózissal kell újrakezdeni (lásd 4.4 pont).

Ha a haematológiai paraméterek (HCT, thrombocytaszám, leukocitszám) emelkedését észlelik, a dózist és/vagy az adagolási intervallumot egyénre szabottan módosítani kell.

Krónikus hepatitis B-fertőzés – felnőttek

A Pegasys szokásos dózisa és a kezelés időtartama HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegnek 180 mikrogramm hetente egyszer 48 hétig. A kezelésre adott válasz prediktív értékére vonatkozóan lásd az 5.1 pontot.

Krónikus hepatitis C-fertőzés – felnőttek

Korábban nem kezelt felnőttek

A Pegasys szokásos dózisa 180 mikrogramm hetente egyszer önmagában, vagy orális ribavirin készítménnyel kombinálva.

A Pegasys injekcióval kombinációban alkalmazandó ribavirin dózisokat az 1. táblázat mutatja.
A ribavirin készítményt étkezés közben kell bevenni.

A kezelés időtartama – Pegasys és ribavirin kettős kombináció

A ribavirin készítménnyel végzett kombinációs terápia időtartama krónikus hepatitis C-fertőzésben a vírus genotípusától függ. Az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket, akikben a 4. héten HCV-RNS kimutatható, függetlenül a kezelés előtti vírusterheléstől, 48 hétig kell kezelni.
A 24 hetes kezelés megfontolandó azoknál a betegeknél akik:

- 1-es genotípussal fertőzöttek, vírusterhelésük kiindulási értéke kicsi (LVL) (≤800 000 NE/ml) vagy,
- 4-es genotípussal fertőzöttek,

valamint a kezelés 4. hetére HCV-RNS negatívak lettek és a 24. hétig változatlanul HCV-RNS negatívak maradtak. Nagyobb lehet a relapszus kockázata a 24 hetes kezelési időtartam esetén, mint a 48 hetes kezelésnél (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél a kezelés időtartamának meghatározásához a kombinációs terápia tolerabilitását és egyéb további prognosztikus faktorokat, mint a fibrózis foka, is figyelembe kell venni. Nagyon körültekintően kell eljárni a kezelés időtartamának lerövidítésekor az olyan 1-es genotípusú betegek esetén, akiknek nagy a kezdeti vírusterhelésük (HVL) (>800 000 NE/ml) és akik a kezelés 4. hetére HCV-RNS negatívak lettek és a 24. hétig változatlanul HCV-RNS negatívak maradtak, mivel a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy ez kifejezetten negatívan befolyásolhatja a tartós virológiai választ.

A 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegeket, akikben a 4. héten HCV-RNS kimutatható, a kezelés előtti vírusterheléstől függetlenül, 24 hétig kell kezelni. A csak 16 hetes kezelés megfontolható azoknál a betegeknél, akik 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzöttek, vírusterhelésük a

kiinduláskor kicsi (LVL) (≤800 000 NE/ml), valamint a kezelés 4. hetére HCV-negatívvá válnak és 16. hétig HCV-negatívak maradnak. A visszaesés kockázata nagyobb, a válasz esélye kisebb lehet az összesen 16 hetes kezelési időtartam esetén, mint 24 hetes kezelésnél (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél a 24 hetes standard kezelési időtartamtól való eltérés mérlegelésekor figyelembe kell venni a kombinációs kezelés tolerabilitását, valamint egyéb klinikai és prognosztikus faktorokat, pl. a fibrózis fokát. Nagyobb körültekintéssel kell eljárni a kezelés időtartamának lerövidítésekor olyan 2-es, ill. 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetén, akiknek nagy a kezdeti vírusterhelésük (HVL) (>800 000 NE/ml), és a kezelés 4. hetére HCV-negatívvá válnak, mivel ez kifejezetten negatívan befolyásolhatja a tartós virológiai választ (*sustained virological response*, SVR) (lásd 1. táblázat).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 5-ös vagy 6-os genotípussal fertőzött betegekben, ezért esetükben 48 hetes kombinációs kezelés ajánlott 1000/1200 mg ribavirinnel.

1. táblázat: Kombinációs terápiaként ajánlott adagolás krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőttek számára

Genotípus	Pegasys dózis	Ribavirin dózis	Időtartam
1-es genotípus LVL RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hét vagy 48 hét
1-es genotípus HVL RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hét
4-es genotípus RVR*-rel	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hét vagy 48 hét
1-es vagy 4-es genotípus RVR* nélkül	180 mikrogramm	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hét
2-es vagy 3-as genotípus RVR** nélkül	180 mikrogramm	800 mg	24 hét
2-es vagy 3-as genotípus LVL RVR**-rel	180 mikrogramm	800 mg[(a)]	16 hét[(a)] vagy 24 hét
2-es vagy 3-as genotípus HVL RVR**-rel	180 mikrogramm	800 mg	24 hét

*RVR = rapid vírus válasz (rapid viral response) (HCV-RNS nem mutatható ki) a 4. héten és HCV-RNS nem mutatható ki a 24. héten;
**RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten
LVL = ≤800 000 NE/ml; HVL = >800 000 NE/ml.
[(a)] Jelenleg nem tisztázott, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése esetén a ribavirin magasabb adagja (pl. 1000/1200 mg/nap a testtömeg alapján) magasabb tartós virológiai választ (SVR) eredményez-e, mint a 800 mg/nap dózis.

A 24 hetes kezelés helyett 16 hétre lerövidített kezdeti kezelés végső klinikai hatása nem ismert, a kezelésre nem reagáló, illetve visszaeső betegek ismételt kezelésének szükségességét meg kell fontolni.

A Pegasys-monoterápia ajánlott időtartama 48 hét.

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A Pegasys javasolt dózisa ribavirinnel kombinálva 180 mikrogramm hetente egyszer, subcutan adva. A <75 kg testtömegű betegnek naponta 1000 mg, ≥75 kg testtömegű betegeknek naponta 1200 mg ribavirin adandó, a genotípustól függetlenül.
Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten a vírus kimutatható, be kell fejezni a kezelést. A terápia javasolt teljes ideje 48 hét. Amennyiben a korábbi peginterferon- és ribavirin-kezelésre nem reagáló, 1-es genotípussal fertőzött betegek kezelése indokolt, a terápia javasolt teljes ideje 72 hét (lásd 5.1 pont).

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

A Pegasys javasolt dózisa 180 mikrogramm hetente egyszer, 48 hétig, subcutan adva, önmagában, vagy ribavirinnel kombinálva. 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, <75 kg testtömegű betegnek

naponta 1000 mg, ≥75 kg testtömegű betegeknek naponta 1200 mg ribavirin adandó. Olyan betegeknek, akik nem 1-es genotípusú HCV-vel fertőzöttek, naponta 800 mg ribavirin adandó. A 48 hétnél rövidebb időtartamú kezelést még nem vizsgálták megfelelően.

Pegasys és vele kombinációban alkalmazott más gyógyszerekkel történő kezelés időtartama
Tanulmányozza a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is.

A terápiás válasz és a válasz elmaradásának prediktív értéke Pegasys és ribavirin kettős kombinációban – korábban nem kezelt betegek

Korai virológiai válasznak tekintendő, ha a terápia 12. hetére a HCV-RNS szintje legalább 2 log értékkel, vagy nem mérhető szintre csökkent. Ha ez bekövetkezett, tartós válasz volt várható (lásd 2. és 14. táblázat).

2. táblázat: A 12. hétre bekövetkező virológiai válasz prediktív értéke az ajánlott adagolási séma alkalmazása esetén, Pegasys kombinációs terápia során krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, felnőtteknél

Genotípus	**Negatív**			**Pozitív**		
	Nincs válasz a 12. hétre	Nincs tartós válasz	Prediktív érték	Válasz a 12. hétre	Tartós válasz	Prediktív érték
1-es genotípus (N = 569)	102	97	**95%** (97/102)	467	271	**58%** (271/467)
2-es és 3-as genotípus (N = 96)	3	3	**100%** (3/3)	93	81	**87%** (81/93)

A tartós válaszra vonatkozó negatív prediktív érték Pegasys-monoterápiával kezelt betegeknél 98% volt.
Hasonló negatív prediktív értéket figyeltek meg egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknél Pegasys-monoterápiát (100%, 130/130), vagy ribavirinnel kombinált terápiát alkalmaztak (98%, 83/85). Kombinációs terápiában részesülő 1-es genotípusú HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél 45%-os (50/110) és 2/3-as genotípusúaknál 70%-os (59/84) pozitív prediktív értéket figyeltek meg.

A terápiás válasz és a válasz elmaradásának valószínűsítése Pegasys és ribavirin kettős kombinációban – korábban kezelt betegek

A kezelésre nem reagáló betegeknél a 48 vagy 72 hetes, ismételt kezelés során a 12. heti vírusszuppresszió (nem kimutathatószint, azaz HCV-RNS-szint <50 NE/ml) a tartós virológia válasz tekintetében prediktívnek bizonyult. A tartós virológiai válasz elmaradásának valószínűsége 96% (363/380) 48 hetes kezeléssel és 96% (324/339) 72 hetes kezeléssel abban az esetben, ha a 12. hétre nem alakult ki vírusszuppresszió. A tartós virológiai válasz valószínűsége 35% (20/57) 48 hetes kezeléssel és 57% (57/100) 72 hetes kezeléssel abban az esetben, ha a 12. hétre kialakult a vírusszuppresszió.

Dózismódosítás mellékhatások miatt felnőtteknél

Általában
Ha közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások (klinikai és/vagy laboratóriumi) miatt dózismódosításra van szükség, a kezdeti dózis heti 135 mikrogrammra történő csökkentése általában elegendő felnőtteknél. Egyes esetekben szükséges lehet 90 mikrogrammra, vagy 45 mikrogrammra csökkenteni a dózist. A dózis újbóli emelése, akár az eredeti dózisra megfontolandó, ha a mellékhatások megszűntek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Haematológiai (lásd a 3. táblázatot is)
Felnőtteknél ajánlott a dózis csökkentése, ha az abszolút neutrophilszám (ANC) 500 - <750 sejt/mm^3. Azon betegek esetében, akiknél az abszolút neutrophilszám (ANC) <500 sejt/mm^3, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az abszolút neutrophilszám a >1000 sejt/mm^3 értéket el nem éri. A terápiát először 90 mikrogramm Pegasys-szal kell újra kezdeni és a neutrophil sejtszám alakulását figyelemmel kell kíséri.

A dózist akkor ajánlott 90 mikrogrammra csökkenteni, ha a vérlemezkeszám 25 000 - <50 000 sejt/mm^3. A kezelés megszakítása javasolt, ha a vérlemezkék száma <25 000 sejt/mm^3 szintre csökken.

Felnőtteknél a kezelés következtében fellépő anaemia kezelésére ajánlott eljárás a következő: a ribavirin dózist napi 600 mg-ra kell csökkenteni (200 mg reggel és 400 mg este), ha az alábbi pontok közül bármelyik fennáll: 1) a beteg hemoglobinkoncentrációja jelentős cardiovascularis betegség fennállása nélkül ≥8,5 g/dl és <10 g/dl értékek közé csökken, vagy 2) stabil cardiovascularis betegség fennállásakor a beteg hemoglobin koncentrációja ≥2 g/dl-rel csökken a kezelés bármely négy hete során. Az eredeti dózisra való visszatérés nem javasolt. A ribavirin-kezelést abba kell hagyni, ha bármelyik a következő pontok közül fennáll: 1) a beteg hemoglobinszintje szignifikáns cardiovascularis betegség nélkül <8,5 g/dl alá csökken; (2) stabil cardiovascularis betegség fennállása esetén a hemoglobin értéke <12 g/dl marad annak ellenére, hogy a beteg csökkentett dózist kapott 4 hétig. A kóros laboratóriumi paraméterek rendeződését követően a ribavirin-kezelést újra lehet kezdeni napi 600 mg-mal, ami tovább növelhető napi 800 mg-ra a kezelőorvos döntése alapján. Az eredeti dózisra való visszatérés nem javasolt.

3. táblázat: Dózismódosítás mellékhatások miatt felnőtt betegeknél (részletek a fenti szövegben)

	Ribavirin dózis csökkentése 600 mg-ra	Ribavirin-kezelés abbahagyása	Pegasys dózis csökkentése 135/90/45 mikrogrammra	Pegasys-kezelés abbahagyása	A kombináció adásának abbahagyása
Abszolút neutrophilszám			500 - <750 sejt/mm^3	<500 sejt/mm^3	
Vérlemezkeszám			25 000 - <50 000 sejt/mm^3		<25 000 sejt/mm^3
Hemoglobinszint - szívbetegség nélkül	<10 g/dl, ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobinszint - stabil szívbetegség esetén	≥2 g/dl-rel csökken bármely 4 hét alatt	<12 g/dl a 4 hetes csökkentett dózis ellenére			

Ribavirin intolerancia esetén a kezelés Pegasys-monoterápiával folytatandó.

Májfunkció
Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél gyakori a kóros májfunkciós laborértékek fluktuációja. A Pegasys injekcióval kezelt betegeknél a GPT (ALAT, alanin aminotranszferáz) aktivitás kiindulási érték fölé történő emelkedését észlelték, köztük olyan esetekben is, ahol létrejött a virológiai válasz.
A krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban, izolált esetekben GPT (ALAT) szintjének növekedést észleltek (≥10× a normálérték felső határa vagy ≥2× a kiindulási értékhez képest azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási GPT (ALAT) ≥10× a normálérték felső határa), amely dózismódosítás nélkül rendeződött 451 kombinációs terápiát kapó beteg közül 8 esetben. Ha a GPT (ALAT) szintjének emelkedése progresszív vagy tartósan fennáll, a dózist először 135 mikrogrammra kell csökkenteni. Ha a GPT (ALAT) szintje folyamatosan növekedik a dóziscsökkentés ellenére, vagy azt emelkedett bilirubinszint kíséri, ill. a májműködés dekompenzációja bizonyítható, a terápiát abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél nem ritka a GPT (ALAT) szintjének hirtelen, átmeneti emelkedése, mely néhány esetben meghaladja a normálérték felső határának tízszeresét és immunválaszra utalhat. A kezelést általában nem szabad elkezdeni, ha a GPT- (ALAT) szint a normálérték felső határának >10-szeresére emelkedik. A kezelés folytatását meg kell fontolni és a májfunkciót gyakrabban kell ellenőrizni a GPT (ALAT) szintjének hirtelen, átmeneti emelkedése alatt. Ilyenkor ha a Pegasys dózisát csökkentik, vagy a kezelést abbahagyják, a GPT- (ALAT) szint hirtelen, átmeneti emelkedésének megszűnése után kezelés újra indítható (lásd 4.4 pont).

Krónikus hepatitis B- és C-fertőzés – gyermekek és serdülők

A Pegasys újszülötteknél és 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél a benzil-alkohol segédanyag miatt ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Amennyiben a kezelést a beteg 18. életévének betöltése előtt kezdik el, a kezelés befejezéséig a gyermekgyógyászati adagolást kell folytatni.

A Pegasys adagolását gyermekeknél és serdülőknél a testfelszín (BSA) alapján kell meghatározni. A testfelszín (BSA) kiszámítására a Mosteller-képlet használata javasolt:

$$BSA\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Testmagasság\ (cm) x\ Testtömeg\ (kg)}{3600}\right)}$$

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés javasolt időtartama 48 hét.
Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt a szérum GPT- (ALAT) szint tartós megemelkedésének dokumentálva kell lennie. A válaszarány alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a GPT- (ALAT) szintjében a kiinduláskor nem észleltek emelkedést vagy minimális emelkedést észleltek (lásd 5.1 pont).

A Pegasys és ribavirin kombinációs kezelés időtartama krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a vírus genotípusától függ. 2-es és 3-as genotípusú vírus fertőzésben szenvedő betegeknél 24 hétig tartó kezelést, míg minden egyéb genotípusú vírus fertőzés esetén 48 hétig tartó kezelést kell alkalmazni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti 24 hetes kezelés ellenére még kimutatható szintű a HCV-RNS, a kezelést abba kell hagyni, mert nem valószínű, hogy a terápia folytatásával képesek lesznek elérni a tartós virológiai választ.

A Pegasys ajánlott dózisát 3 éves és betöltött 18 éves kor közötti, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, 0,54 m^2-nél nagyobb testfelszínű gyermekekre és serdülőkre, valamint 5 éves és betöltött 18 éves kor közötti, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 0,71 m^2-nél nagyobb testfelszínű gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: A Pegasys ajánlott adagolása krónikus hepatitis B-fertőzésben és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Testfelszín (BSA) tartomány (m^2)		**Heti dózis (mikrogramm)**
krónikus hepatitis C-fertőzés	**krónikus hepatitis B-fertőzés**	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Gyermekeknél és serdülőknél a toxicitástól függően legfeljebb három lépésben történő dózismódosítást lehet végrehajtani, a kezelés felfüggesztésének vagy abbahagyásának mérlegelése előtt (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A Pegasys ajánlott dózismódosítása krónikus hepatitis B-fertőzésben vagy krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Kezdő dózis (mikrogramm)	Dóziscsökkentés 1. szint (mikrogramm)	Dóziscsökkentés 2. szint (mikrogramm)	Dóziscsökkentés 3. szint (mikrogramm)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

A 6. táblázat tartalmazza a Pegasys dózisának módosítására vonatkozó ajánlásokat toxicitás esetén krónikus hepatitis B-fertőzésben és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

6. táblázat: Javasolt dózismódosítás toxicitás esetén krónikus hepatitis B-fertőzésben vagy krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Toxicitás	Pegasys dózismódosítása
Neutropenia	500 - <750 sejt/mm^3: azonnali, 1. szintre történő dóziscsökkentés. 250 - <500 sejt/mm^3: a kezelést fel kell függeszteni, amíg vissza nem tér a ≥ 1000 sejt/mm^3 értékre, majd a dózis 2. szintre történő csökkentésével a kezelést folytatni lehet, monitorozás mellett. <250 sejt/mm^3 (vagy lázas neutropenia): a kezelés abbahagyása.
Thrombocytopenia	Vérlemezkeszám 25 000 - <50 000 sejt/mm^3: 2. szintre történő dóziscsökkentés. Vérlemezkeszám <25 000 sejt/mm^3: a kezelés abbahagyása.
Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminász-szint (GPT, ALAT)	A normálérték felső határát ≥ 5-szörösen, de <10-szeresen meghaladó, tartós vagy növekvő emelkedés esetén a dózist 1. szintre csökkenteni és a GPT- (ALAT) szintet hetente monitorozni kell, hogy az enzimszint stabil értékéről vagy csökkenéséről megbizonyosodjunk. A normálérték felső határát ≥10-szeresen, tartósan meghaladó GPT-(ALAT) szint értékeknél a kezelést abba kell hagyni.

Dózismódosítás gyermekeknél és serdülőknél – Pegasys és ribavirin kettős terápia

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 5 és betöltött 18 év közötti korú gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin ajánlott dózisát a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a céldózis napi 15 mg/ttkg, két részre osztva. A 23 kg-os vagy nagyobb testtömegű gyermekek, illetve serdülők 200 mg-os ribavirin tablettával történő kezelésére vonatkozó adagolási ajánlást a 7. táblázat mutatja. A 200 mg-os tabletta eltörését a betegnek és a gondozójának is tilos megkísérelnie.

7. táblázat: Ribavirin adagolási útmutató krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, 5 éves-betöltött 18 éves közötti korú gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg (kg)	Ribavirin napi dózis (kb. 15 mg/ttkg/nap)	Ribavirin tabletták száma
23 – 33	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
34 – 46	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
47 – 59	800 mg/nap	2×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
60 – 74	1000 mg/nap	2×200 mg tabletta reggel 3×200 mg tabletta este

Testtömeg (kg)	Ribavirin napi dózis (kb. 15 mg/ttkg/nap)	Ribavirin tabletták száma
≥75	1200 mg/nap	3×200 mg tabletta reggel 3×200 mg tabletta este

Fontos megjegyezni, hogy a ribavirin monoterápiaként soha nem alkalmazható. Ellenkező ajánlás hiányában, minden egyéb toxicitás kezelésére a felnőttekre vonatkozó javaslatokat kell követni.

Gyermekeknél és serdülőknél a ribavirin-kezeléssel összefüggésbe hozható toxicitás, mint pl. a kezelés következtében fellépő anaemia, esetén csökkenteni kell a teljes dózist. A dóziscsökkentés mértékét a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Ajánlás a ribavirin dóziscsökkentésére krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Teljes dózis (kb. 15 mg/ttkg/nap)	Dózismódosítás egy lépésben (kb. 7,5 mg/ttkg/nap)	Ribavirin tabletták száma
400 mg/nap	200 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel.
600 mg/nap	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
800 mg/nap	400 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 1×200 mg tabletta este
1000 mg/nap	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este
1200 mg/nap	600 mg/nap	1×200 mg tabletta reggel 2×200 mg tabletta este

Különleges betegcsoportok

Idősek
A PEG-IFN-α-2a ajánlott adagolását a Pegasys dózis idős betegeknél történő alkalmazásakor nem szükséges megváltoztatni (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Nem szükséges a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél. Súlyos vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek a 135 mikrogrammos csökkentett dózis javasolt, hetente egyszer (lásd 5.2 pont). Tekintet nélkül a kezdő dózisra vagy a vesekárosodás fokára, a betegeket megfigyelés alatt kell tartani és a Pegasys dózist megfelelő mértékben csökkenteni kell, ha a terápia során mellékhatások jelentkeznek.

Májkárosodás
Kompenzált cirrózisos (pl. Child-Pugh A stádiumú) betegek esetében a Pegasys hatásosnak és biztonságosnak bizonyult. Enyhe májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek esetén nem szükséges a PEG-IFN-α-2a dózisának módosítása. A Pegasys-t nem vizsgálták dekompenzált májcirrózisban (pl. Child-Pugh B/C stádiumok, vagy vérző oesophagealis varixok), és alkalmazása ellenjavallt ezen betegeknél (lásd 4.3 pont).

