

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Í hverju hettuglasi með 1 ml eru 10 mg af benzýlalkóhóli.

Í hverju hettuglasi með 1 ml eru 0,05 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Fullorðnir

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

Börn 3 ára og eldri

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

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

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

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

Börn 5 ára og eldri

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

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

Skammtar

Langvinn lifrabólga B – fullorðnir sjúklingar

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

Langvinn lifrabólga C – fullorðnir sjúklingar

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

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

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

Lengd meðferðar - samhliða meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arfgerð	Skammtur Pegasys	Skammtur ríbavírins	Meðferðarlengd
Arfgerð 1 LVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 HVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 vikur
Arfgerð 4 með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 eða 4 án RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 vikur
Arfgerð 2 eða 3 án RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 LVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg ^(a)	16 vikur ^(a) eða 24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 HVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur

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

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

LVL = ≤ 800.000 a.e./ml; HVL = > 800.000 a.e./ml

^(a) Sem stendur er ekki ljóst hvort stærri skammtar af ríbavírini (t.d. 1.000/1.200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufræðilegri svörun en skammtur sem nemur 800 mg/dag, þegar meðferð er stytta í 16 vikur.

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

Ráðlögð lengd Pegasys einlyfja meðferðar er 48 vikur.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur af Pegasys ásamt ríbavírini er 180 míkrogrömm einu sinni í viku með gjöf undir húð. Gefa skal sjúklingum <75 kg 1.000 mg af ríbavírini og sjúklingum ≥ 75 kg 1.200 mg, óháð arfgerð.

Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem hafa greinanlega veiru í 12. viku. Ráðlagður heildarmeðferðartími er 48 vikur. Ef meðferð kemur til greina hjá sjúklingi sem sýktur er af veiru með arfgerð 1 og hefur ekki svarað fyrri meðferð með peginterferóni og ríbavírini er ráðlagður heildarmeðferðartími 72 vikur (sjá kafla 5.1).

Sýking bæði af HIV og HCV hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Pegasys, einu sér eða ásamt ríbavírini, er 180 míkroóg einu sinni í viku undir húð í 48 vikur. Gefa skal sjúklingum sem sýktir eru af HCV arfgerð 1 og eru <75 kg 1.000 mg á dag af ríbavírini og þeim eru >75 kg 1.200 mg á dag. Sjúklingar sem eru sýktir af HCV arfgerð annarri en arfgerð 1 eiga að fá 800 mg á dag af ríbavírini. Meðferðarlengd sem er skemmri en 48 vikur hefur ekki verið rannsökuð nægjanlega.

Lengd meðferðar þegar Pegasys er notað ásamt öðrum lyfjum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum

Almennt

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

Blóðmynd (sjá einnig töflu 3)

Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtaminnkun ráðlögð ef heildarfjöldi hlutleysiskyrninga (ANC) er 500 til <750 frumur/mm³. Hjá sjúklingum með ANC <500 frumur/mm³ á að fresta meðferð þar til ANC gildi komast aftur í >1.000 frumur/mm³. Hefja á meðferð aftur með 90 mÍkrógrömmum af Pegasys til að byrja með og fylgjast skal með hlutleysiskyrningafjölda.

Ráðlagt er að minnka skammta í 90 mÍkrógrömm ef blóðflagnafjöldi er 25.000 til <50.000 frumur/mm³. Ráðlagt er að hætta meðferð ef blóðflagnafjöldi fer <25.000 frumur/mm³.

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

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

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

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

Lifrarstarfsemi

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

Í klínískum rannsóknum á langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum sjúklingum sáust einstaka tilvik ALAT hækkana (≥10x efri mörk eðlilegra gilda [upper limit of normal, ULN], eða ≥2x BL fyrir sjúklinga með grunnlínu ALAT ≥10x ULN) sem gengu til baka án skammtaaðlögunar hjá 8 af 451

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

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

Langvinn lifrabólga B og C - börn

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

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

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

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

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

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

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

Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B og líkamsyfirborð stærra en 0,54 m² og handa börnum og unglingum á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C og líkamsyfirborð stærra en 0,71 m² eru sýndir í töflu 4.