A Child-Pugh osztályozással a betegek A, B és C stádiumba, vagyis „enyhe”, „közepesen súlyos”, és „súlyos” stádiumokba sorolhatók, amik az 5 - 6, 7 - 9 és 10 - 15 pontoknak felelnek meg.

Módosított értékelés

Értékelés	Abnormalitás foka	Pontszám
Encephalopathia	Nincs 1 – 2 fokozat 3 – 4 fokozat*	1 2 3
Ascites	Nincs Enyhe Közepes	1 2 3
Szérum bilirubinszintje (mg/dl) SI egység = µmol/l	<2 2,0 - 3 >3 <34 34 - 51 >51	1 2 3 1 2 3
Szérum albuminszintje (g/dl)	>3,5 3,5 - 2,8 <2,8	1 2 3
INR	<1,7 1,7 - 2,3 >2,3	1 2 3

*pontozás Trey, Burns és Saunders (1966) szerint

Gyermekek és serdülők (myeloproliferatív betegségek)
A Pegasys a benzil-alkohol segédanyag miatt ellenjavallt újszülötteknél és 3 éves kor alatti kisgyermekeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).
A Pegasys biztonságosságát és hatásosságát myeloproliferatív betegségekben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.
Korlátozott tapasztalat van 3 éves és 5 éves kor közötti vagy a korábban sikertelenül kezelt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekek és serdülők Pegasys-kezelésével kapcsolatban. Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben vagy vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők kezelésével kapcsolatban nincs adat.

Az alkalmazás módja

A Pegasys-t subcutan kell beadni a has vagy a comb bőre alá. A vizsgálatokban a Pegasys-expozíció csökkent, ha a Pegasys-t a karba adták (lásd 5.2 pont).

A Pegasys úgy lett kifejlesztve, hogy azt a beteg vagy gondozója be tudja adni. Egy fecskendőt egy személy használhat fel és a fecskendő egyszer használatos.

A gyógyszer beadását végző, nem egészségügyi szakemberek számára megfelelő oktatás javasolt. A dobozban elhelyezett, „Információk a felhasználó számára” c. tájékoztatóban leírtakat a betegnek körültekintően követnie kell.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, az alfa-interferonokkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kórtörténetben szereplő vagy jelenlegi autoimmun betegségek.
- Már fennálló pajzsmirigybetegség, kivéve, ha az a hagyományos kezeléssel kontrollálható.
- Súlyos májműködési zavar vagy dekompenzált májcirrózis.
- Súlyos szívbetegség az anamnézisben, beleértve az instabil vagy kontrollálatlan szívbetegséget az elmúlt hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Cirrhosisban szenvedő és ≥6 Child-Pugh pontszámmal rendelkező, HIV-HCV-fertőzött betegek, kivéve, ha az gyógyszerek, például atazanivir és indinavir okozta indirekt hyperbilirubinaemia következménye.

- Telbivudinnel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).
- Újszülöttek és három évesnél fiatalabb gyermekek, a benzil-alkohol segédanyag miatt (lásd 4.4 pont, benzil-alkohol).
- Gyermekeknél jelenleg fennálló vagy korábbi súlyos pszichiátriai betegség, különösen súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) zavarok: súlyos KIR hatások, különösen depresszió, öngyilkossági gondolatok és öngyilkossági kísérlet fordult elő egyes betegeknél a Pegasys-terápia során és a kezelés befejezése után is, főleg a 6 hónapos követési periódus alatt. Egyéb KIR hatásokat, pl. agresszív viselkedést (mely néha mások ellen irányult, mint gyilkossági gondolat), bipoláris zavarokat, mániát, zavartságot és a mentális státus változását is megfigyelték alfa-interferon-kezelés során. Minden beteget szigorúan kell ellenőrizni, hogy nem jelentkezik-e náluk pszichiátriai zavarra utaló bármilyen jel vagy tünet. Pszichiátriai betegség tüneteinek fellépése esetén a gyógyszert rendelő orvosnak gondolnia kell arra, hogy a fellépő mellékhatások akár súlyosak is lehetnek, ezért szükség esetén azok megfelelő kezelését is fontolóra kell vennie. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy rosszabbodnak, vagy öngyilkossági gondolatok fedezhetők fel, ajánlatos a Pegasys-kezelést abbahagyni és a beteget megfigyelni, adott esetben akár pszichátriai kezelésben is részesíteni.

Súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknek a kórtörténetében súlyos pszichiátriai betegség szerepel: ha súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő betegeknek vagy olyan betegeknek, akiknek a kórtörténetében súlyos pszichiátriai betegség szerepel, Pegasys-kezelésben kell részesülniük, a kezelést csak akkor szabad elkezdeni, ha a pszichiátriai betegség megfelelő, egyedileg történő diagnosztizálása és kezelése biztosított.
A Pegasys alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél jelenleg súlyos pszichiátriai betegség áll fenn, vagy ilyen korábban előfordult (lásd 4.3 pont).

Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek: Azoknál a HCV-fertőzött betegeknél, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabisz stb.) betegség áll fenn, alfa-interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbatiójának a kockázata. Ha az alfa-interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknél, a pszichiátriai kísérőbetegségek meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonó, interdiszciplináris megközelítés, a beteg vizsgálata, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):

A legfeljebb 48 hétig tartó, ribavirinnel kombinációban vagy anélkül alkalmazott, Pegasys-kezelés alatt a 3-17 éves gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg csökkenése és a növekedés elmaradása gyakori volt (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A kezelés várható előnyét egyedi megfontolás alapján, körültekintően mérlegelni kell azokkal a biztonságossági eseményekkel szemben, amelyeket a klinikai vizsgálatokban gyermeknél és serdülőknél észleltek (lásd 4.8 és 5.1 pont). Fontos figyelembe venni, hogy a ribavirinnel kombinációban vagy anélkül alkalmazott Pegasys-kezelés a terápia során gátolja a növekedést, a növekedés gátlásának visszafordíthatósága bizonytalan.

A növekedés gátlásának kockázatát mérlegelni kell a gyermek betegségének jellegzetességeivel, mint például a betegség bizonyított progressziójával (igazolt fibrosis), a betegség progresszióját esetleg negatívan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. egyidejű HIV-fertőzés), továbbá a válaszreakció prognosztikai tényezőivel szemben (a hepatistis B-fertőzésre főleg a HBV genotípus és a GPT-(ALAT) szint, a hepatitis C-fertőzésre főleg a HCV genotípus és a HCV-RNS-szint) (lásd 5.1 pont).

Amennyiben lehetséges, a gyermeket a pubertáskori gyors növekedés után kell kezelni, hogy a növekedés elmaradásának kockázata csökkenjen. Nincs a szexuális érésre gyakorolt hosszú távú hatásokra vonatkozó adat.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Laboratóriumi vizsgálatok a kezelés megkezdése előtt és alatt

A Pegasys-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében ajánlott a szokásos haematológiai és biokémiai laborvizsgálatok elvégzése.

A következő értékek esetén indítható kezelés:
- vérlemezkeszám ≥90 000 sejt/mm^3
- abszolút neutrophilszám (ANC) ≥1500 sejt/mm^3
- megfelelő pajzsmirigyfunkció (TSH és T4)

A vérképvizsgálatot a 2. és 4. hét után újra meg kell ismételni, míg a biokémiai tesztek kontrollja a 4. héten esedékes. A laboratóriumi paramétereket rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán (beleértve a vércukorszint ellenőrzést).

A klinikai vizsgálatokban Pegasys-kezelés során csökkent az összfehérvérsejt (WBC) és az abszolút neutrophilszám (ANC). A csökkenés rendszerint a kezelés első 2 hetében kezdődik (lásd 4.8 pont). További csökkenés 8 hetes kezelést követően ritkán fordult elő. Az abszolút neutrophilszám csökkenése a dózis csökkentésével, vagy a kezelés megszakításával reverzibilis volt (lásd 4.2 pont), a betegek többségénél 8 hét alatt elérte a normál értéket, és kb. 16 hét alatt az összes betegnél visszaállt a vizsgálat kezdetén mért szintre.

A Pegasys-kezelés hatására csökkent a vérlemezkék száma, ami a kezelés utáni követési periódus alatt érte el újra a kezelés előtti szintet (lásd 4.8 pont). Néhány esetben dózismódosításra lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Anaemia (hemoglobin <10 g/dl) a krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek legfeljebb 15%-ánál volt megfigyelhető a Pegasys és ribavirin kombináció klinikai vizsgálata során. Az előfordulás gyakorisága a kezelés időtartamától és a ribavirin dózisától függ (lásd 4.8 pont). Nők esetében nagyobb az anaemia kialakulásának kockázata.

A Pegasys injekciót óvatosan kell adagolni, ha egyéb, potenciálisan mieloszuppresszív hatású gyógyszert is kap a beteg.

Ribavirin és peginterferon azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és a 7. hét között pancytopeniat és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás 4-6 héten belül reverzibilis volt a HCV antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után, és nem jelentkezett egyik terápia önmagában történő újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

Pegasys és ribavirin kombinációs terápia alkalmazását nem vizsgálták olyan, korábbi kezelésre nem reagáló, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akik az előző kezelésüket hematológiai mellékhatás miatt szakították meg. Az orvosnak ezeknél a betegeknél a kezeléssel kapcsolatos döntés meghozásakor az ismételt kezelés előnyeit és kockázatait gondosan mérlegelnie kell.

Endokrin rendszer

Kóros pajzsmirigyműködést, vagy a már meglévő pajzsmirigybetegségek rosszabbodását figyelték meg alfa-interferonok, így Pegasys-kezelés során is. A Pegasys-terápia megkezdése előtt a TSH- és T4-szintet ellenőrizni kell. A Pegasys-kezelés elkezdhető vagy folytatható, ha gyógyszeres kezeléssel a TSH-szint a normál tartományban tartható. A kezelés során a TSH-szintet meg kell határozni, ha a betegnél kóros pajzsmirigyműködésre jellemző klinikai tünetek lépnek fel (lásd 4.8 pont). A Pegasys alkalmazása során megfigyeltek hypoglykaemiát, hyperglykaemiát és diabetes mellitust (lásd 4.8 pont). Az ilyen tüneteket mutató betegek közül azok, akiknek állapota nem kontrollálható gyógyszeres kezeléssel, nem részesülhetnek sem Pegasys-monoterápiában, sem Pegasys-ribavirin kombinációs kezelésben. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során alakulnak ki ezek a tünetek, és gyógyszeresen nem kontrollálhatók, a Pegasys- vagy Pegasys-ribavirin kombinációs kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.3 pont).

Szív- és érrendszer

Hypertensio, supraventricularis arrhythmia, pangásos szívelégtelenség, mellkasi fájdalom és miokardiális infarktus is előfordulhat alfa-interferon-kezelés, így Pegasys-kezelés során is. Ismert szívműködési zavar esetén javasolt EKG-t készíteni a Pegasys-kezelés megkezdése előtt. Ha a cardiovascularis státusban bármilyen romlás következik be, a kezelést fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni. Ha cardiovascularis betegségben szenvedőknél anaemia lép fel, akkor a ribavirin dózisát csökkenteni kell, vagy abba kell hagyni a ribavirin-kezelést (lásd 4.2 pont).

Májfunkció

Azon betegek esetében, akiknél a májműködés dekompenzációjának tünetei jelennek meg a kezelés során, a Pegasys adását abba kell hagyni. A Pegasys-kezelés során előfordult, hogy a GPT- (ALAT) szint a kiindulási érték fölé emelkedett, olyan krónikus hepatitis C-fertőzésben és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél is, akiknél virológiai válasz jött létre. A májenzimek szintjét és a májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell a hosszú távú Pegasys-kezelésben részesülő betegeknél. Ha a GPT- (ALAT) szint növekedés progresszív és klinikailag szignifikáns mértékű marad a dóziscsökkentés ellenére, vagy a direkt bilirubinszint növekedésével jár együtt, a terápiát abba kell hagyni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Eltérően a krónikus hepatitis C-fertőzéstől, krónikus hepatitis B-fertőzésben nem ritka a betegség súlyosbodása a terápia alatt, mely átmeneti és potenciálisan szignifikáns szérum GPT- (ALAT) szint emelkedéssel jellemezhető. A Pegasys HBV-fertőzés kezelésében végzett klinikai vizsgálataiban a kifejezett transzaminázszint emelkedést a májfunkció más jellemzőinek enyhe változása kísérte, a máj dekompenzáció jelei nélkül. Az esetek körülbelül felében, ahol a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó emelkedés előfordult, a Pegasys dózisát csökkentették, vagy felfüggesztették az adagolást amíg az emelkedés meg nem szűnt, a többi esetben a kezelést változatlanul folytatták. A májfunkció gyakoribb ellenőrzése minden esetben indokolt volt.

Túlérzékenység

Súlyos, akut túlérzékenységi reakciókat (pl. urticariát, angiooedemat, bronchusgörcsöt, anaphylaxiát) ritkán tapasztaltak alfa-interferon-terápia során. Ha ez előfordul, a kezelést abba kell hagyni és azonnal megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni. Átmenetileg jelentkező kiütések esetén nem szükséges a kezelést megszakítani.

Autoimmun betegség

Alfa-interferon-kezelés során auto-antitestek és autoimmun betegségek alakulhatnak ki. Autoimmun kórképekre hajlamos betegeknél nagyobb a betegség kialakulásának kockázata. Az autoimmun betegségekre jellemző jeleket vagy tüneteket mutató betegeket gondosan ki kell vizsgálni és az interferon-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait újra mérlegelni kell (lásd *Endokrin rendszer* 4.4 és 4.8 pont).

Vogt–Koyanagi–Harada- (VKH) szindróma eseteket jelentettek interferonnal kezelt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél. Ez a szindróma egy granulomatosus gyulladásos betegség, amely a szemeket, a hallórendszert, az agyhártyákat és a bőrt érinti. Ha a VKH-szindróma gyanúja fennáll, az antivirális kezelést meg kell szakítani, és a kortikoszteroid-kezelést kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

Láz/fertőzések

Bár a láz társulhat az interferon-terápia során gyakran jelentkező influenzaszerű tünetekkel, a tartósan fennálló láz egyéb lehetséges okait, különösen a komoly fertőzéseket (bakteriális, vírusos, gombás) ki kell zárni, főleg a neutropeniás betegek esetében. Alfa-interferonnal történő kezelés, így Pegasys-terápia során is jelentettek súlyos (bakteriális, vírusos, gombás) fertőzéseket és sepsist. Azonnal megfelelő antiinfekciós kezelést kell alkalmazni, és a terápia felfüggesztését meg kell fontolni.

Szemészeti elváltozások

A Pegasys-kezelés során ritkán jelentették retinopathiák előfordulását, pl. retina bevérzés, gyapottépéses góc, papillooedema, opticus neuropathia és retinalis artéria vagy véna elzáródása, melyek látásvesztést okozhatnak. Minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt. Látásromlásról vagy látásvesztésről panaszkodó betegeket azonnal teljeskörű szemészeti kivizsgálásra kell küldeni. Azokon a felnőtteknél, illetve gyermekeknél vagy serdülőknél, akiknek már előzőleg is voltak szemészeti panaszai, (pl. diabeteses vagy hypertoniás retinopathia) rendszeres szemészeti vizsgálatokat kell végezni a Pegasys-terápia során. A Pegasys-kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés alatt a szemészeti rendellenességek romlanak, vagy újak jelentkeznek.

Tüdőelváltozások

A Pegasys-terápia során jelentettek a tüdőt érintő elváltozásokat, pl. nehézlégzés, pulmonaris infiltratio, pneumonia és pneumonitis. Tartós vagy megmagyarázhatatlan pulmonalis infiltratio vagy a tüdő funkciójának romlása esetén a kezelést abba kell hagyni.

Bőrelváltozások

Az alfa-interferonok alkalmazása együtt járhat a psoriasis és a sarcoidosis fellángolásával vagy kialakulásával. A Pegasys-kezelést psoriasisos betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és ha a beteg állapota rosszabbodik, vagy ha psoriasis újonnan jelentkezik, akkor a kezelés abbahagyása megfontolandó.

Transzplantáció

A Pegasys- és ribavirin-kezelés hatásossága és biztonságossága máj- és egyéb szervtranszplantált betegeknél nem bizonyított. Önmagában, illetve ribavirinnel kombinációban adott Pegasys-kezelés alatt máj- és vesegraft-kilökődést jelentettek.

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzés

Kérjük, vegye figyelembe a HCV terápiával együtt alkalmazott antiretrovirális készítmények alkalmazási előírását is, ezen készítmények toxicitásának megismerése és annak kezelése céljából. Ezek a toxikus hatások át is fedhetik a ribavirinnel együtt vagy monoterápiában alkalmazott Pegasys toxikus hatását. Az NR15961 vizsgálatban a betegek egyidejűleg kaptak stavudint és interferon-kezelést ribavirinnel, vagy ribavirin nélkül, ezeknél a betegeknél a pancreatitis és/vagy tejsavas acidózis előfordulása 3% (12/398) volt.

A HIV-vel is fertőzött betegeknél, akik „nagyon aktív anti-retrovirális terápiát" (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) kapnak, nagyobb a tejsavas acidózis kialakulásának kockázata. A HAART-tal együtt a Pegasys és ribavirin kombinációt elővigyázatossággal kell adni (lásd ribavirin alkalmazási előírás).

Egyidejű fertőzésben szenvedő, előrehaladott stádiumú cirrózisos betegeknél, akik HAART-ot kapnak, nagyobb a májműködés dekompenzációjának kockázata és haláleset is előfordulhat, ha a ribavirint interferonnal, így Pegasys-kezeléssel kombinálva adják. Egyidejű fertőzésben szenvedő, cirrózisos betegeknél a máj dekompenzáció az alapvető paraméterek következő változásaival járhat együtt: emelkedett szérum-bilirubinszint, csökkent hemoglobinszint, emelkedett alkalikus-foszfatázszint, csökkent vérlemezkeszám, és didanozin- (ddI) kezelés.

Ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Az egyidejű fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelés alatt szigorúan monitorozni kell a dekompenzált májműködésre utaló jeleket és tüneteket (beleértve az ascitest, encephalopathiát, varix vérzést, a máj károsodott szintetizáló működését; pl.: Child-Pugh pontszám 7 vagy annál nagyobb). A Child-Pugh pontszámot a kezeléssel kapcsolatos körülmények (pl.: indirekt hyperbilirubinaemia, csökkent albuminszint) is befolyásolhatják, és az nem feltétlenül a májműködés dekompenzációjának tulajdonítható. A Pegasys-kezelést azonnal abba kell hagyni dekompenzált májműködésű betegek esetében.

Olyan egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akik CD4 sejtszáma 200 sejt/µl alatt van, korlátozott mértékben állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok. Az alacsony CD4 sejtszámmal rendelkező betegeket ezért nagyon körültekintően kell kezelni.

Dentalis és periodontalis betegségek

Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél dentalis és periodontalis betegségek fordultak elő, melyek a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezen kívül tartós Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél a szájszárazságnak károsító hatása lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Ezért a betegeknek naponta kétszer alaposan fogat kell mosniuk és rendszeresen fogászati vizsgálaton kell résztvenniük. Emellett néhány betegnél hányás is jelentkezhet. Amennyiben ez a tünet jelentkezik, a betegeknek alapos szájöblítést kell tanácsolni.

Segédanyagok

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciókat okozhat. Újszülöttek esetében a benzil-alkohol intravénás alkalmazása összefüggésbe hozható súlyos nemkívánatos eseményekkel és halállal (zihálás szindróma). Koraszülötteknek és újszülötteknek tilos adni. Csecsemőknél és 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél toxikus mellékhatásokat és anaphylactoid reakciókat okozhat.

Nagy mennyiségben csak körültekintéssel alkalmazható és csak akkor, ha elengedhetetlenül szükséges, különösen máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél, az akkumuláció és a toxicitás kockázata miatt (metabolikus acidózis).

A készítmény poliszorbát 80-at tartalmaz. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A Pegasys 180 mikrogramm adása hetente egyszer, négy hétig, egészséges férfi önkénteseknél nem változtatta meg a mefenitoin, a dapszon, a debrizokin és a tolbutamid farmakokinetikai profilját, ami arra utal, hogy a Pegasys nem hat a citokróm P450 3A4, 2C9, 2C19 és 2D6 izoenzimek *in vivo* metabolikus aktivitására.

Ugyanebben a vizsgálatban a teofillin (a citokróm P450 1A2 aktivitás markere) AUC-értékének 25%-os emelkedését figyelték meg, ami annak a jele, hogy a Pegasys a citokróm P450 1A2 inhibitora. A Pegasys és teofillin kombinált kezelésben részesülő betegeknél a teofillin szérumkoncentrációt ellenőrizni kell és a teofillin dózisát szükség esetén módosítani kell. A teofillin és a Pegasys közötti kölcsönhatás valószínűleg négy hétnél hosszabb Pegasys-terápia után maximális.

<u>HCV- vagy HBV-monoinfekcióban szenvedő betegek</u>

Egy farmakokinetikai vizsgálatban 24 HCV-fertőzésben szenvedő betegnek metadon fenntartó kezelést adtak (medián dózis: 95 mg, 30 mg-tól 150 mg-ig terjedő tartományban) négy hétig, hetente egyszer adott Pegasys 180 mikrogramm sc. kezelés mellé. Az átlagos metadon-szint ezeknél a betegeknél a kiindulási értékhez képest 10-15%-kal magasabb volt. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége ismeretlen, mindazonáltal a betegeket a metadon toxicitás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében ellenőrizni kell. Különösen azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú metadon-kezelést kapnak, mérlegelni kell QTc-intervallum megnyúlásának kockázatát.

A ribavirin inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metiltioinozin-monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. Peginterferon-alfa-2a és ribavirin azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a ribavirin és azatioprin együttadásának előnye nagyobb a lehetséges kockázatnál, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és ekkor az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Pivotális, III. fázisú vizsgálatok farmakokinetikai alvizsgálatainak eredményei azt mutatták, hogy nincs farmakokinetikai kölcsönhatás HBV-vel fertőzött betegek esetében a lamivudin és Pegasys, illetve HCV-vel fertőzött betegek esetében a Pegasys és a ribavirin között.

Egy klinikai vizsgálatban a HBV kezelésére naponta 600 mg telbivudin és hetente egyszer 180 mikrogramm *sub cutan* adott pegilált interferon alfa-2a kombinációjának vizsgálata azt mutatja, hogy a kombináció perifériás neuropathia kialakulásának fokozott kockázatával társul. Ezeknek az eseményeknek a mechanizmusa nem ismert; így a telbivudin és más interferonok (pegilált vagy standard) együttadása szintén fokozott kockázattal járhat. A telbivudin és az interferon-alfa (pegilált vagy standard) kominációjának előnyét jelenleg még nem állapították meg. Emiatt a Pegasys és telbivudin kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek

Nem figyeltek meg egyértelmű gyógyszerkölcsönhatást 47 egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegnél, akiknél egy 12 hetes farmakokinetikai alvizsgálatot végeztek a ribavirin egyes nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (lamivudin, zidovudin, vagy sztavudin) intracelluláris foszforilációjára gyakorolt hatásának elemzésére. Azonban a nagy variabilitás miatt a konfidenciaintervallumok meglehetősen szélesek voltak. Úgy látszik, hogy a nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (NRTI-k) egyidejű adagolása a ribavirin plazmaszintjét nem befolyásolja.

Nem ajánlott a ribavirint és didanozint együtt adni. A didanozin vagy az aktív metabolit (dideoxiadenozin-5'-trifoszfát) vérszintje nő *in vitro*, ha a didanozint együtt adják ribavirinnel. Halálos kimenetelű májelégtelenség és perifériás neuropátia, pancreatitis és szimptómás hyperlactaemia/tejsavas acidózis fordult elő ribavirinnel történő együttadás esetén.

Ribavirin által kiváltott anaemia súlyosbodását jelentették, amikor HIV-elleni kezelés részeként zidovudint alkalmaztak, bár a pontos mechanizmus még nem ismert. Ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt (lásd 4.4 pont). A már folyamatban lévő kombinációs antiretrovirális-kezelés esetén a zidovudin helyettesítését meg kell fontolni. Ez különösen fontos olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében zidovudin által kiváltott anaemia szerepel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásról nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a peginterferon-alfa-2a tekintetében. Az állatokon interferon-alfa-2a-val végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Pegasys terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó kockázat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a peginterferon-alfa-2a illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőnél fellépő nem kívánatos események kockázata miatt a kezelés megkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

A peginterferon-alfa-2a női termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan nincsenek adatok. Nőstény majmoknál a peginterferon-alfa-2a adása mellett a menstruációs ciklus meghosszabbodását figyelték meg (lásd 5.3 pont).

Alkalmazás ribavirinnel
A ribavirinnek szignifikáns teratogén és/vagy embriocid hatása van minden állatfajon. A ribavirin terápia ellenjavallt terhes nőknél. Rendkívüli gondossággal kell eljárni a terhesség elkerülése érdekében a Pegasys-szal kezelt nők, vagy Pegasys-szal kezelt férfiak partnerei esetében, ha a Pegasys-t ribavirinnel kombinálva adják. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 4 hónapig a kezelés befejezése után. A férfiaknak vagy nő partnereiknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés befejezése után. Kérjük, vegye figyelembe a ribavirin alkalmazási előírását is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pegasys kis- vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akiknél szédülés, zavartság, aluszékonyság vagy fáradtság jelentkezik, azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek járművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Polycythaemia vera és esszenciális thrombocythaemia

A polycythaemia verában és esszenciális thrombocythaemiában szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és retrospektív elemzések eredményei nem mutattak a krónikus hepatitis C-fertőzésben vagy krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél megfigyelt, és a 9. táblázatban felsorolt mellékhatásokhoz képest további mellékhatásokat.

A leggyakoribb mellékhatások az influenzaszerű tünetek, az injekció beadási helyén kialakuló reakciók, perifériás szenzoros neuropathiák, látászavarok, 1-es/2-es fokú depresszió, leukopenia, a máj GOT transzaminázszintjének emelkedése, hypertonia, fáradtság, lymphopenia, anaemia és lymphocytopenia, hasmenés, hányinger, fejfájás, mozgásszervi fájdalom, bőrtoxicitás, asthenia és gastrointestinalis tünetek.

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatokban, 48 hetes kezelés és 24 hetes követési időszak alapján a Pegasys biztonságossági profilja krónikus hepatitis B-fertőzésben hasonló volt, mint krónikus hepatitis C-fertőzésben. A láz kivételével, a jelentett mellékhatások többségének gyakorisága jelentősen kisebb volt a Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél, mint a Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 9. táblázat). A vizsgálatok során mellékhatásokat tapasztaltak a Pegasys-szal kezelt betegek 88%-ánál és a lamivudinnal kezelt komparátorcsoport 53%-ánál, míg súlyos mellékhatásokat tapasztaltak a Pegasys-szal kezelt betegek 6%-ánál és a lamivudinnal kezelt betegek 4%-ánál. Mellékhatások vagy laboratóriumi eltérések miatt a betegek 5%-ánál hagyták abba a Pegasys-kezelést és kevesebb mint 1%-ánál a lamivudin-kezelését. A kezelést abbahagyó cirrózisos betegek százalékos aránya minden kezelési csoportban hasonló volt, mint az összpopulációban.

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő felnőtt betegek

A Pegasys alkalmazásakor leggyakrabban előforduló mellékhatások gyakorisága és súlyossága hasonló az interferon-alfa-2a alkalmazásánál tapasztalt mellékhatásokkal (lásd 9. táblázat). A Pegasys 180 mikrogram alkalmazása esetén jelentett leggyakoribb mellékhatások általában enyhe és közepes súlyosságúak voltak, és a dózis módosítása vagy a kezelés abbahagyása nélkül rendezhetők voltak.

Krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, korábbi kezelésre nem reagáló betegek

Összességében, a Pegasys és ribavirin kombináció biztonságossági profilja a korábbi kezelésre nem reagáló betegek esetében hasonló volt a korábban nem kezelt betegekéhez. Egy pegilált interferon-alfa-2b/ribavirin-kezelésre nem reagáló betegeknél végzett klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek 48 vagy 72 hetes kezelést kaptak, a nemkívánatos hatások vagy laboratóriumi eltérések miatti Pegasys- és ribavirin-kezelés megszakításának gyakorisága a 48 hetes karok esetében 6% és 7%, a 72 hetes karok esetében 12% és 13% volt. Ehhez hasonlóan a cirrózisos vagy kialakulóban lévő cirrózisos betegek esetében a Pegasys- és ribavirin-kezelés megszakításának gyakorisága a 72 hetes karokon nagyobb volt (13% és 15%), mint a 48 hetes karokon (6% és 6%). Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik az előző pegilált interferon-alfa-2b/ribavirin-terápiát hematológiai toxicitás miatt szakították meg.

Egy másik klinikai vizsgálatban a kezelésre nem reagáló, előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban (Ishak-féle pontszám 3-tól 6-ig) szenvedő és alacsony, 50 000 sejt/mm^3 kiindulási vérlemezke számú beteget 48 hétig kezelték. A vizsgálat első 20 hetében észlelt hematológiai laboratóriumi eltérések között szerepelt anaemia (a betegek 26%-ánál tapasztaltak <10 g/dl-es hemoglobinszintet), neutropenia (30%-nál tapasztaltak <750 sejt/mm^3 ANC-t) és thrombocytopenia (13%-nál tapasztaltak <50 000 sejt/mm^3 vérlemezkeszámot) (lásd 4.4 pont).

Egyidejű krónikus hepatitis C- és HIV-fertőzés

Az egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél a csak Pegasys-szal vagy a Pegasys és ribavirin kombinációjával kezelt betegeknél észlelt mellékhatásprofil hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél észlelthez. Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát kapó HIV-HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél más nemkívánatos hatásokat is jelentettek a betegek ≥1% - ≤2%-ánál: hyperlactacidaemia/lactacidosis, influenza, pneumonia, érzelmi labilitás, apátia, tinnitus, pharyngolaryngeális fájdalom, cheilitis, szerzett lipodystrophia és chromaturia. Pegasys-kezelés hatására az abszolút CD4+ sejtszám az első 4 héten belül csökkent anélkül, hogy a CD4+ sejt százalékos aránya csökkent volna. A CD4+ sejtszám csökkenése reverzibilis volt a dózis csökkentésekor, vagy a terápia abbahagyásakor. A Pegasys alkalmazásának nem volt észlelhető negatív hatása a HIV virémia csökkenésére a terápia, vagy az utánkövetés során. Csak kevés adat áll rendelkezésre olyan egyidejű fertőzésben szenvedő betegeknél, akik CD4+ sejtszáma <200/µl.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 9. táblázat összefoglalja azokat a nemkívánatos mellékhatásokat, melyeket Pegasys-monoterápia során HBV-vel és HCV-vel fertőzött felnőtt betegek esetén vagy HCV-vel fertőzött betegek ribavirinnel végzett kombinációs terápiája során jelentettek. A klinikai vizsgálatokban jelentett nemkívánatos hatások csoportosítása a következő gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000). A forgalomba hozatalt követően, spontán jelentett nemkívánatos hatások gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos mellékhatások Pegasys-monoterápiában részesülő betegeknél vagy ribavirin kombinációs terápiában részesülő betegeknél

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		bronchitis, felső légúti fertőzés, oralis candidiasis, herpes simplex-fertőzés, gomba-, vírus- és bakteriális fertőzések	pneumonia, bőrfertőzés	endocarditis, otitis externa		sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			májdaganat			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		thrombo-cytopenia, anaemia, lymph-adenopathia		pancytopenia	aplasztikus anaemia	vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			sarcoidosis, thyroiditis	anafilaxia, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis	idiopathiás vagy thrombotikus thrombo-cytopeniás purpura	máj- és vesegraft kilökődés, Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek		hypothyreosis, hyperthyreosis	diabetes	diabeteses ketoacidosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia		dehidráció			
Pszichiátriai kórképek	depresszió*, szorongás, álmatlanság*	agresszió, hangulat-változások, emocionális zavarok, idegesség, libidó-csökkenés	öngyilkossági gondolatok, hallucinációk	öngyilkosság, pszichotikus zavarok		mánia, bipoláris zavarok, gyilkossági gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás, szédülés*, koncentráció-zavar	ájulás, migrén, memóriazavar, gyengeség, hypoaesthesia, hyperaesthesia, paraesthesia, tremor, ízlelési zavar, rémálmok, aluszékonyság	perifériás neuropathia	kóma, görcsrohamok, facialis bénulás,		cerebralis ischemia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás, szemfájdalom, szemgyulladás, xerophthalmia	retinavérzés	opticus neuropathia, papilla-oedema, retina vascularis zavar, retinopathia, cornea-fekély	látásvesztés	savós retina leválás, látóideg-gyulladás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		vertigo, fülfájás	hallásvesztés			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia, perifériás oedema, palpitáció		myocardialis infarktus, pangásos szív-elégtelenség, cardiomyopathia, angina, arrhythmia, pitvar-fibrilláció, pericarditis, supra-ventricularis tachycardia		
Érbetegségek és tünetek		kipirulás	hipertenzió	agyvérzés, vasculitis		perifériás ischemia

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe, köhögés	terheléskor jelentkező dyspnoe, orrvérzés, nasopharyngitis, orrmelléküreg-nyálkahártya vérbőség, orrdugulás, rhinitis, torokfájás	nehézlégzés	interstitialis pneumonia, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is, tüdőembólia		pulmonalis arterias hypertonia§
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés*, émelygés*, hasi fájdalom*	hányás, dyspepsia, dysphagia, száj-fekélyesedés, fogínyvérzés, glossitis, stomatitis, flatulencia, szájszárazság	gastro-intestinalis vérzés	peptikus fekély, pancreatitis		ischaemiás colitis, nyelv pigmentáció
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			máj-működési zavar	májelégtelenség, cholangitis, zsírmáj		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia, dermatitis, pruritus, bőrszárazság	psoriasis, urticaria, ekcéma, kiütés, fokozott izzadás, bőrelváltozások, fény-érzékenység, éjszakai izzadás			Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis, angiooedema, erythema multiforme	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomfájdalom, ízületi fájdalom	hátfájás, arthritis, izomgyengeség, csontfájdalom, nyakfájás, mozgásszervi eredetű fájdalom, izomgörcsök		myositis		rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				vese-elégtelenség		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		impotencia				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, hidegrázás*, fájdalom*, gyengeség, fáradtság, reakció az injekció beadásának a helyén*, érzékenység*	mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, fáradtság, letargia, hőhullámok, szomjúság				

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakorisága nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testtömegcsök-kenés				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények				gyógyszer túladagolás		

*A Pegasys-monoterápiával kezelt krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeknél ezek a mellékhatások gyakoriak voltak (**≥1/100 és <1/10**).
§ Interferon-tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés, lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Pulmonális artériás hipertónia
Az alfa-interferon-készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be, leginkább a PAH kockázati tényezőivel (például portális hipertónia, HIV-fertőzés, cirrózis) rendelkező betegeknél. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, jellemzően több hónappal az alfa-interferon-kezelés kezdetét követően.

Laboratóriumi értékek
A Pegasys-kezelés kóros laborértékekkel járt együtt: GPT (ALAT) szintjének emelkedése, bilirubinszint emelkedése, elektrolitzavar (hypokalaemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia), hyperglykaemia, hypoglykaemia és emelkedett trigliceridszint (lásd 4.4 pont). Mind a Pegasys-monoterápia, mind a ribavirin kombinációs terápia során a betegek legfeljebb 2%-ánál észleltek emelkedett GPT- (ALT) szintet, ami dózismódosításhoz vagy a kezelés abbahagyásához vezetett.

A Pegasys-kezelés csökkentette a vérkép bizonyos értékeit (leukopenia, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia és hemoglobin), amelyek általában dózismódosításra javultak, és visszatértek a kezelés előtti értékekre a terápia befejezését követő 4-8 héten belül (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepesen súlyos (abszolút neutrophilszám [ANC]: 0,749 - 0,5 × 10^9/l) neutropenia fordult elő a betegek 24%-ánál (216/887), súlyos (ANC: <0,5 × 10^9/l) pedig a betegek 5%-ánál (41/887) a 48 hétig tartó Pegasys (180 mikrogramm) és ribavirin (1000/1200 mg) kombinált kezelés esetén.

Anti-interferon antitestek
A Pegasys-szal kezelt betegek 1-5%-ánál volt kimutatható a neutralizáló anti-interferon antitest jelenléte. A többi interferonhoz hasonlóan, krónikus hepatitis B-fertőzésben nagyobb gyakorisággal jelentek meg neutralizáló antitestek, azonban egyik betegségben sem álltak összefüggésben a terápiás válasz elmaradásával.

Pajzsmirigyfunkció
A Pegasys-kezelés a pajzsmirigyfunkció laboratóriumi értékeinek klinikailag jelentős eltéréseihez vezetett, amely beavatkozást igényelt (lásd 4.4 pont). A gyakoriság (4,9%) a Pegasys-ribavirin (NV15801) kombinációval kezelt betegeknél hasonló volt a többi interferon esetén megfigyelt gyakorisággal.

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi értékei
Bár hematológiai toxicitás, vagyis neutropenia, thrombocytopenia és anaemia gyakrabban fordultak elő HIV-HCV betegeknél, az esetek többségében az állapot a dózis módosításával és a növekedési faktorok alkalmazásával rendezhető volt. A kezelést csak ritkán kellett abbahagyni. Az abszolút neutrophilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 13%-ánál figyelték meg Pegasys-monoterápia, ill. 11%-ánál figyelték meg a kombinációs terápia során. A vérlemezkeszám 50 000 sejt/mm^3 alá csökkenése, a betegek 10%-ánál fordult elő a Pegasys-monoterápiát, ill. 8%-ánál fordult elő a konbinációs terápiát kapó betegeknél. Anaemia (hemoglobin <10 g/dl) fordult elő a betegek 7%-ánál Pegasys-monoterápia ill. 14%-ánál a kombinációs terápia során.

Gyermekek és serdülők

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Egy klinikai vizsgálatban (YV25718) 111 (3 éves és 17 éves kor közötti) olyan gyermek és serdülő vett részt, akik 48 hetes Pegasys-kezelésben részesültek, a biztonságossági profil a krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtteknél és krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megegyező volt.

Az YV25718 klinikai vizsgálatban a kezelés 48. hetén a betegek életkornak megfelelő, Z-score szerint meghatározott, a kiindulási értékekhez viszonyított testmagasság és testtömeg eltérések értékei -0,07 és -0,21 voltak (sorrendben n = 108 és n = 106) a Pegasys-kezelésben részesült betegeknél összehasonlítva a kezelésben nem részesült betegek -0,01 és -0,08 értékeivel (n = 47 mindkét érték esetén). A Pegasys-kezelés 48. hetében a testmagasság és testtömeg percentilis értékének több mint 15 percentillel történő csökkenését figyelték meg a normatív növekedési görbékhez viszonyítva; a betegek 6%-ánál a testmagasság, 13%-ánál pedig testtömeg esetén, míg a kezelésben nem részesülő csoportban ez az érték 2% volt testmagasság, és 9% volt testsúly tekintetében. Rövid távú (81%, legfeljebb 2 évig tartó), valamint hosszú távú (82%, legfeljebb 5 évig tartó) utánkövetéses vizsgálatokban a kezelést követően a betegek nagy részénél a növekedés helyreállását figyelték meg.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben 114 (5-17 év közötti) gyermek és serdülő részesült Pegasys-monoterápiában vagy Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben (lásd 5.1 pont), a betegek kb. egyharmadánál kellett a dózist módosítani, leggyakrabban neutropenia és anaemia miatt. Általánosságban a gyermekeknél és serdülőknél észlelt biztonságossági profil a felnőttekéhez hasonló volt. A gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatban legfeljebb 48 hetes Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél észlelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: influenzaszerű megbetegedés (91%), fejfájás (64%), gasztrointesztinális rendellenesség (56%) és az injekció beadási helyén kialakuló reakció (45%). Az ebben a kezelési csoportban (n = 55) jelentett mellékhatások teljes listáját lásd a 10. táblázatban. A 48 hetes Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek közül hét betegnél kellett leállítani a kezelést biztonságossági okok miatt (depresszió, kóros pszichiátriai vizsgálati eredmény, átmeneti vakság, retinalis exudatum, hyperglykaemia, 1-es típusú diabetes mellitus és anaemia). A vizsgálat során észlelt legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos volt. Súlyos mellékhatás két betegnél fordult elő a Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelési csoportban (hyperglykaemia és cholecystectomia).

Gyermekeknél a növekedés elmaradását figyelték meg (lásd 4.4 pont). A Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelésben részesülő gyermekeknél 48 hetes kezelést követően a testsúly és testmagasság növekedésének a kiindulási értékhez viszonyított elmaradását tapasztalták A normatív populációban megfigyelt „életkornak megfelelő testsúly” és „életkornak megfelelő testmagasság” percentilis értékek a kezelés alatt csökkentek. A legtöbb betegnél a kezelés befejezését követő 2 éves követés végére a kezelés utáni testtömeg és testmagasság percentilis értékek visszatértek a kiindulási normatív növekedési görbéhez (a kezelés megkezdésekor az átlagos súlypercentilis érték 64%, és 2 évvel a kezelés befejezését követően pedig 60% volt, a kezelés megkezdésekor az életkor szerinti átlagos testmagasság percentilis érték 54%, és 2 évvel a kezelés befejezését követően pedig 56% volt). A kezelés végén a betegek 43%-ánál észleltek 15%-os vagy nagyobb súlypercentilis érték csökkenést és

25%-ánál (53-ból 13) 15%-os vagy nagyobb magasságpercentilis érték csökkenést a normatív növekedési görbéhez képest. Két évvel a kezelés befejezését követően a betegek 16%-a (38-ból 6) maradt a kiindulási testtömeg görbe 15 percentilis értékén vagy alatta, és 11%-a (38-ból 4) maradt a kiindulási testmagasság 15 percentilis értékén vagy alatta.

Az eredeti vizsgálatot befejezők 55%-át (38-ból 21) bevonták egy, a kezelés után 6 évre kiterjesztett, hosszú távú követési vizsgálatba. A vizsgálat azt mutatta, hogy a kezelés utáni 2 évben tapasztalt növekedésbeli javulás fennmaradt a kezelés utáni 6 éves (követési) időszak végéig. Néhány beteg, aki két évvel a kezelés után több mint 15 percentillel volt a kiindulási növekedési görbéje alatt, hat évvel a kezelés után vagy visszatért a kiindulási értékhez hasonló testmagasság percentil értékéhez, vagy esetükben egy, a kezeléssel nem összefüggő oki tényezőt azonosítottak. Nincs elegendő adat annak megállapítására, hogy a Pegasys növekedésre kifejtett gátlása mindig visszafordítható-e.