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

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

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

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

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

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

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

Eitúráhrif	Breyting á skömmtun Pegasys
Daufkyrningafæð	500 til <750 frumur/mm ³ : Tafarlaus skammtabreyting samkvæmt þrepi 1. 250 til <500 frumur/mm ³ : gera á hlé á skömmtun þar til ≥1.000 frumur/mm ³ , síðan halda meðferð áfram með skammtabreytingu samkvæmt þrepi 2 og fylgjast með gildum. < 250 frumur/mm ³ (eða daufkyrningafæð með hita): hætta á meðferð.
Blóðflagnafæð	Blóðflögur 25.000 til <50.000 frumur/mm ³ : skammtabreyting samkvæmt þrepi 2. Blóðflögur <25.000 frumur/mm ³ : hætta á meðferð.
Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT)	Við viðvarandi eða vaxandi hækkun í ≥5 en <10 x efri mörk eðlilegra gilda skal minnka skammta samkvæmt þrepi 1 og fylgjast með ALAT gildi vikulega til að ganga úr skugga um að það sé stöðugt eða lækkandi. Við viðvarandi ALAT gildi ≥10 x efri mörk eðlilegra gilda skal hætta meðferð.

Skammtabreytingar hjá börnum – samsett meðferð með Pegasys og ríbavíríni

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

Tafla 7: Ríbavírín skammtaráðleggingar fyrir börn og unglinga á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C

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

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir einstaklingar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

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

Endurskoðað mat

Mat	Gráða afbrigðileika	Stigafjöldi
Heilakvilli	Enginn	1
	Stig 1-2	2
	Stig 3-4*	3
Vökvi í kvið	Ekki til staðar	1
	Smávægilegur	2
	Miðlungs	3
S-Bilirúbín (mg/dl) (SI einingar = $\mu\text{mol/l}$)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmín (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*Stig samkvæmt Trey, Burns og Saunders (1966)

Börn

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

Lyfjagjöf

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

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

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

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, alfa interferónum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjálfsnæmis lifrabólga
- Alvarleg lifrabilun eða alvarleg skorpulífur
- Saga um að alvarlegur hjartasjúkdómur sé til staðar, þ.á m. óstöðugan eða óstýrðan hjartasjúkdóm síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4)
- HIV-HCV sjúklingar með skorpulífur og Child-Pugh stigafjölda ≥ 6 , nema eingöngu vegna óbeins gallrauðadreyra af völdum lyfja á borð við atazanavir og indinavir
- Samsetning með telbivudíni (sjá kafla 4.5).
- Nýburar og ungbörn að 3 ára aldri vegna hjálparefnisins benzýlalkóhóls (sjá benzýlalkóhól í kafla 4.4)

- Ef til staðar eru eða saga er um alvarlega geðræna sjúkdóma, sérstaklega alvarlegt þunglyndi, hugmyndir um sjálfsvíg eða tilraunir til sjálfsvígs, hjá börnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

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

Vöxtur og þroski (barna og unglinga):

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

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

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

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

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

Rekjanleiki

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

Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur

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

Eftirfarandi mætti telja sem grunnlínugildi til að hefja meðferð:

- Blóðflagnafjöldi ≥ 90.000 frumur/mm³
- Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga ≥ 1.500 frumur/mm³
- Nægilega stýrð skjaldkirtilsstarfsemi (TSH og T4)

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

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

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

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

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

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

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

Innkirtlar

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

þróa þessa sjúkdóma meðan á meðferð stendur og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim með lyfjum eiga þeir að hætta meðferð með Pegasys eða Pegasys/ríbavírini.

Hjarta- og æðakerfi

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

Lifrarstarfsemi

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

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

Ofnæmi

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

Sjálfsnæmissjúkdómur

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

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

Sóthiti/sýkingar

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

Augnbreytingar

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

Lungnabreytingar

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

Húðsjúkdómar

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

Ígræðsla

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

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

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

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

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

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

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

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

Tann- og tannslíðurssjúkdómar

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

Notkun peginterferóns sem langvarandi einlyfja viðhaldsmeðferð (ósamþykkt notkun)

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur benzýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Gjóf bensýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd við alvarlegar aukaverkanir og dauðsföll hjá nýburum (heilkennd andkafa). Ekki má gefa fyrirburum eða nýburum lyfið. Efnið getur valdið eiturverkunum og bráðaofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

Ekki skal nota mikið rúmmál nema með varúð og aðeins ef nauðsyn krefur, sérstaklega hjá einstaklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hættu á uppsöfnun og eiturverkunum (efnaskiptasýring).

Lyfið inniheldur pólýsorbit 80. Pólýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

Sjúklingar einungis sýktir af HCV og sjúklingar einungis sýktir af HBV

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

sjúklingum varðandi einkenni metadóneitrunar. Huga skal sérstaklega að hættu á QTc lengingu hjá sjúklingum á stórum skömmtum af metadóni.