10. táblázat: Az NV17424 számú klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatások HCV-vel fertőzött Pegasys plusz ribavirin-kezelésben részesült gyermekeknél és serdülőknél

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		mononucleosis infectiosa, streptococcus pharyngitis, influenza, vírusos gastroenteritis, candidiasis, gastroenteritis, fogtályog, árpa, húgyúti fertőzés, nasopharyngitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágycsökkenés	hyperglykaemia, 1-es típusú diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek	álmatlanság	depresszió, szorongás, hallucináció, kóros viselkedés, agresszió, indulatosság, a koncentráció zavara / hiperaktivitási rendellenesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	szédülés, a figyelem zavara, migrén
Szembetegségek és szemészeti tünetek		átmeneti vakság, retinalis exudatum, látáskárosodás, szemirritáció, szemfájdalom, szemviszketés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe, orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	emésztőrendszeri betegség	gyomortáji fájdalom, stomatitis, hányinger, stomatitis aphtosa, szájbetegség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	kiütés, viszketés, alopecia	arcduzzanat, gyógyszer okozta kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	csont- és izomfájdalom	hátfájás, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		dysuria, inkontinencia, húgyuti rendellenesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		hüvelyváladékozás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	influenzaszerű megbetegedés, reakció az injekció beadásának helyén, ingerlékenység, fáradtság	láz, haematoma az ér megszúrásának helyén, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		kóros pszichiátriai értékelés
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások		foghúzás, cholecystectomia
Szociális körülmények		tanulási problémák

Laboratóriumi értékek
Dóziscsökkentésre vagy a kezelés végleges leállítására szükség lehet a hemoglobinszint, a neutrofilszám vagy a trombocitaszám csökkenése vagy a GPT- (ALAT) szint emelkedése esetén (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálat alatt észlelt legtöbb laboratóriumi eltérés röviddel a kezelés abbahagyása után normalizálódott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás előfordult olymódon, hogy két egymást követő napon (a heti egy helyett), vagy akár 1 hétig naponta egyszer (vagyis 1260 mikrogramm/hét dózisban) történt meg az injekció beadása. Egyetlen túladagolási esetben sem észleltek szokatlan, súlyos vagy a kezelést korlátozó eseményt. Vesesejtes karcinómában maximum 540 mikrogramm ill. krónikus myeloid leukaemiában maximum 630 mikrogramm dózist adtak hetente a klinikai vizsgálatokban. Adagolást korlátozó toxikus hatásként fáradtság, emelkedett májenzimszintek, neutropenia és thrombocytopenia fordultak elő, amelyek az interferon-terápiára jellemző mellékhatások.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB11

Hatásmechanizmus

A PEG reagens (bisz-monometoxi-polietilén-glikol) konjugációja interferon-alfa-2a-val eredményezi a pegilált interferon-alfa-2a-t (Pegasys). A Pegasys rendelkezik azokkal az *in vitro* antivirális és antiproliferatív hatásokkal, melyek az interferon-alfa-2a-t jellemzik.

Az interferon-alfa-2a-t bisz-monometoxi-polietilén-glikollal konjugálják, hogy a szubsztitúció mértéke 1 mol polimer/1 mol protein legyen. Az átlagos molekulatömeg 60 000 Da, melyből a protein rész kb. 20 000 Da.

Farmakodinámiás hatások

A HCV-RNS-szintek bifázisos módon csökkennek, a kezelésre reagáló krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél 180 mikrogramm Pegasys adása után. A csökkenés első fázisa az első dózis beadása után 24-36 órával következik be, míg a csökkenés második fázisa a következő 4-16 hét alatt jön létre azoknál a betegeknél, akiknél tartós virológiai válasz alakul ki. A ribavirinnek nem volt szignifikáns hatása a kezdeti víruskinetikára az első 4-6 héten azoknál a betegeknél, akiket ribavirin és pegilált interferon-alfa-2a vagy interferon-alfa kombinációval kezeltek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Polycythaemia vera és esszenciális thrombocythaemia

A hatásossági eredmények elsősorban két prospektív, vizsgálatvezető által kezdeményezett, nyílt elrendezésű vizsgálat – MPD-RC 112 és MPD-RC 111 – szakirodalmi adatain alapulnak.

MPD-RC 112 vizsgálat
A Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) által végzett randomizált, a vizsgálatvezető által kezdeményezett, nyílt elrendezésű, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban a hidroxikarbamidot (hydroxyurea, HU) hasonlították össze a PEG-IFN-α-2a-val, a korábban kezelésben nem részesült (treatment-naïve, TN), nagy kockázatú, esszenciális thrombocythaemiában (ET; n=81) vagy polycythaemia verában (PV; n=87) szenvedő betegeknél (NCT01259856/MPD-RC 112). Az elsődleges végpont a European LeukaemiaNet (ELN) kritériumai szerinti teljes válasz (complete response, CR) aránya volt 12 hónap kezelés után. A CR meghatározása a következő volt: vérlemezkeszám <400 × 10^9/l, hematokrit (HCT) <45% phlebotomia nélkül csak PV-ben szenvedő betegek esetében, fehérvérsejtszám <10 × 10^9/l, a splenomegalia megszűnése és a betegséggel kapcsolatos tünetek (mikrovascularis zavarok, fejfájás és viszketés) megszűnése. A PEG-IFN-α-2a-t sc. 45 mikrogramm/hét dózisban adták be maguknak a betegek, és havonta 45 mikrogrammos lépésekben titrálták a maximális 180 mikrogramm/hét dózisig. A HU-kezelést naponta kétszer 500 mg-os dózissal kezdték el.
Összesen 168 beteget választottak be és randomizáltak a kezelési karokba (86 HU, 82 PEG-IFN-α-2a). A kiinduláskor az átlagéletkor 63 év volt a HU-, illetve 60 év volt a PEG-IFN-α-2a-karon, az ET/PV átlagos időtartama pedig 3,1 volt a HU-, illetve 2,6 hónap volt a PEG-IFN-α-2a-karon. A kezelés medián időtartama 81,0 hét volt a HU-és 94,6 hét volt a PEG-IFN-α-2a-karon. A HU-t kapó betegek 74%-át és a PEG-IFN-α-2a-t kapó betegek 87%-át 12 hónapig vagy tovább kezelték. A 11. táblázat a kezelési karonként mért választ mutatja be.

11. táblázat: Válaszok kezelési karonként 12 hónap után az MPD-RC 112 vizsgálatban

	HU (n = 86), %	PEG (n = 82), %
Teljes válasz (CR)	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44%)
PV	13 (30%)	12 (28%)

MPD-RC 111 vizsgálat
Ebben a szintén az MPD-RC által végzett egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatban 50 PV-s és 65 ET-s betegnél vizsgálták a PEG-IFN-α-2a-kezelésre adott hematológiai válasz értékét, akik rezisztensek vagy intoleránsak voltak a HU-ra (NCT01259817/MPD-RC 111). Az elsődleges végpont a CR vagy PR 12 hónapos kezelés utáni aránya volt az ELN-kritériumok szerint értékelve. A PEG-IFN α 2a-t sc. 45 mikrogramm/hét dózisban adták be maguknak a betegek, és havonta 45 mikrogrammos lépésekben titrálták a maximális 180 mikrogramm/hét dózisig. A kezelés medián időtartama az ET-s betegeknél 78,5 hónap, míg a PV-s betegeknél 82 hónap volt.

Az ET-s betegeknél a 12. hónapban CR-t 28 (43,1%) betegnél és PR-t 17 (26,2%) betegnél figyeltek meg, a teljes válasz aránya (ORR) 69,2% (95%-os CI: 56,6% – 80,0%) volt. A PV-s betegeknél 11 (22%) ért el CR-t és 19 (38%) PR-t, az ORR 60% (95%-os CI: 45,2% – 73,6%) volt.

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Pegasys vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a polycythaemia vera és az esszenciális thrombocythaemia kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Krónikus hepatitis B-fertőzés

A klinikai válasz kiszámíthatósága

9 Pegasys vizsgálat (n=1423) adatai alapján - amelyeket krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő HBeAG-pozitív és HBeAG-negatív betegeknél végeztek – egy betegszintű metaanalízis azt mutatta, hogy a kezelés 12. hetében a HBsAG- és HBV-DNS-szint értékekből bizonyos genotípusok esetén előre jelezhető a kezelés végső kimenetele a kezelés utáni 24. héten. Ezeknek a biomarkereknek a működési jellemzőit a 12. táblázat mutatja be. Egyetlen határértékkel rendelkező biomarkert sem lehetett beazonosítani a működési jellemzők (negatív prediktív érték [NPV], érzékenység, specifikusság) és a gyakorlati jellemzők (egyszerűség, megfelelőség) optimalizálására. A kezelés korai megszakítását meg kell fontolni az adott klinikai helyzettől függően.

Azoknál a B és C genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő, HBeAG-pozitív betegeknél, akiknél a HBsAg > 20 000 NE/ml vagy a HBV-DNS > 8 $\log_{10}$ NE/ml a kezelés megkezdését követő12. héten, nagy a valószínűsége, hogy nem sikerül elérni a HBeAg-szerokonverziót és a HBV-DNS < 2000 NE/ml-es értékét a kezelés utáni 24. hétre (NPV > 90%). A és D genotípusú HBV esetén az alcsoportok mérete nem volt elegendő az értékeléshez.

Azoknál a D genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő, HBeAG-negatív betegeknél, akiknél a HBsAg > 20 000 NE/ml vagy HBV-DNS > 6,5 $\log_{10}$ NE/ml a kezelés megkezdését követő 12. héten, nagy a valószínűsége, hogy nem sikerül elérni a HBV-DNS < 2000 NE/ml-es értékét és a GPT-(ALAT) szint normalizációját a kezelés utáni 24. hétre. Az A genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő betegek alcsoportjának mérete nem volt elegendő az értékeléshez. Nem lehetett elfogadható hatékonyságú biomarkert azonosítani a HBeAG-negatív, B és C genotípusú HBV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan.

Figyelembe vehetők további publikált, kezelés alatti biomarkerek is, amelyek a Pegasys-kezelés végső kimenetelét előre jelezhetik.

12. táblázat: Az egyes biomarkerek jellemzői a kezelés 12. hetében, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, HBeAG-pozitív és HBeAG-negatív betegeknél, genotípus szerint

Genotípus	Határérték (NE/ml)	NPV	Érzékenység	Specifikusság
HBeAg-pozitív[(a)]				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNS > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNS > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatív[(a)]				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNS > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

NPV = negatív prediktív érték, Érzékenység = az összes olyan válaszadó %-os aránya, akik nem felelnek meg a kezelés leállítását meghatározó szabálynak, Specifikusság = az összes olyan nem reagáló beteg %-os aránya, akik megfelelnek a kezelés leállítását meghatározó szabálynak.

(a) a HBeAg-pozitív betegek terápiás válasza a HBeAg szerokonverzió alapján definiálva (HBeAg eltűnése és az anti-HBe jelenléte alapján definiálva) + HBV-DNS < 2000 NE/ml a kezelés utáni 6. hónapban, illetve a HBeAg-negatív betegek terápiás válasza a HBV-DNS < 2000 NE/ml alapján definiálva + GPT (ALAT) szintjének normalizálódása a kezelés utáni 6. hónapban.

Az összes klinikai vizsgálatba olyan krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő betegeket vontak be, akiknél aktív vírus replikáció történt, amit HBV-DNS-sel mértek, emelkedett GPT- (ALAT) szintjük volt és a májbiopszia krónikus hepatitis fennállására utalt. A WV16240 számú vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik HBeAg pozitívak voltak, a WV16241 vizsgálatba viszont olyanokat, akik HBeAg negatívak és anti-HBe pozitívak voltak. Mindkét vizsgálatban a kezelés időtartama 48 hét, a kezelésmentes megfigyelési időszak 24 hét volt. Mindkét vizsgálatban a Pegasys plusz placebo, a Pegasys plusz lamivudin és a csak lamivudin-kezelést hasonlították össze. Ezekbe a klinikai vizsgálatokba egyidejű HBV- és HIV-fertőzésben szenvedő betegeket nem vontak be.

A 13. táblázat mutatja a követési periódus végén a két klinikai vizsgálatban észlelt válaszarányokat. A WV16240 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a HBeAg szerokonverzió és a HBV-DNS 10^5 kópia/ml alá történő csökkenése volt. A WV16241 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a GPT- (ALAT) szint normalizálódása és a HBV-DNS 2×10^4 kópia/ml alá csökkenése volt. A HBV-DNS-t COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR módszerrel mérték (a kimutatási határ 200 kópia/ml).

Az 1351 beteg közül 283 beteg (21%) előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban, 85 beteg (6%) cirrózisban szenvedett. Nem volt a válaszarányok között különbség ezen betegek és a nem-előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban szenvedő betegek esetén.

13. táblázat: Szerológiai, virológiai és biokémiai válaszok krónikus hepatitis B-fertőzésben

	HBeAg pozitív WV16240 vizsgálat			**HBeAg negatív/anti-HBe pozitív WV16241 vizsgálat**		
Válasz Paraméter	**Pegasys** 180 µg és **placebo** (N= 271)	**Pegasys** 180 µg és **lamivudin** 100 mg (N= 271)	**lamivudin** 100 mg (N= 272)	**Pegasys** 180 µg és **placebo** (N= 177)	**Pegasys** 180 µg és **lamivudin** 100 mg (N= 179)	**lamivudin** 100 mg (N= 181)
HBeAg szero-konverzió	32%#	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV-DNS válasz*	32%#	34%	22%	43%#	44%	29%
GPT- (ALAT) szint normalizáció	41%#	39%	28%	59%#	60%	44%
HBsAg szero-konverzió	3%#	3%	0%	3%	2%	0%

*HBeAg-pozitív betegek esetén: HBV-DNS $<10^5$ kópia/ml
HBeAg-negatív/anti-HBe-pozitív betegek esetén: HBV-DNS $<2\times10^4$ kópia/ml

p-érték (vs lamivudin) ≤0,01 (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt)

A hisztológiai válasz mindhárom csoportban, mindkét vizsgálatban hasonló volt; azok a betegek azonban, akiknél a hatás 24 héttel a kezelés után is fennállt, nagyobb valószínűséggel mutattak hisztológiai javulást is.

Azon betegek, akik a III. fázisú vizsgálatot befejezték, bevonhatók voltak a (WV16866) hosszútávú követéses vizsgálatba. A WV16240-es számú vizsgálatba bevont azon betegek közül, akik Pegasys-monoterápiában részesültek és részt vettek a hosszútávú követéses vizsgálatban, a HBeAg szerokonverzió 12 hónappal a terápia befejezése után a betegek 48%-ánál (73/153) tartósan fennállt. Azoknál a betegeknél, akik a WV16241-es számú vizsgálatban Pegasys-monoterápiát kaptak, 12 hónappal a kezelés befejezése után a HBV-DNS válaszarány 42% (41/97) és a GPT- (ALAT) szint normalizáció 59% (58/99) volt.

Krónikus hepatitis C-fertőzés

A válasz prediktív értéke
Lásd 4.2 pont, 2. táblázat.

Dózis-hatás összefüggés monoterápia esetén
Összehasonlítva a 90 mikrogrammos és a 180 mikrogrammos dózist, az utóbbi tartós virológiai választ váltott ki cirrózisos betegeknél, ugyanakkor egy nem cirrózisos betegeknél végzett vizsgálatban nagyon hasonló eredményeket értek el 135 mikrogramm és 180 mikrogramm alkalmazásával.

Megerősítő klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt felnőtt betegeknél
Az összes klinikai vizsgálatba interferonnal még nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknek a betegségét a következőkkel igazolták: kimutatható szérum HCV-RNS-

szint, emelkedett GPT- (ALAT) szint (kivéve az NR16071 számú vizsgálatot) és a krónikus hepatitisre jellemző máj biopszia. Az NV15495 számú vizsgálatba kifejezetten olyan betegeket vontak be, akiknek szövettanilag igazolt cirrózisa volt (kb. 80%), vagy cirrózisuk éppen kialakulóban volt (kb. 20%). Csak egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek vettek részt az NR15961 számú vizsgálatban (lásd 22. táblázat). Ezeknek a betegeknek stabil HIV betegségük volt és az átlagos CD4 T-sejtszámuk kb. 500 sejt/µl volt.
Csak HCV és egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek adatait, a kezelési sémákat, a kezelések időtartamát és a vizsgálatok eredményeit a 14., 15., 16. és 22. táblázat mutatja. Virológiai válaszról akkor beszélünk, ha a HCV-RNS mennyisége a COBAS AMPLICOR™ HCV Teszt 2. változatával mérve nem kimutatható (a kimutathatóság határa 100 kópia/ml, mely 50 NE/ml-rel egyenértékű), tartós válaszról pedig abban az esetben, ha a terápia befejezése után kb. 6 hónappal egy negatív minta mutatható ki.

14. táblázat: Virológiai válasz a krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél

	Pegasys-monoterápia				**Pegasys kombinációs terápia**		
	nem cirrotikus és cirrotikus		**cirrotikus**		**nem cirrotikus és cirrotikus**		
	NV15496+NV15497 +NV15801 vizsgálat		**NV15495 vizsgálat**		**NV15942 vizsgálat**	**NV15801 vizsgálat**	
	Pegasys 180 mikro-gramm (N = 701) 48 hét	**interferon alfa-2a** 6 MNE/ 3 MNE és 3 MNE (N = 478) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm (N = 87) 48 hét	**interferon alfa-2a** 3 MNE (N = 88) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 436) 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 453) 48 hét	**interferon alfa-2b** 3 MNE és **ribavirin** 1000/ 1200 mg (N = 444) 48 hét
Válasz a kezelés végén	55–69%	22–28%	44%	14%	68%	69%	52%
Össz tartós válasz	28–39%	11–19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*95%-os CI a 11% - 33% különbségre p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,001
**95%-os CI a 3% - 16% különbségre p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,003

A csak HCV-vel fertőzött betegek Pegasys és ribavirin kombinációs terápiára adott virológiai válaszát a genotípus és a kezelés előtti vírusterhelés függvényében, illetve a genotípus, a kezelés előtti vírusterhelés és a 4. héten észlelt rapid virológiai válasz függvényében, a 15. és 16. táblázatban tüntettük fel. A genotípuson, az alap vírusterhelésen és a 4. héten adott virológiai válaszon alapuló kezelési séma az NV15942 számú vizsgálat eredményein alapul (lásd 1., 15. és 16. táblázat).
A kezelési sémák közti különbségeket a cirrózis jelenléte/hiánya általában nem befolyásolta; ezért az 1-es, 2-es vagy 3-as genotípus számára ajánlott kezelések függetlenek ettől az alapjellemzőtől.

15. táblázat: A genotípuson és a kezelés előtti vírusterhelésen alapuló tartós virológiai válasz Pegasys és ribavirin kombinációs terápia után krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél

	NV15942 vizsgálat				NV 15801 vizsgálat	
	Pegasys 180 mikro-gramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 800 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikro-gramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**interferon alfa-2b** 3 MNE és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
1-es genotípus	29%(29/101)	42% (49/118)*	41%(102/250)*	52%(142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Kis vírusterhelés	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Nagy vírusterhelés	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
2/3-as genotípus	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Kis vírusterhelés	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Nagy vírusterhelés	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
4-es genotípus	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
*Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 48 hét vs. Pegasys 180 µg és ribavirin 800 mg 48 hét, esélyhányados (odds ratio) (95%-os CI) = 1,52 (1,07 - 2,17) p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,020
*Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 48 hét vs. Pegasys 180 µg és ribavirin 1000/1200 mg, 24 hét, esélyhányados (odds ratio) (95%-os CI) = 2,12 (1,30 - 3,46) p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = 0,002

Az NV15942 és ML17131 klinikai vizsgálatokban a kezelés időtartamának 24 hétre történő rövidítésének lehetőségét vizsgálták 1-es és 4-es genotípusú fertőzés esetén a tartós rapid virológiai válasz alapján azon betegeknél akik a 4. héten rapid virológiai választ adtak (lásd 16. táblázat).

16. táblázat: A 4. héten észlelt gyors virológiai válaszon alapuló tartós virológiai válasz 1-es és 4-es genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél, ribavirinnel kombinált Pegasys terápia után

	NV15942 vizsgálat		ML17131
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét
1-es genotípus RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Kis vírusterhelés	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Nagy vírusterhelés	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
1-es genotípus nem RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Kis vírusterhelés	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Nagy vírusterhelés	21% (9/43)	41% (64/158)	-
4-es genotípus RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
4-es genotípus nem RVR	(3/6)	(4/6)	-

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírusválasz (rapid viral response) (HCV-RNS nem mutatható ki) a 4. héten és HCV-RNS nem mutatható ki a 24. héten.

A rendelkezésre álló adatok, bár korlátozott mennyiségűek, azt mutatják, hogy a kezelés időtartamának 24 hétre történő csökkentése a relapszusok nagyobb kockázatával járhat (lásd 17. táblázat).

17. táblázat: A kezelés végi virológiai válasz relapszusa a rapid virológiai választ adó betegeknél

	NV15942 vizsgálat		NV15801 vizsgálat
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 24 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
1-es genotípus RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Kis vírusterhelés	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Nagy vírusterhelés	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
4-es genotípus RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Az NV17317 klinikai vizsgálatban a kezelés időtartamának 16 hétre történő rövidítésének lehetőségét vizsgálták 2-es vagy 3-as genotípusú fertőzés esetén a tartós virológiai válasz alapján azon betegeknél, akik a 4. héten rapid virológiai választ adtak (lásd 18. táblázat).

A 2-es vagy 3-as genotípusú vírussal fertőzött betegeknél végzett NV17317 vizsgálatban minden beteg 180 µg Pegasys-t kapott *subcutan* hetente egyszer, valamint egy 800 mg-os ribavirin dózist, és 16 vagy 24 hetes kezelési csoportba randomizálták őket. Összességében a 16 hetes kezelés során alacsonyabb volt a tartós virológiai választ mutató betegek aránya (65%), mint a 24 hetes kezelés esetén (76%) (p <0,0001).

A 4. héten HCV-RNS negatívvá váló, és a kezelés kezdetekor kis vírusterhelésű betegek alcsoportjának retrospektív elemzése során megvizsgálták a 16 hetes és a 24 hetes kezelés során tapasztalt tartós virológiai válaszokat is (lásd 18. táblázat).

18. táblázat: Összesített, ill. a 4. héten elért gyors virológiai válaszon alapuló tartós virológiai válasz 2-es vagy 3-as genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegeknél, ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelés után

NV17317 vizsgálat				
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 16 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	Kezelések közti különbség 95%-os CI	p-érték
2-es vagy 3-as genotípus	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	p<0,0001
2-es vagy 3-as genotípus RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	p=0,0006
Kis vírusterhelés	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	p=0,11
Nagy vírusterhelés	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	p=0,002

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten

Jelenleg nem tisztázott, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése esetén a ribavirin nagyobb dózisa (pl. 1000/1200 mg/nap a testtömeg alapján) magasabb tartós virológiai választ (SVR) eredményez-e, mint a 800 mg/nap dózis.

Az adatok arra utaltak, hogy a kezelés 16 hétre történő lerövidítése a relapszus nagyobb kockázatával jár (lásd 19. táblázat).

19. táblázat: Virológiai relapszus a kezelés befejezése után 2 -es vagy 3-as genotípusú, gyors virológiai választ mutató betegeknél

	NV17317 vizsgálat			
	Pegasys 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 16 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 800 mg 24 hét	Kezelések közti különbség [95%-os CI]	p-érték
2-es vagy 3-as genotípus RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Kis vírusterhelés	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p=0,04
Nagy vírusterhelés	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Kis vírusterhelés = ≤800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml
RVR = rapid vírus válasz (HCV-RNS negatív) a 4. héten

A Pegasys sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint az interferon alfa-2a a szöveti válasz szempontjából is, beleértve a cirrhotikus és/vagy az egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeket is.

Felnőtt, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, korábbi kezelésre nem reagáló betegek
AZ MV17510-es számú klinikai vizsgálatban, a korábbi pegilált interferon-alfa-2b és ribavirin-terápiára nem reagáló betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták:

- Pegasys 360 mikrogramm/hét 12 hétig, ezt követően 180 mikrogramm/hét további 60 hétig
- Pegasys 360 mikrogramm/hét 12 hétig, ezt követően 180 mikrogramm/hét további 36 hétig
- Pegasys 180 mikrogramm/hét 72 hétig
- Pegasys 180 mikrogramm/hét 48 hétig

Minden beteg ribavirinnel (1000 mg vagy 1200 mg/nap) kombinálva kapta a Pegasys-t. Minden kezelési kar egy 24 hetes kezelésmentes követési periódust tartalmazott.

A kezelés időtartamának és az indukciós dózis használatának többszörös regresszióval és összesített csoportanalízissel történő értékelése a tartós virológia válasz elérésének legfontosabb elősegítőjeként egyértelműen a 72 hetes kezelési időtartamot jelölte meg. A tartós virológiai válaszban (SVR) a kezelés időtartama, a demográfiai adatok és a korábbi kezelésre adott legjobb válasz szerinti különbségek a 20. táblázatban láthatóak.

20. táblázat: 12. heti virológiai válasz (VR) és a 12. héten virológiai választ mutató betegeknél a tartós virológiai válasz (SVR) előfordulása Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát követően peginterferon-alfa-2b és ribavirin-kezelésre nem reagáló betegeknél

MV17150 vizsgálat			
	Pegasys 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 72 vagy 48 hét (N = 942) **12. héten VR-t mutató betegek[a] (N = 876)**	**Pegasys** 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 72 hét (N = 473) **SVR a 12. héten VR-t mutató betegeknél[b] (N = 100)**	**Pegasys** 360/180 vagy 180 µg és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét (N = 469) **SVR a 12. héten VR-t mutató betegeknél[b] (N = 57)**
Összes	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Kis vírusterhelés	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Nagy vírusterhelés	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
1/4 genotípus	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Kis vírusterhelés	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Nagy vírusterhelés	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
2/3 genotípus	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Kis vírusterhelés	(2/5)	—	(1/2)
Nagy vírusterhelés	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrózis státusza			
Cirrózisos	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Nincs cirrózis	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
A korábbi kezelésre adott legjobb virológiai válasz			
≥2log$_{10}$ csökkenés a HCV-RNS szintben	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log$_{10}$ csökkenés a HCV-RNS szintben	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
A legjobb korábbi válasz hiányzik	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/m; Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml;
[a]A 12. héten vírus-szuppressziót (nem kimutatható HCV-RNS-szint <50 NE/ml) elért betegeket a 12. héten virológiai választ mutatónak tekintették. Azokat a betegeket, akiknél hiányzott a 12. heti HCV-RNS eredmény, kizárták az elemzésből.
[b]Azokat a betegeket, akik a 12. héten vírus-szuppressziót értek el, de hiányzott a HCV-RNS eredményük a követési periódus végén, kezelésre nem reagáló betegeknek tekintették.

A HALT-C vizsgálatban azok a krónikus hepatitis C-fertőzésben és előrehaladott fibrózisban vagy cirrózisban szenvedő betegek, akik a korábbi interferon-alfa- vagy pegilált interferon-monoterápiára vagy ribavirin kombinációs terápiára nem reagáltak, 180 mikrogramm/hét dózisú Pegasys-t és naponta 1000/1200 mg ribavirint kaptak. Azok a betegek, akiknél a 20 hetes kezelést követően a HCV-RNS nem volt kimutatható, a Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát összesen 48 hétig kapták, és a kezelés vége után még 24 hétig követték őket. A tartós virológiai válasz kialakulásának valószínűsége a korábbi kezelési sémától függött; lásd 21. táblázat.

21. táblázat Tartós virológiai válasz korábbi kezelési sémák szerint kezelésre nem reagáló betegeknél a HALT-C vizsgálatban

Korábbi kezelés	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin** 1000/1200 mg 48 hét
Interferon	27% (70/255)
Pegilált interferon	34% (13/38)
Interferon + ribavirin	13% (90/692)
Pegilált interferon + ribavirin	11% (7/61)

Egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegek

A genotípustól és a kezelés előtti vírusterheléstől függő tartós virológiai válasz Pegasys-monoterápia és Pegasys-ribavirin kombinációs terápia után, egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél az alábbi táblázatban látható (22. táblázat)

22. táblázat: A genotípustól és a kezelés előtti vírusterheléstől függő tartós virológiai válasz, Pegasys és ribavirin kombinációs terápia után, egyidejű HIV- és HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél

NR15961 számú vizsgálat			
	Interferon alfa-2a 3 MNE és **ribavirin 800 mg** 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **placebo** 48 hét	**Pegasys** 180 mikrogramm és **ribavirin 800 mg** 48 hét
Összes beteg	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
1-es genotípus Kis vírusterhelés Nagy vírusterhelés	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
2-3-as genotípus Kis vírusterhelés Nagy vírusterhelés	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Kis vírusterhelés = <800 000 NE/ml; Nagy vírusterhelés = >800 000 NE/ml

*****Pegasys 180 mikrogramm és ribavirin 800 mg vs. interferon-alfa-2a 3 MNE és ribavirin 800 mg: Különbség arány (95%-os CI) = 5,40 (3,42-től 8,24-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0001

*Pegasys 180 mikrogramm és ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramm: Különbség arány (95%-os CI) = 2,89 (1,93-tól 4,32-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0001

*Interferon-alfa-2a 3 MNE és ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mikrogramm: Különbség arány (95%-os CI) = 0,53 (0,33-tól 0,85-ig), p-érték (stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel teszt) = <0,0084

Egyidejű 1-es genotípusú HCV- és HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél végzett újabb vizsgálatban (NV18209) a következő kezeléseket hasonlították össze: Pegasys 180 mikrogramm/hét és ribavirin naponta 800 mg vagy 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg), 48 héten át. A vizsgálat megtervezésekor hatásossági szempontokat nem vettek figyelembe. A biztonságossági profil mindkét ribavirin-csoportban megegyezett és nem mutatott jelentős különbséget a Pegasys + ribavirin kombinációs kezelés ismert biztonságossági profiljához képest, kivéve az anaemia előfordulásának kismértékű növekedését a nagyobb dózisú ribavirin-karon.

HCV betegek normális GPT (ALAT) értékekkel

Az NR16071 számú vizsgálatban a normális GPT (ALAT) értékkel rendelkező betegek randomizált módon a következő kezelést kapták: Pegasys 180 mikrogramm/hét és ribavirin 800 mg/nap, vagy 24 vagy 48 héten át, amit egy 24 hetes kezelésmentes periódus követett illetve 72 hétig nem kaptak kezelést. Az SVR értékek (sustained virological response) ezekben a kezelési csoportokban hasonlók voltak az NV15942 számú vizsgálat megfelelő kezelési csoportjaihoz képest.

Gyermekek és serdülők

Krónikus hepatitis B-fertőzés

Az YV25718 klinikai vizsgálatot olyan 3 éves és 17 éves kor közötti (51%-uk < 12 év) HBeAg pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült gyermekeknél és serdülőknél végezték, akiknél a GPT- (ALAT) szint magasabb volt, mint a normálérték felső határa de alacsonyabb volt mint a normálérték felső határának 10-szerese, két olyan vérmintában, amelyeket a vizsgálatban alkalmazott gyógyszer első dózisának beadását megelőző 6 hónapban, legalább 14 nap különbséggel vettek le. A cirrhosisos betegeket nem vonták be a vizsgálatba. Összesen 151, előrehaladott fibrosisban nem szenvedő beteget randomizáltak 2:1 arányban a Pegasys- (A csoport, n=101) és a kezelés nélküli kontrollcsoportba (B csoport, n=50). Az előrehaladott fibrosisban szenvedő betegek a Pegasys-kezelésben részesülő csoportba kerültek (C csoport, n=10). Az A és C csoportban lévő betegek (n=111) hetente egyszer kaptak Pegasys-t 48 héten keresztül a testfelszín (BSA)-kategóriáknak megfelelően, míg a B csoportban lévő betegeket 48 héten keresztül obszerválták (elsődleges megfigyelési periódus). A B csoportban lévő betegeknek lehetőségük volt a Pegasys-kezelésben részesülő csoportba belépni a 48 hetes elsődleges megfigyelési periódust követően. Minden beteget 24 hétig követtek a kezelés (A és C csoport) vagy az elsődleges megfigyelési periódus (B csoport) után. A 24 hetes megfigyelést követő vizsgálat után az A, B és C csoport betegei beléptek egy hosszú távú követési időszakba (amely a kezelés végét követő 5 éven át tartott). A 23. táblázat mutatja be az A és B csoportoknál a 24 hetes követési időszak végén tapasztalt válaszarányokat. A C csoportnál megfigyelt, a Pegasys-kezelésre vonatkozó hatásosságot mutató válaszreakciók összhangban voltak az A csoportnál tapasztaltakkal. A hatásosság a HBV A-D genotípustól eltérő genotípusú gyermekeknél és serdülőknél vonatkozóan nincs meghatározva.

23. táblázat: Szerológiai, virológiai és biokémiai válaszok krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

	A csoport (Pegasys-kezelésben részesült) (N=101)	**B csoport** nem kezelt** (N=50)	**Esély-hányados** (95%-os CI)	**p-érték**
HBeAg szerokonverzió	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
HBV-DNS < 20 000 NE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 [2]
HBV-DNS < 2000 NE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 [2]
GPT- (ALAT) szint normalizáció	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 [2]
HBsAg szerokonverzió	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
HBsAg eltűnése	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* HBV DNS < 10^5 kópiaszám/ml vizsgálati végponthoz hasonló. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNS (IU/ml) = HBV-DNS (kópiaszám/ml)/5,26)

** Azok a betegek akik az elsődleges megfigyelési periódus lezárultát követően Pegasys-kezelésre váltottak és a 24 hetes követés előtt non-reszpondernek lettek nyilvánítva.

[1] Cochran-Mantel-Haenszel teszt, genotípus (A vs. nem-A) és a kiindulási GPT- (ALAT) szint (< 5 × a normálérték felső határa és ≥ 5 × a normálérték felső határa) alapján stratifikálva.

[2] Fisher-féle egzakt teszt

A HBeAG szerokonverzió válaszadási aránya alacsonyabb volt a D genotípusú HBV-fertőzött betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akiknél a GPT- (ALAT) szint a kiindulási értékhez képest nem, vagy minimális értékkel növekedett (lásd 24. táblázat).

24. táblázat: A HBeAG szerokonverzió aránya(%) HBV genotípus és kiindulási GPT- (ALAT) szint szerint

	A csoport (Pegasys-kezelésben részesült) (N=101)	**B csoport** nem kezelt** (N=50)	**Esélyhányados** (95%-os CI)
HBV genotípus 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)
Egyéb	0/6 (0,0%)	0/0	-
GPT (ALAT) < 1 × ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 × ULN - < 1,5 × ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 × ULN - < 2 × ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 × ULN - < 5 × ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥5 × ULN - < 10 × ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥ 10 × ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

ULN = a normálérték felső határa
* Azoknak a D genotípussal fertőzött betegeknek az alcsoportja, akiknél nagyobb arányban fordult elő, hogy a kiindulási GPT- (ALAT) szint nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5-szerese (13/31), mint más genotípusú csoportokban.
** Azok a betegek, akik az elsődleges megfigyelési periódus lezárultát követően Pegasys-kezelésre váltottak és a 24 hetes követés előtt non-reszpondernek lettek nyilvánítva.

Korlátozott adatokon alapuló feltáró jellegű vizsgálatok alapján a kezelés 12. hetében történő nagyobb HBV-DNS-csökkenést mutató gyermekek és serdülők nagyobb valószínűséggel érik el a HBeAG szerokonveziót a követési periódus 24 hetére (25. táblázat).

25. táblázat: A HBeAG szerokonverzió aránya (%) a kiindulási értéktől számított 12 hétig történő HBV-DNS-csökkenés szerint Pegasys-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél

	HBeAg szerokonverziós arány	**A kiindulási értéktől számított 12 hétig történő HBV-DNS (NE/ml) csökkenés szerint**		
		<1 $\log_{10}$ csökkenés	1 - <2 $\log_{10}$ csökkenés	≥2 $\log_{10}$ csökkenés
Minden genotípus (N=101)				
Reagáló	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
A genotípus (N=9)				
Reagáló	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0%)
B genotípus (N=21)				
Reagáló	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
C genotípus (N=34)				
Reagáló	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
D Genotípus (N=31)				
Reagáló	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Krónikus hepatitis C-fertőzés

A vizsgáló által szponzorált CHIPS vizsgálatban (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65, krónikus HCV-fertőzésben szenvedő gyermeket és serdülőt (6-18 éves) kezeltek sc. adott 100 µg/m^2 Pegasys-szal hetente egyszer és 15 mg/ttkg/nap dózisú ribavirinnel 4 hétig (2-es és 3-as genotípus esetén) vagy 48 hétig (minden más genotípus esetén). Az előzetes és korlátozott számú biztonságossági adat nem mutatott nyilvánvaló eltérést a kombináció biztonságossági profiljától, amelyet krónikus HCV-fertőzésben szenvedő felnőttek kezelése során tapasztaltak, ugyanakkor fontos, hogy a növekedésre gyakorolt lehetséges hatásról nem számoltak be. A hatásossági eredmények megegyeztek a felnőtteknél tapasztaltakkal.

Az NV17424 (PEDS-C) vizsgálatban korábban nem kezelt, 5-17 év közötti gyermekek és serdülők (55%-uk 12 éves kor alatti), akik kompenzált, krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedtek és kimutatható HCV-RNS-sel rendelkeztek, hetente egyszer adagolt,180 µg × testfelszín/1,73 m^2 dózisú Pegasys-kezelésben részesültek, napi 15 mg/ttkg ribavirinnel kiegészítve vagy anélkül, 48 héten át. A kezelés befejezése után minden beteget 24 héten át követtek. Összesen 55 beteg kapott az indulástól Pegasys plusz ribavirin kombinációs kezelést, akik közül 51% lány, 82% fehér bőrű volt, valamint 82%-ban HCV 1-es genotípusú fertőzésük volt. Ezeknél a betegeknél a vizsgálat hatásossági eredményeit a 26. táblázat foglalja össze.

26. táblázat: Tartós virológiai válasz az NVI7424 vizsgálatban

	Pegasys 180 µg × testfelszín/1,73 m² + ribavirin 15 mg/ttkg (N=55)*
Összes HCV genotípus**	29 (53%)
HCV 1-es genotípus	21/45 (47%)
HCV 2-3-as genotípus	8/10 (80%)

* Az eredmény a nem detektálható HCV-RNS szintet jelenti: HCV-RNS kevesebb mint 50 NE/ml a kezelés vége után 24 héttel, AMPLICOR HCV teszttel mérve (v2).
**A kezelés tervezett hossza a genotípustól függetlenül 48 hét volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkénteseknek egyetlen subcutan 180 mikrogramm Pegasys injekciót beadva a peginterferon-alfa-2a koncentráció 3-6 órán belül mérhető. A szérumban a csúcskoncentráció 80%-a alakul ki 24 órán belül. A Pegasys felszívódása elhúzódó, a szérum csúcskoncentráció 72-96 óra alatt alakul ki a beadás után. A Pegasys teljes biológiai hasznosulása 84%, amely hasonló az interferon-alfa-2a-hoz.

Eloszlás

A peginterferon-alfa-2a elsősorban a véráramban és az extracelluláris folyadékban található, amint ezt a dinamikus egyensúlyi állapotban mérhető, 6-14 literes megoszlási térfogat (V_d) mutatja embernél, intravénás adás után. Patkányon végzett tömegegyensúly, szöveti megoszlás és teljes test autoradioluminográfiás vizsgálatok szerint a peginterferon-alfa-2a a májban, vesében és a csontvelőben oszlik meg amellett, hogy magas koncentrációban detektálható a vérben.

Biotranszformáció

A Pegasys metabolizmusa még nem teljesen felderített, de patkányokban végzett vizsgálatok szerint a radioaktívan jelölt anyag főleg a vesén keresztül ürül ki.

Elimináció

Embernél a peginterferon-alfa-2a szisztémás clearance-e kb. 100-szor alacsonyabb, mint a natív interferon-alfa-2a clearance. Intravénás adás után a peginterferon-alfa-2a terminális felezési ideje egészséges önkénteseken kb. 60-80 óra, szemben a standard interferonnál észlelt 3-4 órával. Subcutan adás után a terminális felezési idő betegeknél hosszabb, az átlagérték 160 óra (84-353 óra). A terminális felezési idő valószínűleg nemcsak a vegyület eliminációs fázisát tükrözi, hanem a Pegasys elhúzódó felszívódását is.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges önkénteseknél és krónikus hepatitis C- vagy B-fertőzésben szenvedő betegeknél a Pegasys expozíciója a dózissal arányosan nő heti egyszeri adagolás mellett.

Krónikus hepatitis C- vagy B-fertőzésben szenvedő betegeknél a peginterferon-alfa-2a szérum koncentrációja 2-3-szorosra emelkedik 6-8 hetes heti egyszeri adagolás után az egyszeri dózis után mért értékekhez viszonyítva. A 8 heti kezelés után további akkumuláció nem várható. A legmagasabb és legalacsonyabb koncentráció aránya 48 heti kezelés után 1,5 és 2 között van. A peginterferon-alfa-2a szérumkoncentráció fennmarad az egész hét folyamán (168 óra).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy klinikai vizsgálat 50 CHC-ben szenvedő, közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance alacsonyabb mint 30 ml/perc), vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, krónikus hemodialízist (HD) igénylő betegek adatait értékelte.
180 mikrogramm heti egyszeri Pegasys alkalmazása mellett, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén hasonló peginterferon-alfa-2a-expozíciót tapasztaltak, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. 180 mikrogramm Pegasys hetente egyszer történő alkalmazása esetén, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a peginterferon-alfa-2a-expozíció 60%-kal magasabb értéket mutatott, mint a normál vesefunkciójú betegeknél, ezért a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek a Pegasys csökkentett dózisú, 135 mikrogramm hetente egyszer, adagolása javasolt. Hetente egyszeri, 135 mikrogrammos dózisú Pegasys alkalmazása 13, krónikus hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnél 34%-kal alacsonyabb peginterferon-alfa-2a-expozíciót eredményezett, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. Azonban néhány független tanulmány szerint a 135 mikrogrammos dózis biztonságos, hatékony és jól tolerálható a vesebetegség végstádiumában lévő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem

A Pegasys farmakokinetikája egyetlen subcutan injekció után hasonló volt egészséges nőknél és férfiaknál.

Gyermekek és serdülők

A Pegasys farmakokinetikáját krónikus hepatitis B-fertőzésben (YV25718) és krónikus hepatitis C-fertőzésben (NR16141) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is jellemezték populációs farmakokinetika alkalmazásával. Mindkét vizsgálatban a Pegasys látszólagos clearance-e és látszólagos eloszlási térfogata lineáris összefüggésben volt a test méretével, például a testfelszínnel (NR16141) vagy a testtömeggel (YV25718).

Az YV25718 klinikai vizsgálatból 31, CHB-ben szenvedő, 3-17 év közötti, gyermek és serdülő vett részt a farmakokinetikai alvizsgálatban, amelyben testfelszín kategóriák alapján meghatározott Pegasys-dózisban részesültek. Populációs farmakokinetikai modell alapján az adagolási időszak alatti átlagos expozíció (AUC) mindegyik testfelszín kategóriára nézve hasonló volt a 180 mikrogramm fix dózisú kezelésben részesülő felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Az NR16141 klinikai vizsgálatból 14, CHC-ben szenvedő, 2-8 év közötti gyermek részesült Pegasys-monoterápiában a következő adagolás szerint: 180 µg × testfelszín/1,73 m^2. A vizsgálat alapján felállított farmakokinetikai modell szerint a vizsgált korcsoportban a testfelszín egyenesen arányos a gyógyszer látszólagos clearance-ével. Azaz minél kisebb a gyermek testfelszíne, annál alacsonyabb a gyógyszer-clearance, következésképpen annál magasabb a gyógyszer-expozíció. Az adagolási időszakban az átlagos expozíció (AUC) becsült értéke 25-70%-kal magasabb, mint ami 180 µg fix dózisú kezelésben részesülő felnőtteknél észlelhető.

A Pegasys farmakokinetikáját nem jellemezték polycythaemia verában és esszenciális thrombocythaemiában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Idősek

A Pegasys felszívódása egyetlen 180 mikrogramm subcutan injekció után 62 évesnél idősebb személyeknél a fiatal egészséges emberekhez képest később indult meg, de folyamatos volt. (t_{max}=115 óra vs. 82 óra, 62 évesnél idősebb emberek vs. fiatalabbak). Az AUC enyhén emelkedett volt (1663 vs. 1295 ng×h/ml), de a csúcskoncentrációk (9,1 vs. 10,3 ng/ml) hasonlóak voltak a 62 évesnél idősebbek csoportjában. A gyógyszer expozíciója, a farmakodinamikai válasz és a tolerabilitás alapján nem szükséges a dózist csökkenteni időseknél sem (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A Pegasys farmakokinetikája hasonló volt egészséges egyéneknél és hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegeknél. Hasonló expozíció és farmakokinetikai profil volt megfigyelhető a cirrotikus (Child-Pugh A stádium) és nem cirrotikus betegeknél.