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

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

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

Sjúklingar sýktir samtímis af HIV og HCV

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

Notkun með ríbavírini

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Langvinn lifrabólga B hjá fullorðnum

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

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

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

Langvinn lifrabólga C hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð áður

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

Í annarri klínískri rannsókn voru sjúklingar með langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulifur (Ishak stig 3 til 6) og blóðflagnafjölda við grunnlínu niður í 50.000 frumur/mm³ sem ekki höfðu svarað meðferð, meðhöndlaðir í 48 vikur. Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem komu fram fyrstu 20 vikur rannsóknarinnar voru m.a. blóðleysi (26% sjúklinga höfðu blóðgildi <10 g/dl), daufkyrningafæð (hjá 30% var ANC <750 frumur/mm³) og blóðflagnafæð (hjá 13% var blóðflagnafjöldi <50.000 frumur/mm³) (sjá kafla 4.4).

Langvinn lifrabólga C ásamt HIV sýkingu

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegna, sveppasýking í munni, áblástur sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar	Lungnabólga, húðsýking	Hjartabólga, hlustabólga		Blóðeitrun
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Lifraræxli			
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, blóðleysi, eitlastækkarir		Blóðfrumna-fæð	Vanmynd-unarblóðleysi	Hreinn rauðkornabrestur

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Sarklíki, skjaldkirtils-bólga	Bráðaofnæmi, rauðir úlfar, iktsýki	Sjálfvakinn eða segamyndunar blóðflagna-fæðarpurpuri	Höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur
Innkirtlar		Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils	Sykursýki	Ketónblóð-sýring af völdum sykursýki		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		Vessaþurrð			
Geðræn vandamál	Þunglyndi* kvíði, svefnleysi*	Árásarhneigð, skapbreytingar, tilfinninga-truflanir, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt	Sjálfsvígs-hugsanir, ofskynjanir	Sjálfsvíg, geðrofs-sjúkdómar		Geðhæð, geðhvarfa-sjúkdómur, manndráps-hugsanir
Taugakerfi	Höfuð-verkur, sundl*, minnkuð einbeiting	Yfirlið, mígreni, minnisskerðing, magnleysi, snertiskyns-minnkun, snertiskyns-aukning, náladofi, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefndrungi	Úttaugakvillar	Dá, krampar, andlitslömum		Blóðþurrð í heila
Augu		Þokusýn, augnverkir, augnbólga, augnþurrkur	Sjónublæðing	Sjóntauga-kvilli, doppubjúgur, sjónuæðar-kvilli, sjónukvilli, sár á hornhimnu	Sjónatap	Alvarlegt los í sjónu, sjóntaugar-bólga
Eyru og völundarhús		Svimi, eyrnaverkur	Heyrnartap			
Hjarta		Hraður hjartsláttur, útlægur bjúgur, hjartsláttarónot		Hjartadrep, hjartabilun, hjartavöðva-kvilli, hjartaöng, hjartsláttar-truflanir, gáttaflökt, gollurshúss-bólga, ofanslegils-hraðsláttur		
Æðar		Roði	Háprýstingur	Heilablæðing, æðabólga		Útlæg blóðþurrð

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði, hósti	Áreynslumæði, blóðnasir, nefkoksbólga, skútaskúfla, nefstífla, nefslímubólga, hálsbólga	Önghljóð	Millivefsbjúg-bólga lungna að meðtalinni banvænni, lungnablóðrek		Lungna-háþrýstingu ^{r§}
Meltingarfæri	Niður-gangur*, ógleði*, kviðverkir*	Uppköst, meltingar-truflanir, kyngingartregða, tannholds-blæðingar, sár í munni, tungubólga, munnbólga, upphemba munnþurrkur	Blæðingar í maga og þörmum	Magasár, brisbólga		Blóðþurrðar ristilbólga, litabreyting á tungu
Lifur og gall			Vanstarfssemi lifrar	Lifrabíllun, gallrásarbólga, fitulífur		
Húð og undirhúð	Hárlos, húðbólga, kláði, þurr húð	Psoriasis, ofsakláði, exem, útbrot, aukin svitamýndun, húðkvillar, ljósnæmis-viðbrögð, nætursviti			Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep-los í húðþekju, ofsabjúgur, regnbogaroða-þot	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðva-þrautir, liðverkir	Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, stoðkerfisverkir, sínadráttur		Vöðvabólga		Rákvöðvalýsa
Nýru og þvaggfæri				Skert nýrnastarfsemi		
Æxlunarfæri og brjóst		Getuleysi				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, kuldahrollur, verkir, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað, skapstyggið	Verkur fyrir brjósti, inflúensulík veikindi, slappleiki, svefnhöfði, hitakófi, þorsti				
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap				
Áverkar og eitranir og fylgikvillar vegna lyfjagjafar				Ofskömmtun lyfs		