A beadás helye

A Pegasys-t subcutan kell beadni a has vagy a comb bőre alá, mert ezen a két helyen a felszívódás 20-30%-kal nagyobb volt az AUC alapján. A vizsgálatokban a Pegasys karba történő beadása után az expozíció alacsonyabb volt, mint a hasba vagy combba történt beadás után.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Pegasys nem klinikai toxicitási vizsgálatának határt szabott az, hogy az interferonok fajspecifikusak. Az akut és krónikus toxicitási vizsgálatokat makákókon végezték, a peginterferonnal kezelt állatokon megfigyelt jelenségek hasonló természetűek voltak, mint amelyeket az interferon-alfa-2a-val figyeltek meg.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokat Pegasys-szal nem végeztek. A többi alfa-interferonhoz hasonlóan a menstruációs ciklus megnyúlását észlelték peginterferon-alfa-2a adása után is nőstény majmokon. Az interferon-alfa-2a-kezelés statisztikailag szignifikánsan növelte a vetélések számát rhesus majmokon. Bár nem figyeltek meg teratogén hatást az időre született utódoknál, embernél nem zárható ki e nemkívánt hatás.

Pegasys plusz ribavirin
Ha ribavirinnel együtt alkalmazták, a Pegasys nem váltott ki semmi olyan hatást majmokon, melyet ne láttak volna valamelyik hatóanyaggal külön-külön adva. A legfontosabb, kezeléssel kapcsolatos változás a reverzibilis, enyhe vagy közepesen súlyos anaemia volt, mely nagyobb mértékű volt a két szer együttes adásakor, mint a két hatóanyagot külön-külön adva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
poliszorbát 80
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
3 év

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
4 év

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldatos injekció előretöltött, szilikonozott, I. típusú üvegből készült, dugattyúval ellátott, és az oldattal érintkező felületén fluororesin réteggel laminált butilgumi zárókoronggal lezárt fecskendőben, injekciós tűvel.

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg és 10 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A csomagolás 1 előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 135 µg, 90 µg, 45 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A készítmény 1, 4, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (2×6) előretöltött tollat tartalmazó csomagolási egységben elérhető. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 180 µg, 135 µg, 90 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A készítmény 1, 4, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (2×6) előretöltött tollat tartalmazó csomagolási egységben elérhető. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az injekciós oldat egyszeri alkalmazásra szolgál. Beadás előtt meg kell győződni arról, hogy nincsenek-e benne szemcsék illetve, hogy nem színeződött-e el az oldat.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK SZÁMA(I)

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. június 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. június 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 × 180 µg INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
1 injekciós üveg
180 mikrogramm/1 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg injekciós üveg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 4 × 180 µg INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
4 injekciós üveg
180 mikrogramm/1 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg injekciós üveg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

180 µg INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Pegasys 180 µg injekció
peginterferon alfa-2a
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

180 µg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 × 90 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 90 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
1 előretöltött fecskendő + 1 injekciós tű
90 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 90 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ 90 µg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Pegasys 90 µg injekció
peginterferon alfa-2a
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

90 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 × 135 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 135 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
1 előretöltött fecskendő + 1 injekciós tű
135 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 135 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 4 × 135 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 135 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
4 előretöltött fecskendő + 4 injekciós tű
135 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/006

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 135 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 6 × 135 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ (BLUE-BOX NÉLKÜL)
Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 135 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
6 előretöltött fecskendő + 6 injekciós tű
135 mikrogramm/0,5 ml
A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/009

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 135 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 12 × 135 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ (BLUE-BOX-AL) - Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 135 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
Gyűjtőcsomagolás: 12 (2x6) előretöltött fecskendő + 12 injekciós tű
135 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 135 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ 135 µg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Pegasys 135 µg injekció
peginterferon alfa-2a
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

135 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 1 × 180 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
1 előretöltött fecskendő + 1 injekciós tű
180 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOALTOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 4 × 180 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
4 előretöltött fecskendő + 4 injekciós tű
180 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 6 × 180 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ (BLUE-BOX NÉLKÜL)
Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
6 előretöltött fecskendő + 6 injekciós tű
180 mikrogramm/0,5 ml
A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSÖ DOBOZ – 12 × 180 µg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ (BLUE-BOX-AL) - Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, benzil-alkoholt (további információért lásd a mellékelt tájékoztatót), nátrium-acetátot, ecetsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció
Gyűjtőcsomagolás: 12 (2 x6) előretöltött fecskendő + 12 injekciós tű
180 mikrogramm/0,5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/221/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

pegasys 180 mcg előretöltött fecskendő

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ 180 µg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Pegasys 180 µg injekció
peginterferon alfa-2a
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

180 µg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció
peginterferon alfa-2a

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Pegasys és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pegasys alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pegasys-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5 Hogyan kell a Pegasys-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pegasys és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pegasys hatóanyagként peginterferon-alfa-2a-t tartalmaz, ami egy tartós hatású interferon. Az interferon olyan fehérje, amely a szervezet immunrendszerének tevékenységét módosítja, hogy segítse a védekezést a fertőzések és súlyos betegségek ellen. A Pegasys-t krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Továbbá 3 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél krónikus hepatitisz B-fertőzés kezelésére, valamint 5 éves vagy annál idősebb, korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazzák a krónikus hepatitisz C-fertőzés kezelésére. A krónikus hepatitisz B- és C-fertőzés a máj vírusos fertőző betegségei.

Krónikus hepatitisz B-fertőzés: A Pegasys-t általában monoterápiában alkalmazzák.
Krónikus hepatitisz C-fertőzés: A Pegasys-t krónikus hepatitsz C-fertőzés kezelésére más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

Kérjük, olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

2. Tudnivalók a Pegasys alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pegasys-t
- ha allergiás a peginterferon-alfa-2a-ra, bármelyik másik interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha bármikor a múltban szívrohama volt, vagy erős mellkasi fájdalom miatt kórházi felvételre szorult az elmúlt 6 hónapban;
- ha úgynevezett autoimmun hepatitisze van;
- ha előrehaladott stádiumú májbetegsége van és májműködése nem megfelelő (például a bőre besárgul);
- ha a beteg 3 évesnél fiatalabb gyermek;
- ha a beteg gyermekkorú és bármikor előfordult súlyos pszichiátriai betegsége, mint például súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok;

- ha egyidejűleg hepatitisz C vírussal és humán immundeficiencia (HIV) vírussal is fertőzött és májműködése nem megfelelő (például a bőre besárgul);
- ha a hepatitisz B-fertőzésben alkalmazott gyógyszerrel, a telbivudinnel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pegasys” c. részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Pegasys alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, vagy gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:
- ha volt már súlyos idegrendszeri vagy mentális betegsége;
- ha bármikor volt depressziója vagy depressziós tünetek jelentkeztek Önnél (például szomorúság érzés, kedvetlenség, stb.);
- ha Ön felnőtt, és kórelőzményében szerfüggőség (pl. alkohol vagy kábítószerek) szerepel vagy szerepelt;
- ha pszoriázisa (pikkelysömöre) van, mert ez rosszabbodhat Pegasys-kezelés során;
- ha más májbetegsége is van a hepatitisz B- vagy C-fertőzésen kívül;
- ha cukorbetegsége vagy magas vérnyomása van, akkor kezelőorvosa valószínűleg szemészeti vizsgálatra fogja küldeni Önt;
- ha azt mondták Önnek, hogy Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) szindrómája van;
- ha pajzsmirigybetegsége van, amely nem kezelhető megfelelően gyógyszerekkel;
- ha bármikor vérszegénysége volt;
- ha szervátültetése volt (máj vagy vese) vagy ha a közeljövőben szervátültetése lesz;
- ha HIV-fertőzése is van és ezt HIV-ellenes gyógyszerekkel kezelik;
- ha a korábbi hepatitisz C-fertőzés elleni terápiáját vérszegénység vagy alacsony vérsejtszám miatt abbahagyta.

Amint megkezdi a Pegays-kezelést, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:
- ha depressziós tünetek jelentkeznek Önnél (például szomorúság érzés, kedvetlenség stb.) (lásd 4. pont);
- ha látásában változást észlel;
- ha megfázás vagy más légúti fertőzés tünetei lépnek fel Önnél (például köhögés, láz vagy bármilyen légzési nehézség);
- ha úgy gondolja, hogy valamilyen fertőzést kapott (például tüdőgyulladást), mivel a Pegasys-kezelés során átmenetileg nagyobb lehet a fertőzés kockázata;
- ha vérzés bármilyen jelét vagy szokatlan véraláfutásokat észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához;
- ha a kezelés alatt súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (például légzési nehézség, zihálás vagy csalánkiütés), azonnal kérjen orvosi segítséget;
- ha a Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) szindróma tünetei jelentkeznek Önnél, vagyis az alábbi panaszokat együttesen észleli: nyakmerevség, fejfájás, a bőr- vagy hajszín kifakulása, szemproblémák (például homályos látás) és/vagy hallászavar (például fülcsengés).

A kezelés folyamán a kezelőorvos rendszeresen vérmintákat vesz Öntől, hogy ellenőrizze a fehérvérsejtek (a fertőzésekkel szembeni védelemért felelős sejtek), a vörösvértestek (az oxigén szállításáért felelős sejtek) és a vérlemezkék (a véralvadásban szerepet játszó sejtek) számának változását, a májfunkciót, a vércukorszintet vagy egyéb laboratóriumi értékek változását.

Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél fogbetegségek és ínybetegségek fordultak elő, melyek a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezen kívül Pegasys és ribavirin tartós kombinációs kezelésben részesülő betegeknél a szájszárazságnak károsító hatása lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Ezért Önnek naponta kétszer alaposan fogat kell mosnia, és rendszeresen fogászati vizsgálaton kell résztvennie. Emellett néhány betegnél hányás is jelentkezhet. Amennyiben Önnél ez bekövetkezik, hányás után végezzen alapos szájöblítést.

Gyermekek és serdülők
A Pegasys kizárólag 5 éves vagy annál idősebb, krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek vagy 3 éves és annál idősebb, krónikus hepatitisz B-fertőzésben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek adható. A Pegasys alkalmazása ellenjavallt 3 éves kor alatti gyermekeknél, mivel benzil-alkoholt tartalmaz és toxikus illetve allergiás reakciókat okozhat ezeknél a gyermekeknél.

- **Ha gyermekének jelenleg pszichiátriai betegsége van, vagy ilyen korábban volt, beszéljen kezelőorvosával, aki fokozottan fog figyelni gyermekénél a depresszió jeleire (lásd 4. pont).**
- **Pegasys-kezelés alatt gyermeke növekedése és fejlődése lassabb lehet (lásd 4. pont).**

Egyéb gyógyszerek és a Pegasys
Ne alkalmazza a Pegasys-t, ha telbivudint szed (lásd „Ne alkalmazza a Pegasys-t" c. részt), mert ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása növeli a perifériás neutropátia (zsibbadás, bizsergés és/vagy égő érzés a karokban és/vagy lábakban) kialakulásának kockázatát. Emiatt a Pegasys és telbivudin együttes alkalmazása ellenjavallt. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha telbivudin-kezelés alatt áll.
Közölje kezelőorvosával, ha asztma elleni gyógyszert szed, mert lehet, hogy az asztma elleni gyógyszer adagját változtatni kell.

HIV-fertőzésben is szenvedő betegek: Közölje kezelőorvosával, ha HIV-ellenes kezelést kap. A HIV elleni úgynevezett „nagyon aktív retrovírus-ellenes kezeléssel" (HAART) együttjáró mellékhatások; a tejsav vérben történő felszaporodása miatt annak savassá válása és a májfunkció romlása súlyosbodhat. Ha Ön HAART-ban részesül a Pegasys + ribavirin-kezelés növelheti a tejsav vérben történő felszaporodásának és a májelégtelenség kialakulásának kockázatát, ezért a kezelőorvos folyamatosan ellenőrzi az Ön állapotát ezek észlelésének érdekében. A ribavirin és alfa-interferonok kombinációjával és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott a vérszegénység kialakulásának kockázata. Peginterferon és ribavirin kombinációjával és azatioprinnel kezelt betegeknél a súlyos vérképeltérések kialakulásának kockázata fokozott. Feltétlenül olvassa el a ribavirin tartalmú készítmény betegtájékoztatóját is.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Ha a Pegasys-t ribavirinnel kombinálva adják, mind a férfiaknak, mind a nőknek a szexuális együttlét folyamán különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha bármilyen csekély lehetősége fennáll a teherbeesésnek, mert a ribavirin rendkívül erős magzatkárosító hatással rendelkezik:

- ha Ön fogamzóképes **nő** és ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelést kap, negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie a kezelés megkezdése előtt, a kezelés folyamán minden hónapban és a kezelés abbahagyása után még 4 hónapon keresztül. Önnek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és még 4 hónapig a kezelés befejezése után. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.
- ha Ön **férfi,** aki ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelést kap, ne lépjen szexuális kapcsolatba terhes nővel óvszer alkalmazása nélkül. Ez csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin átjusson partnere szervezetébe. Ha az Ön nő partnere éppen nem várandós, de fogamzóképes, havonta terhességi tesztet kell végeztetnie a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés abbahagyása után. Önnek vagy a partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés befejezése után. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem ismert, hogy a Pegasys átjut-e az anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Pegasys-kezelést kap. Ha ribavirinnel kombinált kezelést kap, vegye figyelembe a ribavirin tartalmú gyógyszerek betegtájékoztatóját is.

Kérjük, olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha álmosnak, fáradtnak vagy zavartnak érzi magát a Pegasys-kezelés alatt, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépeket.

A Pegasys benzil-alkoholt, poliszorbát 80-at és nátriumot tartalmaz
Ez a gyógyszer 10 mg benzil-alkoholt tartalmaz injekciós üvegenként, amely 10 mg/ml-nek felel meg.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett zihálás szindróma), kockázatával hozták összefüggésbe. A Pegasys nem adható koraszülötteknek, újszülötteknek vagy 3 év alatti gyermekeknek.

Ha Ön terhes, vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

Ez a gyógyszer 0,05 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként, amely 0,05 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pegasys-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Pegasys adagolása
A kezelőorvos meghatározza a Pegasys pontos adagját és azt is, hogy a gyógyszert milyen gyakran kell alkalmazni. Ha szükséges, az adag változtatható a kezelés során. Az előírt adagot ne lépje túl.

A Pegasys-t csak akkor alkalmazzák önmagában, ha valamilyen okból nem kaphat ribavirint.

Ha a Pegasys injekciót önmagában vagy ribavirinnel kombinálva adják, a szokásos adag 180 mikrogramm hetente egyszer.
A kombinációs kezelés hossza 4 hónap és 18 hónap között változik, attól függően, hogy milyen típusú vírus okozta az Ön fertőzését, hogyan reagál a kezelésre, és korábban kezelték-e Önt. Beszélje meg ezt kezelőorvosával és a kezelőorvos által meghatározott ideig alkalmazza a gyógyszert.
A Pegasys injekciót általában este, lefekvéskor adják be.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél
Kezelőrvosa meghatározza a gyermekének adandó Pegasys pontos adagját és elmondja Önnek, hogy milyen gyakran kell azt adagolni. A szokásos Pegasys adagot a gyermeke testtömege és magassága alapján határozzák meg. Ha szükséges, az adagot módosíthatják a kezelés alatt. Gyermekek és serdülők kezelésére a Pegasys előretöltött fecskendő használata javasolt, mivel ez alkalmas a megfelelő dózisok adagolására. Ne alkalmazzon a javasolt adagnál nagyobb adagot.

A kombinációs kezelés hossza krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél 6 hónap és 12 hónap között változik, attól függően, hogy milyen típusú vírus okozta a gyermeke fertőzését és hogyan reagál a kezelésre. Krónikus hepatitisz B-fertőzésben a Pegasys-kezelés időtartama 48 hét.

Beszélje meg ezt kezelőorvosával és a kezelőorvos által meghatározott ideig alkalmazza a kezelést. A Pegasys injekciót általában este, lefekvéskor adják be.

A Pegasys injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni. Ez azt jelenti, hogy az injekciót rövid tűvel a zsírszövetbe adják be a has vagy a comb bőre alá. Ha Ön magának adja be az injekciót, megtanítják Önnek, hogyan kell az injekciót beadni. Az eljárás részletes leírását megtalálja a betegtájékoztató végén (lásd „Hogyan adja be a Pegasys injekciót?”).

A Pegasys injekciót pontosan a kezelőorvos utasítása szerint alkalmazza, a kezelőorvos által előírt ideig. Ha a Pegasys alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Kombinációs terápia ribavirinnel krónikus hepatitisz C-fertőzésben
Ha Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát kap, a gyógyszerek adagolását a kezelőorvos előírása szerint végezze.

Kombinációs terápia más gyógyszerekkel krónikus hepatitisz C-fertőzésben
Ha Pegasys kombinációs terápiát kap, kérjük, a gyógyszerek adagolását a kezelőorvos előírása szerint végezze, és olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

Ha az előírtnál több Pegasys-t alkalmazott
Amint lehet, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha elfelejtette alkalmazni a Pegasys-t
Ha észreveszi, hogy 1-2 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, a lehető leghamarabb adja be magának a szükséges adagot. A következő injekciót a tervezett napon adja be.
Ha észreveszi, hogy 3-5 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, a lehető leghamarabb adja be magának a szükséges adagot. A következő adagokat 5 naponként adja be, amíg újra el nem éri a szokásos beadási napot.

Egy példa: Az Ön szokásos Pegasys beadási napja hétfő. Pénteken jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót (4 nap késedelem). Tervezett adagját tehát pénteken adja be és az ez után következő adagot pedig szerdán (5 nappal a pénteki adag után). A következő injekciót hétfőn kell beadnia, 5 nappal a szerdai injekciót követően. Így visszatért a szokásos beadási napra és az injekciót a továbbiakban ismét a megszokott napon, azaz mindig hétfőn kell kapnia.

Ha azt veszi észre, hogy 6 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, várjon még egy napot és akkor már a tervezett napon adja be az injekciót.
Ha segítségre van szüksége a kihagyott Pegasys adag pótlásával kapcsolatosan, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Előfordulhat, hogy egyes betegeknél depresszió alakul ki, amikor a Pegasys-t önmagában, vagy ribavirinnel kombinált kezelés formájában kapja, néhány esetben pedig az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (mely néha mások ellen irányult, pl. a mások életét fenyegető gondolatok). Néhány beteg öngyilkosságot is elkövetett. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha úgy veszi észre, hogy kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, vagy változást észlel viselkedésében. Érdemes megkérni egy családtagot, vagy egy közeli barátot, hogy figyelje Önt és szóljon, ha a depresszió jeleit fedezi fel Önnél, vagy viselkedésében változást észlel.

Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):
Néhány, krónikus hepatitisz B-fertőzésben szenvedő, 48 hetes Pegasys-kezelésben részesülő gyermek és serdülő testmagasság- és testtömeg-növekedése elmaradt az életkorukhoz képest várható mértéktől. Egyenlőre nem ismert, hogy a kezelés befejezése után elérik-e a várt testmagasság és testtömeg értékeiket.

A legfeljebb egy év Pegasys és ribavirin kombinációs kezelés mellett néhány krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermek és serdülő testmagasság és testtömeg növekedése elmaradt a várt mértéktől. Bár a legtöbb gyermek a kezelés befejezését követő 2 éven belül, a többi gyermek többsége pedig a kezelés befejezése után 6 éven belül elérte a kívánt magasságát, lehetséges, hogy a Pegasys befolyásolja a végleges felnőttkori testmagasságot.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha a következő mellékhatásokat észleli: súlyos mellkasi fájdalom, állandó köhögés, szabálytalan szívverés, légzési nehézség, zavartság, depresszió, súlyos hasi fájdalom, véres széklet (vagy fekete, szurokszínű széklet), súlyos orrvérzés, láz vagy hidegrázás, látászavar. Ezek a mellékhatások súlyosak lehetnek és sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

Nagyon gyakran észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 betegből több mint 1-et érinthet):

Anyagcsere-betegségek: étvágytalanság.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: depressziós hangulat (csüggedt, el van keseredve vagy reménytelennek látja a helyzetét), szorongás, alvászavar, fejfájás, koncentráció képesség zavara és szédülés.
Légzési rendellenességek: köhögés, légszomj.
Emésztőrendszeri betegségek: hasmenés, émelygés, hasi fájdalom.
Bőrbetegségek: hajhullás, bőrreakciók (viszketést, bőrgyulladást és bőrszárazságot beleértve).
Csont- és izomrendszeri betegségek: ízületi fájdalom és izomfájdalom.
Általános tünetek: láz, gyengeség, fáradtság, reszketés, hidegrázás, fájdalom, érzékenység az injekció beadásának a helyén és ingerlékenység (könnyen felzaklatja magát).

Gyakran észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: gomba, vírus és baktérium okozta fertőzések. Felsőlégúti fertőzés, hörghurut, a száj gombás fertőzése és herpesz (az ajkak és a száj gyakran visszatérő vírusfertőzése).
Vérképzőszervi betegségek: csökkent vérlemezkeszám (mely a véralvadásra van hatással), vérszegénység (alacsony vörösvértestszám), duzzadt nyirokcsomók.
A hormonális rendszer betegségei: pajzsmirigy-túlműködés és alulműködés.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: hangulatváltozások, érzelmi változások, agresszió, idegesség, csökkent szexuális vágy, memória romlása, ájulás, csökkent izomerő, migrén, zsibbadás, bizsergő érzés, égető érzés, remegés, ízérzés zavara, rémálmok, aluszékonyság.
Szembetegségek: homályos látás, szemfájdalom, szemgyulladás, szemszárazság.
A fül betegségei: fülfájás.
Szív- és érbetegségek: gyorsult szívverés, szívdobogásérzés, végtagok duzzanata, kipirulás.
Légzési rendellenességek: testmozgást követő légzési nehézség, orrvérzés, orrüreg gyulladása, torokgyulladás, fertőzés az orrüregekben, orrmelléküregekben és homloküregben (arckoponyában található üregek), orrfolyás, torokfájás.
Emésztőrendszeri betegségek: hányás, emésztési zavar, nyelési nehézség, fekélyek a szájüregben, ínyvérzés, ajak és a nyelv gyulladása, puffadás (fokozott bélgázképződés), szájszárazság és testsúlycsökkenés.
Bőrbetegségek: kiütés, fokozott izzadás, pikkelysömör, csalánkiütés, ekcéma, fényérzékenység, éjszakai izzadás.
Csont- és izomrendszeri betegségek: hátfájás, ízületi-gyulladás, izomgyengeség, csontfájdalom, nyakfájás, izomfájdalom, izomgörcs.
A nemi szervekkel kapcsolatos betegségek: impotencia (merevedési zavar).