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lungnaháþrýstingur

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

Rannsóknarstofugildi

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

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

Miðlungs alvarleg (ANC: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) og alvarleg (ANC: $<0,5 \times 10^9/l$) hlutleysiskyrmingafæð sást hjá 24% (216/887) af sjúklingunum sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm og 5% (41/887) af sjúklingunum sem fengu ríbavírinn 1.000/1.200 milligrömm í 48 vikur.

Mótefni gegn interferóni

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

Starfsemi skjaldkirtils

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

Rannsóknarstofugildi fyrir sjúklinga sýkta samtímis af HIV og HCV

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

Börn

Langvinn lifrabólga B

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

Meðalgildi breytinga frá upphafi meðferðar á staðalgildum fyrir hæð og þyngd miðað við aldur (height and weight for age Z-scores) eftir 48 vikna meðferð í YV25718-rannsókninni voru -0,07 og -0,21 ($n=108$ og $n=106$, í þeirri röð) hjá sjúklingum sem fengu Pegasys, borið saman við -0,01 og -0,08 ($n=47$ fyrir bæði gildi) hjá sjúklingum sem ekki fengu meðferð. Eftir 48 vikna meðferð með Pegasys sást lækkun hundraðshlutamarks (percentile) fyrir hæð um meira en 15 prósentustig hjá 6% sjúklinga og lækkun hundraðshlutamarks (percentile) fyrir þyngd um meira en 15 prósentustig hjá 13%

sjúklinga, miðað við staðlaðar vaxtarkúrfur, en hjá þeim hóp sem ekki fékk meðferð sást slík minnkun hæðar hjá 2% sjúklinga og þyngdar hjá 9% sjúklinga. Endurheimt á vexti eftir meðferð sást hjá meirihluta sjúklinga í skammtíma (81% í allt að 2 ár) og langtíma eftirfylgnirannsóknnum (82% í allt að 5 ár).

Langvinn lifrabólga C

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

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

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

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

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

Rannsóknaniðurstöður

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun sem tók til tveggja innspýtinga 2 daga í röð (í staðinn fyrir með viku millibili) og daglegum innspýtingum í 1 viku (þ.e. 1.260 míkrogrömm/viku). Enginn þessara sjúklinga fundu fyrir óvenjulegum, alvarlegum eða takmarkandi meðferðartengdum áhrifum. Vikulegir skammtar sem námu allt að 540 og 630 míkrogrömmum voru gefnir í klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og langvinnu kyrningahvítblæði, hvoru um sig. Skammta

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

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

Klínísk verkun og öryggi

Langvinn lifrabólga B

Forspá um svörum

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

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >8 log₁₀ a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBeAg mótefnavendingu (seroconversion) og HBV-DNA <2.000 a.e./ml 24 vikum eftir lok meðferðar (NPV >90%). Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerðum A og D var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þá hópa.

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð D tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >6,5 log₁₀ a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBV-DNA <2.000 a.e./ml og eðlilegum gildum ALAT 24 vikum eftir lok meðferðar. Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð A var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þann hóp. Ekki fannst neitt lífmerki með viðunandi notagildi fyrir HBeAg-neikvæða sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C.

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

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

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

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

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

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

Tíðni svörunar úr rannsóknunum tveimur við lok eftirfylgninnar má sjá í töflu 12. Í rannsókn WV16240 voru aðal endapunktur verkunar HBeAg mótefnavending og HBV-DNA undir 10⁵ eintök/ml. Í rannsókn WV16241 voru aðal endapunktur verkunar eðlileg gildi ALAT og HBV-DNA undir 2 x 10⁴ eintök/ml. DNA lifrabólgu B veiru var mælt með COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR greiningu (greiningarmörk 200 eintök/ml).

Alls höfðu 283/1.351 (21%) sjúklinga langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur, 85/1.351 (6%) höfðu skorpulifur. Enginn munur var á svörunartíðni þessara sjúklinga og þeirra sem ekki höfðu langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur.