Általános tünetek: mellkasi fájdalom, influenzaszerű tünetek, gyengeség (rossz közérzet), levertség, hőhullámok, szomjúságérzés.

Nem gyakori mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: tüdőfertőzés, bőrfertőzés.
Jó-, és rosszindulatú daganatok: májdaganat.
Immunrendszeri betegségek: szarkoidózis (gyulladt területek kialakulása a teljes testben), pajzsmirigygyulladás.
A hormonális rendszer betegségei: cukorbetegség (magas vércukorszint).
Anyagcsere betegségek: kiszáradás.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: öngyilkossági gondolatok, hallucinációk, perifériás neuropátia (a végtagok idegeinek elváltozása).
Szembetegségek: retinavérzés (a szemfeneken).
Hallászavarok: hallásvesztés.
Szív- és érbetegségek: magas vérnyomás.
Légzési rendellenességek: nehézlégzés.
Emésztőrendszeri betegségek: emésztőrendszeri vérzés.
Májbetegségek: májműködési zavar.

Ritkán észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: a szív fertőzéses megbetegedése, a külső fül fertőzése.
Vérképzőszervi betegségek: súlyos vörösvértestszám-, fehérvérsejtszám- és vérlemezkeszám-csökkenés.
Immunrendszeri betegségek: súlyos allergiás reakció, szisztémás lupusz eritematozusz (amikor a szervezet a saját sejtjeit támadja meg), reumás ízületi gyulladás (autoimmun betegség).
A hormonális rendszer betegségei: a kontrollálatlan cukorbetegség szövődményeként kialakuló diabéteszes ketoacidózis.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: öngyilkosság, pszichotikus zavarok (súlyos személyiségzavar és a normális társas viselkedés megromlása), kóma (hosszan tartó, mély eszméletlen állapot), görcsrohamok, arcidegbénulás (arcizmok gyengesége).
Szembetegségek: a látóideg gyulladása és duzzanata, retina-gyulladás, szaruhártya-fekély.
Szív- és érbetegségek: szívroham, szívelégtelenség, szívtáji fájdalom, szapora szívverés, szívritmuszavar vagy szívbelhártya és a szívizom gyulladása, agyvérzés, érgyulladás.
Légzési rendellenességek: a tüdő kötőszöveteinek gyulladása (a tüdő gyulladása, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is), vérrögök a tüdőben.
Emésztőrendszeri betegségek: gyomorfekély, hasnyálmirigy-gyulladás.
Májbetegségek: májelégtelenség, epeutak gyulladása, zsírmáj.
Csont- és izomrendszeri betegségek: izomgyulladás.
Vesebetegségek: veseelégtelenség.
Sérülés vagy mérgezés: gyógyszertúladagolás.

Nagyon ritkán észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Vérképzőszervi betegségek: vérszegénység (úgynevezett aplasztikus anémia) (amely a csontvelő betegsége, amikor elégtelen számú vörösvértest, fehérvérsejt és vérlemezke termelődik).
Immunrendszeri betegségek: idiopátiás (vagy trombotikus) trombocitopéniás purpura (fokozott bőrbevérzés, vérzés, csökkent vérlemezkeszám, vérszegénység, súlyos gyengeség).
Szembetegségek: látásvesztés.
Bőrbetegségek: toxikus epidermális nekrolízis/Stevens–Johnson-szindróma/eritéma multiforme (különböző súlyosságú kiütések, melyek halálhoz vezethetnek, és a száj-, az orr-, a szem- és egyéb nyálkahártyákon kialakuló hólyagokkal és az érintett bőrterület lehámlásával járhat együtt), angioödéma (bőr és nyálkahártya duzzanata).

Mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert:

Vérképzőszervi betegségek: tiszta vörösvértest aplázia (a vérszegénység egyik súlyos formája, amelynél a vörösvértestek termelődése lecsökken vagy leáll); ez olyan tüneteket okozhat, mint például erőtlenséggel társuló nagyfokú fáradtságérzés.
Immunrendszeri betegségek: Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma – egy ritka betegség, ami a látás és a hallás elvesztését és a bőr pigmentálódását okozza; átültetett máj- és vese kilökődése.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: mánia (a hangulat túlzott emelkedésével járó időszakok) és bipoláris zavarok (a hangulat túlzott emelkedésével járó időszakok, amelyek szomorúsággal és reménytelenséggel váltakoznak); mások életét veszélyeztető gondolatok, sztrók (agyi érkatasztrófa).
Szembetegségek: a retina-leválás ritka formája, amely során a retinában folyadék jelenik meg.
Szív- és érbetegségek: a végtagok elégtelen vérellátása (perifériás isémia).
Emésztőrendszeri betegségek: a belek vérellátási zavara (isémiás kolitisz), a nyelv színének megváltozása.
Csont-és izomrendszeri betegségek: súlyos izomkárosodás és fájdalom.
A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Ez különösen az olyan kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél jelentkezhet, mint például a HIV-fertőzés vagy a súlyos májbetegségek (cirrózis). A mellékhatások a kezelés során különböző időpontokban alakulhatnak ki, jellemzően több hónappal a Pegasys-kezelés kezdetét követően.

Ha a Pegasys-t hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére önmagában alkalmazzák, a fenti mellékhatások közül néhány ritkábban fordul elő.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pegasys-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó**!**

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az injekciós üveg vagy a csomagolás sérült, ha az oldat zavaros, lebegő részecskék vannak benne, vagy ha az oldatnak a színtelen illetve enyhén sárgás színtől eltérő színe van.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pegasys?

- A készítmény hatóanyaga a peginterferon alfa-2a. 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz injekciós üvegenként (1 ml oldat).
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, poliszorbát 80, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és injekcióhoz való víz.

Milyen a Pegasys külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Pegasys oldatos injekció injekciós üvegben (1 ml) kerül forgalomba, 1 vagy 4 egyadagos injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

Gyártó
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Hogyan adja be a Pegasys injekciót?

A következőkben ismertetjük Önnel, hogyan kell beadnia magának vagy a gyermekének az egyszeri adagot tartalmazó Pegasys injekciót. Kérjük, olvassa el figyelmesen az útmutatót és kövesse lépésről lépésre. A kezelőorvos vagy egy egészségügyi szakember is el fogja magyarázni Önnek, hogyan kell az injekciót beadni.

Előkészület

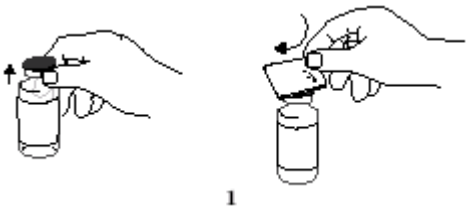
Gondosan mosson kezet, mielőtt az előkészületeket megkezdi.

A beadás megkezdése előtt minden szükségeset készítsen elő:
A gyógyszer dobozából:
- egy Pegasys injekciós üveget.

Ezen kívül (nem a kiszerelés része):
- egy 1 ml-es fecskendőt;
- egy hosszú tűt a Pegasys oldat felszívásához;
- egy rövid tűt a szubkután injekcióhoz;
- egy alkoholos törlőkendőt;
- egy kisebb sebpólyát vagy steril gézt;
- egy ragtapaszt;
- egy tartályt az eldobandó anyagok számára.

A Pegasys adagolása

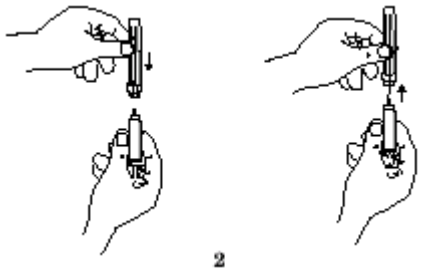
- Távolítsa el a védőkupakot a Pegasys injekciós üvegről (**1**).



- Tisztítsa meg az injekciós üveg gumidugóját az alkoholos törlőkendővel.

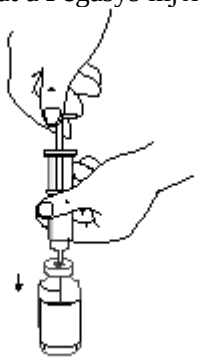
Ugyanezzel a törlőkendővel megtisztíthatja azt a bőrfelületet is, ahová az injekciót fogja beadni.

- Vegye ki a fecskendőt a csomagolásból, de a fecskendő végét ne érintse.
- Fogja a hosszú tűt és helyezze szorosan a fecskendőre (**2**).



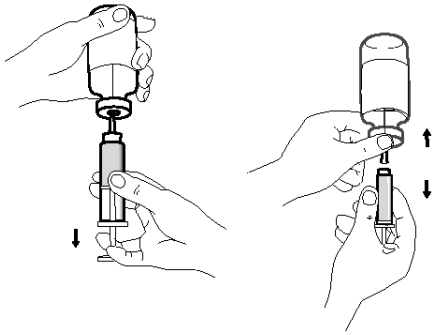
- Távolítsa el a tűvédőt a tűről, a tű érintése nélkül és a tűvel ellátott fecskendőt tartsa a kezében.

- Szúrja át a Pegasys injekciós üveg gumidugóját a tűvel (**3**).



3

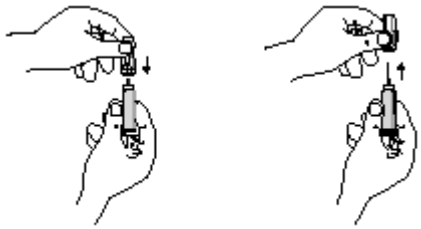
- Fogja az injekciós üveget és a tűt egy kézbe és fordítsa meg (**4**) úgy,



4

hogy a fecskendő felfelé mutasson, az injekciós üveg gumidugós része pedig lefelé álljon. Győződjön meg arról, hogy a tű hegye a Pegasys oldatba ér. A másik szabad kezével tudja a fecskendő dugattyúját mozgatni.

- Lassan húzza vissza a dugattyút és egy kicsit több oldatot szívjon fel a fecskendőbe, mint amennyit a kezelőorvos előírt.
- Tartsa a fecskendőt a tűvel úgy, hogy felfelé nézzen, távolítsa el a fecskendőt a hosszú tűről, mely az oldatba ér, anélkül, hogy érintené a fecskendő végét.
- Vegye a rövid tűt és helyezze rá szorosan a fecskendőre (**5**).



5

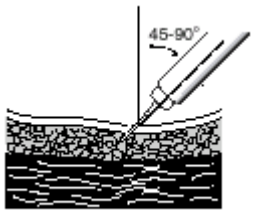
- Távolítsa el a tűvédőt a fecskendőre helyezett tűről.
- Ellenőrizze, hogy van-e buborék a fecskendőben. Ha buborékot lát, húzza a dugattyút lassan vissza. A légbuborékok eltávolítására tartsa úgy a fecskendőt, hogy a tű felfelé nézzen. Ütögesse enyhén a fecskendőt, hogy a buborékok felszálljanak. Lassan nyomja felfelé a dugattyút a megfelelő dózisig. Helyezze vissza a tűvédőt és helyezze vízszintes helyzetbe a fecskendőt, míg be nem adja.

- Az injekció beadása előtt várjon, amíg az oldat eléri a szobahőmérsékletet, vagy melegítse a két tenyere között.

- Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy vannak-e benne lebegő részecskék, vagy elszíneződött-e az oldat; ebben az esetben ne adja be. Ezen előkészületek után beadható az injekció.

Az injekció beadása

- Válassza ki az injekció beadási helyét a hason vagy a combon (a köldök és a derékvonal kivételével). Minden alkalommal változtassa az injekció beadásának helyét.
- Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét a törlőkendővel.
- Várjon, amíg a terület megszárad.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- Egyik kezével csípje össze a laza bőrt. A másik kezével úgy tartsa a fecskendőt, mintha ceruzát tartana.
- Szúrja be a tűt teljes hosszában az összecsípett bőrbe 45 - 90º-os szögben (**6**).



6

- Adja be az oldatot a dugattyút óvatosan ütközésig benyomva.
- A tűt egyenesen húzza ki a bőrből.
- Nyomja az injekció helyét néhány másodpercig egy kis steril gézzel, ha szükséges.

Ne masszírozza az injekció helyét. Ha vérzik, ragtapasszal ragassza le.

Az injekciós hulladék összegyűjtése

A fecskendő, a tű és minden, injekció beadásához használt eszköz egyszeri használatra szolgál, és az injekció beadása után eldobandó. A tűt és a fecskendőt helyezze egy zárható tartályba. Gyűjtőtartályt kérjen a kezelőorvostól, a kórháztól vagy gyógyszerészétől.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
peginterferon alfa-2a

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pegasys és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pegasys alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pegasys-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5 Hogyan kell a Pegasys-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pegasys és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pegasys hatóanyagként peginterferon-alfa-2a-t tartalmaz, ami egy tartós hatású interferon. Az interferon olyan fehérje, amely a szervezet immunrendszerének tevékenységét módosítja, hogy segítse a védekezést a fertőzések és súlyos betegségek ellen, emellett pedig a daganatos sejtek növekedését is gátolja.

A Pegasys a policitémia vera vagy esszenciális trombocitémia kezelésére szolgál felnőtteknél.
A policitémia vera és az esszenciális trombocitémia olyan ritka rosszindulatú betegségek, amelyekben a csontvelő túl sok vörösvértestet, fehérvérsejtet és vérlemezkét (a véralvadást segítő sejteket) termel.

Policitémia vera és esszenciális trombocitémia: A Pegasys önmagában alkalmazandó.

A Pegasys-t krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzés kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél. Továbbá 3 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél krónikus hepatitisz B-fertőzés kezelésére, valamint 5 éves vagy annál idősebb, korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazzák a krónikus hepatitisz C-fertőzés kezelésére. A krónikus hepatitisz B- és C-fertőzés a máj vírusos fertőző betegségei.

Krónikus hepatitisz B-fertőzés: A Pegasys-t általában önmagában alkalmazzák.
Krónikus hepatitisz C-fertőzés: A Pegasys-t krónikus hepatitsz C-fertőzés kezelésére más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák.

Kérjük, olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

2. Tudnivalók a Pegasys alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pegasys-t

- ha allergiás a peginterferon-alfa-2a-ra, bármelyik másik interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha bármikor a múltban szívrohama volt, vagy erős mellkasi fájdalom miatt kórházi felvételre szorult az elmúlt 6 hónapban;
- ha úgynevezett autoimmun betegsége van vagy volt korábban bármikor (mint például reumatoid artritisz, pikkelysömör vagy gyulladásos bélbetegség);
- ha gyógyszerekkel nem beállított pajzsmirigybetegsége van;
- ha előrehaladott stádiumú májbetegsége van és májműködése nem megfelelő (például a bőre besárgul);
- ha a beteg 3 évesnél fiatalabb gyermek;
- ha a beteg gyermekkorú és bármikor előfordult súlyos pszichiátriai betegsége, mint például súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok;
- ha egyidejűleg hepatitisz C vírussal és humán immundeficiencia (HIV) vírussal is fertőzött és májműködése nem megfelelő (például a bőre besárgul);
- ha a hepatitisz B-fertőzésben alkalmazott gyógyszerrel, a telbivudinnel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pegasys” c. részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pegasys alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, vagy gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha volt már súlyos idegrendszeri vagy mentális betegsége;
- ha bármikor volt depressziója vagy depressziós tünetek jelentkeztek Önnél (például szomorúság érzés, kedvetlenség, stb.);
- ha Ön felnőtt, és kórelőzményében szerfüggőség (pl. alkohol vagy kábítószerek) szerepel vagy szerepelt;
- ha pszoriázisa (pikkelysömöre) van, mert ez rosszabbodhat Pegasys-kezelés során;
- ha más májbetegsége is van a hepatitisz B- vagy C-fertőzésen kívül;
- ha cukorbetegsége vagy magas vérnyomása van, akkor kezelőorvosa valószínűleg szemészeti vizsgálatra fogja küldeni Önt;
- ha azt mondták Önnek, hogy Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) szindrómája van;
- ha pajzsmirigybetegsége van, amely nem kezelhető megfelelően gyógyszerekkel;
- ha bármikor vérszegénysége volt;
- ha szervátültetése volt (máj vagy vese) vagy ha a közeljövőben szervátültetése lesz;
- ha HIV-fertőzése is van és ezt HIV-ellenes gyógyszerekkel kezelik;
- ha a korábbi hepatitisz C-fertőzés elleni terápiáját vérszegénység vagy alacsony vérsejtszám miatt abbahagyta.

Amint megkezdi a Pegays-kezelést, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha depressziós tünetek jelentkeznek Önnél (például szomorúság érzés, kedvetlenség stb.) (lásd 4. pont);
- ha látásában változást észlel;
- ha megfázás vagy más légúti fertőzés tünetei lépnek fel Önnél (például köhögés, láz vagy bármilyen légzési nehézség);
- ha úgy gondolja, hogy valamilyen fertőzést kapott (például tüdőgyulladást), mivel a Pegasys-kezelés során átmenetileg nagyobb lehet a fertőzés kockázata;
- ha vérzés bármilyen jelét vagy szokatlan véraláfutásokat észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához;
- ha a kezelés alatt súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (például légzési nehézség, zihálás vagy csalánkiütés), azonnal kérjen orvosi segítséget;
- ha a Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) szindróma tünetei jelentkeznek Önnél, vagyis az alábbi panaszokat együttesen észleli: nyakmerevség, fejfájás, a bőr- vagy hajszín kifakulása, szemproblémák (például homályos látás) és/vagy hallászavar (például fülcsengés).

A kezelés folyamán a kezelőorvos rendszeresen vérmintákat vesz Öntől, hogy ellenőrizze a fehérvérsejtek (a fertőzésekkel szembeni védelemért felelős sejtek), a vörösvértestek (az oxigén szállításáért felelős sejtek) és a vérlemezkék (a véralvadásban szerepet játszó sejtek) számának változását, a májfunkciót, a vércukorszintet vagy egyéb laboratóriumi értékek változását.

Pegasys és ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél fogbetegségek és ínybetegségek fordultak elő, melyek a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezen kívül Pegasys és ribavirin tartós kombinációs kezelésben részesülő betegeknél a szájszárazságnak károsító hatása lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Ezért Önnek naponta kétszer alaposan fogat kell mosnia, és rendszeresen fogászati vizsgálaton kell résztvennie. Emellett néhány betegnél hányás is jelentkezhet. Amennyiben Önnél ez bekövetkezik, hányás után végezzen alapos szájöblítést.

Gyermekek és serdülők

Policitémia vera és esszenciális trombocitémia kezelésére vonatkozó javallat esetén:

A Pegasys nem adható gyermekeknek és serdülőknek, mivel nem áll rendelkezésre információ a Pegasys ebben a korcsoportban, ezen javallatok esetén történő alkalmazásáról.

Krónikus hepatitisz B- és C-fertőzés kezelésére vonatkozó javallat esetén:

A Pegasys kizárólag 5 éves vagy annál idősebb, krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek vagy 3 éves és annál idősebb, krónikus hepatitisz B-fertőzésben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek adható. A Pegasys alkalmazása ellenjavallt 3 éves kor alatti gyermekeknél, mivel benzil-alkoholt tartalmaz és toxikus illetve allergiás reakciókat okozhat ezeknél a gyermekeknél.

- **Ha gyermekének jelenleg pszichiátriai betegsége van, vagy ilyen korábban volt, beszéljen kezelőorvosával, aki fokozottan fog figyelni gyermekénél a depresszió jeleire (lásd 4. pont).**
- **Pegasys-kezelés alatt gyermeke növekedése és fejlődése lassabb lehet (lásd 4. pont).**

Egyéb gyógyszerek és a Pegasys
Ne alkalmazza a Pegasys-t, ha telbivudint szed (lásd „Ne alkalmazza a Pegasys-t” c. részt), mert ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása növeli a perifériás neutropátia (zsibbadás, bizsergés és/vagy égő érzés a karokban és/vagy lábakban) kialakulásának kockázatát. Emiatt a Pegasys és telbivudin együttes alkalmazása ellenjavallt. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha telbivudin-kezelés alatt áll.
Közölje kezelőorvosával, ha asztma elleni gyógyszert szed, mert lehet, hogy az asztma elleni gyógyszer adagját változtatni kell.

HIV-fertőzésben is szenvedő betegek: Közölje kezelőorvosával, ha HIV-ellenes kezelést kap. A HIV elleni úgynevezett „nagyon aktív retrovírus-ellenes kezeléssel” (HAART) együttjáró mellékhatások; a tejsav vérben történő felszaporodása miatt annak savassá válása és a májfunkció romlása súlyosbodhat. Ha Ön HAART-ban részesül a Pegasys + ribavirin-kezelés növelheti a tejsav vérben történő felszaporodásának és a májelégtelenség kialakulásának kockázatát, ezért a kezelőorvos folyamatosan ellenőrzi az Ön állapotát ezek észlelésének érdekében. A ribavirin és alfa-interferonok kombinációjával és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott a vérszegénység kialakulásának kockázata. Peginterferon és ribavirin kombinációjával és azatioprinnel kezelt betegeknél a súlyos vérképeltérések kialakulásának kockázata fokozott. Feltétlenül olvassa el a ribavirin tartalmú készítmény betegtájékoztatóját is.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Ha a Pegasys-t ribavirinnel kombinálva adják, mind a férfiaknak, mind a nőknek a szexuális együttlét folyamán különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha bármilyen csekély lehetősége fennáll a teherbeesésnek, mert a ribavirin rendkívül erős magzatkárosító hatással rendelkezik:

- ha Ön fogamzóképes **nő** és ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelést kap, negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie a kezelés megkezdése előtt, a kezelés folyamán minden hónapban és a kezelés abbahagyása után még 4 hónapon keresztül. Önnek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és még 4 hónapig a kezelés befejezése után. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.
- ha Ön **férfi,** aki ribavirinnel kombinált Pegasys-kezelést kap, ne lépjen szexuális kapcsolatba terhes nővel óvszer alkalmazása nélkül. Ez csökkenti annak lehetőségét, hogy a ribavirin átjusson partnere szervezetébe. Ha az Ön nő partnere éppen nem várandós, de fogamzóképes, havonta terhességi tesztet kell végeztetnie a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés abbahagyása után. Önnek vagy a partnerének hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és még 7 hónapig a kezelés befejezése után. Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem ismert, hogy a Pegasys átjut-e az anyatejbe, ezért ne szoptasson, ha Pegasys-kezelést kap. Ha ribavirinnel kombinált kezelést kap, vegye figyelembe a ribavirin tartalmú gyógyszerek betegtájékoztatóját is.

Kérjük, olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ha álmosnak, fáradtnak vagy zavartnak érzi magát a Pegasys-kezelés alatt, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépeket.

A Pegasys benzil-alkoholt, poliszorbát 80-at és nátriumot tartalmaz
Ez a gyógyszer 10 mg benzil-alkoholt tartalmaz előretöltött fecskendőnként, amely 10 mg/ml-nek felel meg.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett zihálás szindróma), kockázatával hozták összefüggésbe. A Pegasys nem adható koraszülötteknek, újszülötteknek vagy 3 év alatti gyermekeknek.

Ha Ön terhes, vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

Ez a gyógyszer 0,025 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, amely 0,05 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pegasys-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Pegasys adagolása

A kezelőorvos meghatározza a Pegasys pontos adagját és azt is, hogy a gyógyszert milyen gyakran kell alkalmazni. Ha szükséges, az adag változtatható a kezelés során. Az előírt adagot ne lépje túl.

Policitémia vera és esszenciális trombocitémia– felnőtteknél

A Pegasys-t policitémia vera vagy esszenciális trombocitémia kezelésére önmagában adják. Az ajánlott kezdő adag 45 mikrogramm hetente egyszer, bőr alá történő beadással. Ezt általában havi 45 mikrogrammos lépésekben emelik a maximális hetente egyszeri 180 mikrogrammos bőr alá beadott adagig.
Kezelőorvosa módosíthatja az adagot és/vagy meghosszabbíthatja a beadások közötti időtartamot.

Hepatitisz B- és C-fertőzés– felnőtteknél

A Pegasys-t csak akkor alkalmazzák önmagában, ha valamilyen okból nem kaphat ribavirint.

Ha a Pegasys injekciót önmagában vagy ribavirinnel kombinálva adják, a szokásos adag 180 mikrogramm hetente egyszer. A kombinációs kezelésekre vonatkozóan lásd még a lentebbi részeket.
A kombinációs kezelés hossza 4 hónap és 18 hónap között változik, attól függően, hogy milyen típusú vírus okozta az Ön fertőzését, hogyan reagál a kezelésre, és korábban kezelték-e Önt.

Beszélje meg ezt kezelőorvosával és a kezelőorvos által meghatározott ideig alkalmazza a gyógyszert. A Pegasys injekciót általában este, lefekvéskor adják be.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Hepatitisz B- (3 évesek és idősebbek) és C-fertőzés (5 évesek és idősebbek)

Kezelőrvosa meghatározza a gyermekének adandó Pegasys pontos adagját és elmondja Önnek, hogy milyen gyakran kell azt adagolni. A szokásos Pegasys adagot a gyermeke testtömege és magassága alapján határozzák meg. Ha szükséges, az adagot módosíthatják a kezelés alatt. Gyermekek és serdülők kezelésére a Pegasys előretöltött fecskendő használata javasolt, mivel ez alkalmas a megfelelő dózisok adagolására. Ne alkalmazzon a javasolt adagnál nagyobb adagot.

A kombinációs kezelés hossza krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermekeknél 6 hónap és 12 hónap között változik, attól függően, hogy milyen típusú vírus okozta a gyermeke fertőzését és hogyan reagál a kezelésre. Krónikus hepatitisz B-fertőzésben a Pegasys-kezelés időtartama 48 hét. Beszélje meg ezt kezelőorvosával és a kezelőorvos által meghatározott ideig alkalmazza a kezelést. A Pegasys injekciót általában este, lefekvéskor adják be.

A Pegasys injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni. Ez azt jelenti, hogy az injekciót rövid tűvel a zsírszövetbe adják be a has vagy a comb bőre alá. Ha Ön magának adja be az injekciót, megtanítják Önnek, hogyan kell az injekciót beadni. Az eljárás részletes leírását megtalálja a betegtájékoztató végén (lásd „Hogyan adja be a Pegasys injekciót?”).

A Pegasys injekciót pontosan a kezelőorvos utasítása szerint alkalmazza, a kezelőorvos által előírt ideig. Ha a Pegasys alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

<u>Kombinációs terápia ribavirinnel krónikus hepatitisz C-fertőzésben (minden 5 éves és idősebb beteg)</u>
Ha Pegasys és ribavirin kombinációs terápiát kap, a gyógyszerek adagolását a kezelőorvos előírása szerint végezze.

Kombinációs terápia más gyógyszerekkel krónikus hepatitisz C-fertőzésben (minden 5 éves és idősebb beteg)
Ha Pegasys kombinációs terápiát kap, kérjük, a gyógyszerek adagolását a kezelőorvos előírása szerint végezze, és olvassa el minden, a Pegasys-szal kombinációban alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

Ha az előírtnál több Pegasys-t alkalmazott
Amint lehet, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha elfelejtette alkalmazni a Pegasys-t
Ha észreveszi, hogy 1-2 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, a lehető leghamarabb adja be magának a szükséges adagot. A következő injekciót a tervezett napon adja be.
Ha észreveszi, hogy 3-5 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, a lehető leghamarabb adja be magának a szükséges adagot. A következő adagokat 5 naponként adja be, amíg újra el nem éri a szokásos beadási napot.

Egy példa: Az Ön szokásos Pegasys beadási napja hétfő. Pénteken jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót (4 nap késedelem). Tervezett adagját tehát pénteken adja be és az ez után következő adagot pedig szerdán (5 nappal a pénteki adag után). A következő injekciót hétfőn kell beadnia, 5 nappal a szerdai injekciót követően. Így visszatért a szokásos beadási napra és az injekciót a továbbiakban ismét a megszokott napon, azaz mindig hétfőn kell kapnia.

Ha azt veszi észre, hogy 6 napja elfelejtette alkalmazni a gyógyszert, várjon még egy napot és akkor már a tervezett napon adja be az injekciót.
Ha segítségre van szüksége a kihagyott Pegasys adag pótlásával kapcsolatosan, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Előfordulhat, hogy egyes betegeknél depresszió alakul ki, amikor a Pegasys-t önmagában, vagy ribavirinnel kombinált kezelés formájában kapja, néhány esetben pedig az illetőnek öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (mely néha mások ellen irányult, pl. a mások életét fenyegető gondolatok). Néhány beteg öngyilkosságot is elkövetett. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha úgy veszi észre, hogy kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, vagy változást észlel viselkedésében. Érdemes megkérni egy családtagot, vagy egy közeli barátot, hogy figyelje Önt és szóljon, ha a depresszió jeleit fedezi fel Önnél, vagy viselkedésében változást észlel.

Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):
Néhány, krónikus hepatitisz B-fertőzésben szenvedő, 48 hetes Pegasys-kezelésben részesülő gyermek és serdülő testmagasság- és testtömeg-növekedése elmaradt az életkorukhoz képest várható mértéktől. Egyenlőre nem ismert, hogy a kezelés befejezése után elérik-e a várt testmagasság és testtömeg értékeiket.

A legfeljebb egy év Pegasys és ribavirin kombinációs kezelés mellett néhány krónikus hepatitisz C-fertőzésben szenvedő gyermek és serdülő testmagasság és testtömeg növekedése elmaradt a várt mértéktől. Bár a legtöbb gyermek a kezelés befejezését követő 2 éven belül, a többi gyermek többsége pedig a kezelés befejezése után 6 éven belül elérte a kívánt magasságát, lehetséges, hogy a Pegasys befolyásolja a végleges felnőttkori testmagasságot.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha a következő mellékhatásokat észleli: súlyos mellkasi fájdalom, állandó köhögés, szabálytalan szívverés, légzési nehézség, zavartság, depresszió, súlyos hasi fájdalom, véres széklet (vagy fekete, szurokszínű széklet), súlyos orrvérzés, láz vagy hidegrázás, látászavar. Ezek a mellékhatások súlyosak lehetnek és sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

Nagyon gyakran észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 betegből több mint 1-et érinthet):

Anyagcsere-betegségek: étvágytalanság.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: depressziós hangulat (csüggedt, el van keseredve vagy reménytelennek látja a helyzetét), szorongás, alvászavar, fejfájás, koncentráció képesség zavara és szédülés.
Légzési rendellenességek: köhögés, légszomj.
Emésztőrendszeri betegségek: hasmenés, émelygés, hasi fájdalom.
Bőrbetegségek: hajhullás, bőrreakciók (viszketést, bőrgyulladást és bőrszárazságot beleértve).
Csont- és izomrendszeri betegségek: ízületi fájdalom és izomfájdalom.
Általános tünetek: láz, gyengeség, fáradtság, reszketés, hidegrázás, fájdalom, érzékenység az injekció beadásának a helyén és ingerlékenység (könnyen felzaklatja magát).

Gyakran észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: gomba, vírus és baktérium okozta fertőzések. Felsőlégúti fertőzés, hörghurut, a száj gombás fertőzése és herpesz (az ajkak és a száj gyakran visszatérő vírusfertőzése).
Vérképzőszervi betegségek: csökkent vérlemezkeszám (mely a véralvadásra van hatással), vérszegénység (alacsony vörösvértestszám), duzzadt nyirokcsomók.
A hormonális rendszer betegségei: pajzsmirigy-túlműködés és alulműködés.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: hangulatváltozások, érzelmi változások, agresszió, idegesség, csökkent szexuális vágy, memória romlása, ájulás, csökkent izomerő, migrén, zsibbadás, bizsergő érzés, égető érzés, remegés, ízérzés zavara, rémálmok, aluszékonyság.
Szembetegségek: homályos látás, szemfájdalom, szemgyulladás, szemszárazság.
A fül betegségei: fülfájás.
Szív- és érbetegségek: gyorsult szívverés, szívdobogásérzés, végtagok duzzanata, kipirulás.
Légzési rendellenességek: testmozgást követő légzési nehézség, orrvérzés, orrüreg gyulladása, torokgyulladás, fertőzés az orrüregekben, orrmelléküregekben és homloküregben (arckoponyában található üregek), orrfolyás, torokfájás.
Emésztőrendszeri betegségek: hányás, emésztési zavar, nyelési nehézség, fekélyek a szájüregben, ínyvérzés, ajak és a nyelv gyulladása, puffadás (fokozott bélgázképződés), szájszárazság és testsúlycsökkenés.
Bőrbetegségek: kiütés, fokozott izzadás, pikkelysömör, csalánkiütés, ekcéma, fényérzékenység, éjszakai izzadás.
Csont- és izomrendszeri betegségek: hátfájás, ízületi-gyulladás, izomgyengeség, csontfájdalom, nyakfájás, izomfájdalom, izomgörcs.
A nemi szervekkel kapcsolatos betegségek: impotencia (merevedési zavar).
Általános tünetek: mellkasi fájdalom, influenzaszerű tünetek, gyengeség (rossz közérzet), levertség, hőhullámok, szomjúságérzés.

Nem gyakori mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: tüdőfertőzés, bőrfertőzés.
Jó-, és rosszindulatú daganatok: májdaganat.
Immunrendszeri betegségek: szarkoidózis (gyulladt területek kialakulása a teljes testben), pajzsmirigygyulladás.
A hormonális rendszer betegségei: cukorbetegség (magas vércukorszint).
Anyagcsere betegségek: kiszáradás.

Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: öngyilkossági gondolatok, hallucinációk, perifériás neuropátia (a végtagok idegeinek elváltozása).
Szembetegségek: retinavérzés (a szemfeneken).
Hallászavarok: hallásvesztés.
Szív- és érbetegségek: magas vérnyomás.
Légzési rendellenességek: nehézlégzés.
Emésztőrendszeri betegségek: emésztőrendszeri vérzés.
Májbetegségek: májműködési zavar.

Ritkán észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Fertőzések: a szív fertőzéses megbetegedése, a külső fül fertőzése.
Vérképzőszervi betegségek: súlyos vörösvértestszám-, fehérvérsejtszám- és vérlemezkeszám-csökkenés.
Immunrendszeri betegségek: súlyos allergiás reakció, szisztémás lupusz eritematozusz (amikor a szervezet a saját sejtjeit támadja meg), reumás ízületi gyulladás (autoimmun betegség).
A hormonális rendszer betegségei: a kontrollálatlan cukorbetegség szövődményeként kialakuló diabéteszes ketoacidózis.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: öngyilkosság, pszichotikus zavarok (súlyos személyiségzavar és a normális társas viselkedés megromlása), kóma (hosszan tartó, mély eszméletlen állapot), görcsrohamok, arcidegbénulás (arcizmok gyengesége).
Szembetegségek: a látóideg gyulladása és duzzanata, retina-gyulladás, szaruhártya-fekély.
Szív- és érbetegségek: szívroham, szívelégtelenség, szívtáji fájdalom, szapora szívverés, szívritmuszavar vagy szívbelhártya és a szívizom gyulladása, agyvérzés, érgyulladás.
Légzési rendellenességek: a tüdő kötőszöveteinek gyulladása (a tüdő gyulladása, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is), vérrögök a tüdőben.
Emésztőrendszeri betegségek: gyomorfekély, hasnyálmirigy-gyulladás.
Májbetegségek: májelégtelenség, epeutak gyulladása, zsírmáj.
Csont- és izomrendszeri betegségek: izomgyulladás.
Vesebetegségek: veseelégtelenség.
Sérülés vagy mérgezés: gyógyszertúladagolás.

Nagyon ritkán észlelt mellékhatások a Pegasys-ribavirin kombináció alkalmazása során (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

Vérképzőszervi betegségek: vérszegénység (úgynevezett aplasztikus anémia) (amely a csontvelő betegsége, amikor elégtelen számú vörösvértest, fehérvérsejt és vérlemezke termelődik).
Immunrendszeri betegségek: idiopátiás (vagy trombotikus) trombocitopéniás purpura (fokozott bőrbevérzés, vérzés, csökkent vérlemezkeszám, vérszegénység, súlyos gyengeség).
Szembetegségek: látásvesztés.
Bőrbetegségek: toxikus epidermális nekrolízis/Stevens–Johnson-szindróma/eritéma multiforme (különböző súlyosságú kiütések, melyek halálhoz vezethetnek, és a száj-, az orr-, a szem- és egyéb nyálkahártyákon kialakuló hólyagokkal és az érintett bőrterület lehámlásával járhat együtt), angioödéma (bőr és nyálkahártya duzzanata).

Mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert:

Vérképzőszervi betegségek: tiszta vörösvértest aplázia (a vérszegénység egyik súlyos formája, amelynél a vörösvértestek termelődése lecsökken vagy leáll); ez olyan tüneteket okozhat, mint például erőtlenséggel társuló nagyfokú fáradtságérzés.
Immunrendszeri betegségek: Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma – egy ritka betegség, ami a látás és a hallás elvesztését és a bőr pigmentálódását okozza; átültetett máj- és vese kilökődése.
Pszichiátriai és idegrendszeri zavarok: mánia (a hangulat túlzott emelkedésével járó időszakok) és bipoláris zavarok (a hangulat túlzott emelkedésével járó időszakok, amelyek szomorúsággal és reménytelenséggel váltakoznak); mások életét veszélyeztető gondolatok, sztrók (agyi érkatasztrófa).
Szembetegségek: a retina-leválás ritka formája, amely során a retinában folyadék jelenik meg.

Szív- és érbetegségek: a végtagok elégtelen vérellátása (perifériás isémia).
Emésztőrendszeri betegségek: a belek vérellátási zavara (isémiás kolitisz), a nyelv színének megváltozása.
Csont-és izomrendszeri betegségek: súlyos izomkárosodás és fájdalom.
A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Ez különösen az olyan kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél jelentkezhet, mint például a HIV-fertőzés vagy a súlyos májbetegségek (cirrózis). A mellékhatások a kezelés során különböző időpontokban alakulhatnak ki, jellemzően több hónappal a Pegasys-kezelés kezdetét követően.

Ha a Pegasys-t hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére önmagában alkalmazzák, a fenti mellékhatások közül néhány ritkábban fordul elő.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pegasys-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolásban található fecskendő vagy a tű sérült, ha az oldat zavaros, lebegő részecskék vannak benne, vagy ha az oldatnak a színtelen illetve enyhén sárgás színtől eltérő színe van.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pegasys?
- A készítmény hatóanyaga a peginterferon alfa-2a. 90 mikrogramm, 135 mikrogramm illetve 180 mikrogramm peginterferon alfa-2a-t tartalmaz előretöltött fecskendőnként (0,5 ml oldat).
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, poliszorbát 80, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és injekcióhoz való víz.

Milyen a Pegasys külleme és mit tartalmaza csomagolás
A Pegasys előretöltött fecskendőben lévő injekciós oldat (0,5 ml) külön injekciós tűvel kerül forgalomba.

Pegasys 90 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 90 mikrogrammos (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg és 10 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A csomagolás 1 előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Pegasys 135 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 135 mikrogrammos (µg), 90 µg, 45 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A csomagolás 1, 4, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (2x6) előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A fecskendőn 180 mikrogrammos (µg), 135 µg, 90 µg-os adagoknak megfelelő jelzések vannak. A csomagolás 1, 4, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (2x6) előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Ausztria

Gyártó
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Hogyan adja be a Pegasys injekciót?
A következőkben ismertetjük Önnel, hogyan kell beadnia magának vagy a gyermekének a Pegasys injekciót, mely előretöltött fecskendőben áll rendelkezésre. Kérjük, olvassa el figyelmesen az útmutatót és kövesse lépésről lépésre. A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember is el fogja magyarázni Önnek, hogyan kell az injekciót beadni.

Előkészület

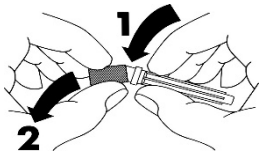
Gondosan mosson kezet, mielőtt az előkészületeket megkezdi.

A beadás megkezdése előtt minden szükségeset készítsen elő:
A gyógyszer dobozából:
- egy előretöltött Pegasys fecskendőt
- egy injekciós tűt

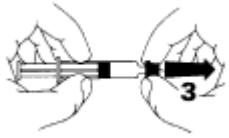
Ezeken kívül (a gyógyszer doboza nem tartalmazza):
- egy alkoholos törlőkendőt
- egy kis csomag sebpólyát vagy steril gézt
- egy ragtapaszt
- egy tartályt az eldobandó anyagok számára

A fecskendő és az injekciós tű előkészítése

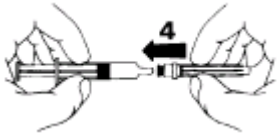
- Távolítsa el a védőkupakot, mely a tű hátsó részét fedi (**1 - 2**)



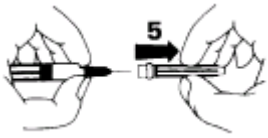
- Távolítsa el a gumikupakot a fecskendőről (**3**). Ne érintse a fecskendő végét.



- Helyezze a tűt szorosan a fecskendőre (**4**).



- Távolítsa el a tűvédőt a fecskendőre helyezett tűről (**5**).

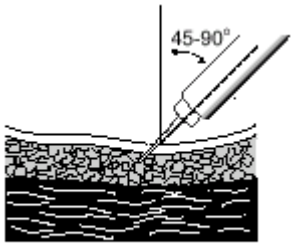


- A fecskendőben lévő légbuborékok eltávolításához tartsa úgy a fecskendőt, hogy a tű felfelé nézzen. Ütögesse enyhén a fecskendőt, hogy a buborékok felszálljanak. Lassan nyomja felfelé a dugattyút a megfelelő adagig (ahol a dugattyú széle hozzáér a fecskendőhöz). Helyezze vissza a tűvédőt és tartsa a fecskendőt vízszintes helyzetben, míg be nem adja.
- Az injekció beadása előtt várjon, amíg az oldat eléri a szobahőmérsékletet, vagy melegítse a két tenyere között.
- Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy vannak-e benne lebegő részecskék, vagy elszíneződött-e az oldat; ebben az esetben ne adja be.

Ezen előkészületek után beadható az injekció.

Az oldat beadása

- Válassza ki az injekció helyét a hason vagy a combon (a köldök és a derékvonal kivételével). Minden alkalommal változtassa az injekció beadásának helyét.
- Tisztítsa meg és fertőtlenítse az injekció beadásának helyét a törlőkendővel.
- Várjon, amíg a terület megszárad.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- Egyik kezével csípje össze a laza bőrt. A másik kezével úgy tartsa a fecskendőt, mintha ceruzát tartana.
- Szúrja be a tűt teljes hosszában az összecsípett bőrbe 45 - 90º-os szögben (**6**).



6

- Adja be az oldatot a dugattyút óvatosan ütközésig, a megfelelő jelzésig benyomva.
- A tűt egyenesen húzza ki a bőrből.
- Nyomja az injekció helyét néhány másodpercig egy kis steril gézzel, ha szükséges.

Ne masszírozza az injekció helyét. Ha vérzik, ragtapasszal ragassza le.

Az injekciós hulladék összegyűjtése

A fecskendő, a tű és minden, injekció beadásához használt eszköz egyszeri használatra szolgál és az injekció beadása után eldobandó. A tűt és a fecskendőt helyezze egy zárható tartályba. Gyűjtőtartályt kérjen a kezelőorvostól, a kórháztól vagy gyógyszerészétől.