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

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

* Fyrir HBeAg-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 10⁵ eintök/ml
Fyrir HBeAg-neikvæða /and-HBe-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 2 x 10⁴ eintök/ml

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

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

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

Langvinn lifrabólga C

Forspa um svörun

Sjá kafla 4.2, töflu 2.

Samband skammta og svörunar við einlyfja meðferð

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

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

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

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

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

Tafla 13: Veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

	Pegasys einlyfjameðferð				Pegasys samsett meðferð		
	með og án skorpulifrar		skorpulifur		með og án skorpulifrar		
	Rannsókn NV15496 + NV15497 + NV15801		Rannsókn NV15495		Rannsókn NV15942	Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkróg (N=701) 48 vikur	Interferón alfa-2a 6 millj.a.e./ 3 millj.a.e. og 3 millj.a.e. (N=478) 48 vikur	Pegasys 180 míkróg (N=87) 48 vikur	Interferón alfa-2a 3 millj.a.e. (N=88) 48 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=436) 48 vikur	Pegasys 180 míkróg og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=453) 48 vikur	Interferón alfa- 2b 3 millj.a.e. og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=444) 48 vikur
Svörun við lok meðferðar	55% – 69%	22%-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Heildar viðvarandi svörun	28% – 39%	11%-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

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

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

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

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

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

	Rannsókn NV15942				Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkrog	Pegasys 180 míkrog	Pegasys 180 míkrog	Pegasys 180 míkrog	Pegasys 180 míkrog	Interferón alfa-2b 3 milljón a.e. og ríbavírinn 1.000/1.200 mg
	og ríbavírinn 800 mg 24 vikur	og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur	og ríbavírinn 800 mg 48 vikur	og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur
Arfgerð 1	29% (29/101) 41% (21/51) 16% (8/50)	42% (49/118)* 52% (37/71) 26% (12/47)	41% (102/250)* 55% (33/60)	52% (142/271)* 65% (55/85)	45% (134/298) 53% (61/115)	36% (103/285) 44% (41/94)
Lítið veirumagn Mikið veirumagn			36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Arfgerð 2/3	84% (81/96) 85% (29/34) 84% (52/62)	81% (117/144) 83% (39/47) 80% (78/97)	79% (78/99) 88% (29/33) 74% (49/66)	80% (123/153) 77% (37/48) 82% (86/105)	71% (100/140) 76% (28/37) 70% (72/103)	61% (88/145) 65% (34/52) 58% (54/93)
Lítið veirumagn Mikið veirumagn						
Arfgerð 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

* Pegasys 180 míkrog og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkrog og og ríbavírinn 800 mg, 48 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 1,52 (1,07 til 2,17) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,020

* Pegasys 180 míkrog og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkrog og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 24 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 2,12 (1,30 til 3,46) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,002

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

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

	Rannsókn NV15942		Rannsókn ML17131
	Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur
Arfgerð 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lítið veirumagn	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Mikið veirumagn	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Arfgerð 1 ekki RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lítið veirumagn	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Mikið veirumagn	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Arfgerð 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Arfgerð 4 ekki RVR	(3/6)	(4/6)	-

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

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

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

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

	Rannsókn NV15942		Rannsókn NV15801
	Pegasys 180 míkrog og ribavirin 1.000/1.200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkrog og ribavirin 1.000/1.200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ribavirin 1.000/1.200 mg 48 vikur
Arfgerð 1 RVR	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
Lítið veirumagn	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Mikið veirumagn	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Arfgerð 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

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

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

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

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

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

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

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

Ekki er ljóst hvort stærri skammtur af ribavirini (t.d. 1.000/1.200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun heldur en 800 mg/dag, þegar meðferð er stytta í 16 vikur.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Allir sjúklingar fengu ríbavírín (1.000 eða 1.200 mg/dag) ásamt Pegasys. Fylgst var með öllum hópunum í 24 vikur eftir meðferð.

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

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

Rannsókn MV17150			
	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 72 eða 48 vikur (N = 942) Sjúklingar með VR í 12.viku^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 72 vikur (N = 473) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur (N = 469) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 57)
Í heildina			
Lítið veirumagn	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Mikið veirumagn	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Mikið veirumagn	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Arfgerð ¼			
Lítið veirumagn	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Mikið veirumagn	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Mikið veirumagn	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Arfgerð 2/3			
Lítið veirumagn	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Mikið veirumagn	(2/5)	—	(1/2)
Mikið veirumagn	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Staða lifrarskorpunar			
Skorpulifur	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Engin skorpulifur	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Besta svörun við fyrri meðferð			
≥2log ₁₀ minnkun á HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ minnkun á HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Besta fyrri svörun ekki til staðar	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

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

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

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

Í HALT-C rannsókninni voru sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur sem ekki höfðu svarað fyrri meðferðum með interferóni alfa eða pegýleruðu interferóni alfa einlyfjameðferð eða samsettri meðferð með ríbavírini, meðhöndlaðir með Pegasys 180 míkroggrömm/viku og ríbavírini 1.000/1.200 mg daglega. Sjúklingar sem náðu ógreinanlegum gildum af HCV RNA eftir 20 vikna meðferð héldu áfram á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavírini í 48 vikur alls og var síðan fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Líkur á viðvarandi veirufraeðilegri svörun voru breytilegar og háðar fyrri meðferð, sjá töflu 20.

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

Fyrri meðferð	Pegasys 180 míkrog og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur
Interferón	27% (70/255)
Pegýlerað interferón	34% (13/38)
Interferón ásamt ríbavírini	13% (90/692)
Pegýlerað interferón ásamt ríbavírini	11% (7/61)

Sjúklingar sýktir samtímis af HIV-HCV

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

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

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

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

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

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

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

Í síðari rannsókn (NV18209) hjá sjúklingum sem voru samtímis sýktir af HCV arfgerð 1 og HIV var borin saman meðferð með Pegasys 180 míkrog/viku annaðhvort með ríbavírini 800 mg eða 1.000 mg (<75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) á dag í 48 vikur. Rannsóknin var ekki með styrk til að ákvarða virkni. Öryggi í báðum ríbavírinn hópunum var í samræmi við þekkt öryggi við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini og benti ekki til neins munar sem skipti máli með þeirri undantekningu að smávægileg hækkun á blóðleysi kom fram í hópnum sem fékk háan skammt af ríbavírini.

HCV sjúklingar með eðlilegt ALAT

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

Börn

Langvinn lifrabólga B

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

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

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

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

* Svipað markmiðinu lifrabólgu B veiru (HBV) DNA < 10⁵ eintök/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (a.e./ml) = HBV-DNA (eintök/ml) / 5,26)

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

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

² Fisher's Exact próf

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

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

	Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)	Hópur B** Engin meðferð (N=50)	Líkindahlutfall (95% öryggismörk)
HBV arfgerð A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7;604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1;101,2)
önnur	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
>=5 x ULN - <10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
>=10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

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

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

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

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

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

Langvinn lifrabólga C

Í CHIPS rannsókninni (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) sem rannsakendur voru ábyrgir fyrir, voru 65 börn og unglingar (6-18 ára) með langvinna HCV sýkingu meðhöndluð með Pegasys 100 míkrog/m² undir húð einu sinni í viku og ribavírini 15 mg/kg/dag í 24 vikur með arfgerð 2 og 3, eða í 48 vikur með allar aðrar arfgerðir. Bráðabirgða og takmarkaðar öryggisupplýsingar sýndu engin augljós frávik frá þekktu öryggi samsetningarinnar hjá fullorðnum með langvinna HCV sýkingu, og hvað mikilvægast þá hefur ekki verið tilkynnt um möguleg áhrif á vöxt. Niðurstöður varðandi virkni voru svipaðar og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Í NV17424 (PEDS-C) rannsókninni voru áður ómeðhöndluð börn á aldrinum 5 til 17 ára (55% <12 ára), með væga (compensated), langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV RNA, meðhöndluð með Pegasys 180 míkrog x líkamsyfirborð/1,73 m² einu sinni í viku í 48 vikur með eða án 15 mg/kg/dag af ribavírini. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Alls fengu 55 sjúklingar upphaflega samsetta meðferð með Pegasys ásamt ribavírini og af þeim voru 51% kvenkyns, 82% af hvítum kynþætti og 82% sýkt af HCV af arfgerð 1. Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi virkni, fyrir þessa sjúklinga eru sýndar í töflu 25.

Tafla 25: Viðvarandi veirufraeðileg svörun í NV17424 rannsókninni

	Pegasys 180 míkrog x líkamsyfirborð/1,73 m² + ribavírinn 15 mg/kg (N=55)*
Allar HCV arfgerðir**	29 (53%)
HCV arfgerð 1	21/45 (47%)
HCV arfgerð 2 og 3	8/10 (80%)

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

**Áætluð meðferðarlengd var 48 vikur, óháð arfgerð

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Útskilnaður

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

Línulegt/ólínulegt hlutfall

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

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Kyn

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

Börn

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

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

Í NR16141-rannsókninni fengu 14 börn á aldrinum 2 til 8 ára með langvinna lifrabólgu C Pegasys einlyfjameðferð í skammtinum: 180 míkrogrömm x líkamsyfirborð barnsins/1,73m². PK líkanið sem þróaðist út frá þessari rannsókn sýnir línuleg áhrif líkamsyfirborðs á augljósan útskilnað lyfsins fyrir aldursbilið sem var skoðað. Þannig að með minna líkamsyfirborði minnkaði útskilnaður lyfsins sem leiddi til aukinnar útsetningar. Áætluð meðalútsetning (AUC) á tímabilinu milli skammta er 25% til 70% meiri en hjá fullorðnum sem fá fasta 180 míkrogramma skammta.

Aldraðir

Hjá einstaklingum eldri en 62 ára tafaðist frásog Pegasys eftir eina 180 míkrogramma innspýtingu undir húð, en var samt viðvarandi í samanburði við unga, heilbrigða einstaklinga (t_{max} var 115 klst. hjá eldri en 62 ára á móti 82 klst. hjá ungum einstaklingum). Lítils háttar aukning var á AUC (1.663 á móti 1.295 ng•h/ml), en hámarksþéttni (9,1 á móti 10,3 ng/ml) var svipuð hjá þeim sem voru eldri en 62 ára. Byggt á útsetningu lyfsins, lyfhrifa svörunum og þoli er ekki þörf á að lækka skammta af Pegasys hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Stungustaður

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Pegasys ásamt ríbavírini

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Pólýsorbat 80
Benzýlalkóhól
Natríumasetat
Ediksýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júní 2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

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

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Í hverri áfylltri sprautu með 0,5 ml eru 5 mg af benzýlalkóhóli.

Í hverri áfylltri sprautu með 0,5 ml eru 0,025 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Blóðríki (polycythaemia vera (PV))

Pegasys er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum til meðferðar á blóðríki.

Sjálfvakið blóðflagnablæði (essential thrombocythaemia (ET))

Pegasys er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum til meðferðar á sjálfvöktu blóðflagnablæði.

Langvinn lifrabólga B

Fullorðnir

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

Börn 3 ára og eldri

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

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

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

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

Börn 5 ára og eldri

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

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

Skammtar

Blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði – fullorðnir sjúklingar

Skammtinn á að títra fyrir hvern sjúkling með ráðlögðum upphafsskammti sem er 45 míkrogrömm einu sinni í viku undir húð. Skammtinn á að auka smám saman um 45 míkrogrömm á mánuði þar til stöðugleiki hefur náðst hvað varðar blóðfræðilegar breytur. Stilla má skammtinn og/eða lengja lyfjagjöfina eins og við á fyrir hvern einstakan sjúkling.

Stöðugleiki blóðfræðilegra breyta við blóðríki er skilgreindur sem blóðkornahlutfall (HCT) <45% án blóðtöku, blóðflögur $\leq 400 \times 10^9/l$ og hvítkorn $< 10 \times 10^9/l$.

Stöðugleiki blóðfræðilegra breyta við sjálfvakið blóðflagnablæði er skilgreindur sem blóðflögur $\leq 400 \times 10^9/l$ og hvítkorn $< 10 \times 10^9/l$.

Ráðlagður stakur hámarksskammtur er 180 míkrógrömm, gefinn með inndælingu undir húð einu sinni í viku.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð stendur skal minnka skammtinn sem gefinn var eða gera hlé á meðferð þar til aukaverkanirnar ganga til baka; ennfremur skal hefja meðferð að nýju með minni skammti en skammtinum sem olli aukaverkunum (sjá kafla 4.4).

Ef hækkun á blóðfræðilegum breytum (HCT, blóðflögum, hvítkornum) kemur fram, þarf að stilla skammtinn og/eða skammtabilið fyrir hvern einstakan sjúkling.

Langvinn lifrabólga B – fullorðnir sjúklingar

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

Langvinn lifrabólga C – fullorðnir sjúklingar

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

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

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

Lengd meðferðar - samhliða meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini

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

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

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

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

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

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

grunnlínu sem verða HCV neikvæðir í 4. viku skal íhuga af enn meiri varúð þar sem þetta getur haft marktæk neikvæð áhrif á viðvarandi veirufraðilega svörun (SVR) (sjá töflu 1).

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

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

Arfgerð	Skammtur Pegasys	Skammtur ríbavírins	Meðferðarlengd
Arfgerð 1 LVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 HVL með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 vikur
Arfgerð 4 með RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 vikur eða 48 vikur
Arfgerð 1 eða 4 án RVR*	180 míkrogrömm	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 vikur
Arfgerð 2 eða 3 án RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 LVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg ^(a)	16 vikur ^(a) eða 24 vikur
Arfgerð 2 eða 3 HVL með RVR**	180 míkrogrömm	800 mg	24 vikur

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

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

LVL = ≤800.000 a.e./ml; HVL = > 800.000 a.e./ml

^(a) Sem stendur er ekki ljóst hvort stærri skammtar af ríbavírini (t.d. 1.000/1.200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun en skammtur sem nemur 800 mg/dag, þegar meðferð er styttn í 16 vikur.

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

Ráðlögð lengd Pegasys einlyfja meðferðar er 48 vikur.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur af Pegasys ásamt ríbavírini er 180 míkrogrömm einu sinni í viku með gjöf undir húð. Gefa skal sjúklingum <75 kg 1.000 mg af ríbavírini og sjúklingum ≥75 kg 1.200 mg, óháð arfgerð.

Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem hafa greinanlega veiru í 12. viku. Ráðlagður heildarmeðferðartími er 48 vikur. Ef meðferð kemur til greina hjá sjúklingi sem sýktur er af veiru með arfgerð 1 og hefur ekki svarað fyrri meðferð með peginterferóni og ríbavírini er ráðlagður heildarmeðferðartími 72 vikur (sjá kafla 5.1).

Sýking bæði af HIV og HCV hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Pegasys, einu sér eða ásamt ríbavírini, er 180 míkrogrömm einu sinni í viku undir húð í 48 vikur. Gefa skal sjúklingum sem sýktir eru af HCV arfgerð 1 og eru <75 kg 1.000 mg á dag af ríbavírini og þeim eru ≥75 kg 1.200 mg á dag. Sjúklingar sem eru sýktir af HCV arfgerð annarri en arfgerð 1 eiga að fá 800 mg á dag af ríbavírini. Meðferðarlengd sem er skemmri en 48 vikur hefur ekki verið rannsökuð nægjanlega.

Lengd meðferðar þegar Pegasys er notað ásamt öðrum lyfjum

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

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

Snemmbær veirufraðileg svörun innan 12 vikna, skilgreind sem 2 log minnkun veirumagns eða ómælanleg gildi af HCV RNA, hefur reynst hafa forspárgildi fyrir viðvarandi svörun (sjá töflu 2 og 14).

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

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

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

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

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

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

Skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum

Almennt

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

Blóðmynd (sjá einnig töflu 3)

Hjá fullorðnum sjúklingum er skammtaminnkun ráðlögð ef heildarfjöldi hlutleysiskyrninga (ANC) er 500 til <750 frumur/mm³. Hjá sjúklingum með ANC <500 frumur/mm³ á að fresta meðferð þar til ANC gildi komast aftur í >1.000 frumur/mm³. Hefja á meðferð aftur með 90 míkrógrömmum af Pegasys til að byrja með og fylgjast skal með hlutleysiskyrningafjölda.

Ráðlagt er að minnka skammta í 90 míkrogrömm ef blóðflagnafjöldi er 25.000 til <50.000 frumur/mm³. Ráðlagt er að hætta meðferð ef blóðflagnafjöldi fer <25.000 frumur/mm³.

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

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

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

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

Lifrarstarfsemi

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

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

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

Langvinn lifrabólga B og C - börn

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

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

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

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

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

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

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

Ráðlagðir skammtar af Pegasys handa börnum og unglingum á aldrinum 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu B og líkamsyfirborð stærra en 0,54 m² og handa börnum og unglingum á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C og líkamsyfirborð stærra en 0,71 m² eru sýndir í töflu 4.

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

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

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

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

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

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

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

Eitúráhrif	Breyting á skömmtun Pegasys
Daufkyrningafæð	500 til <750 frumur/mm ³ : Tafarlaus skammtabreyting samkvæmt þrepi 1. 250 til <500 frumur/mm ³ : gera á hlé á skömmtun þar til ≥1.000 frumur/mm ³ , síðan halda meðferð áfram með skammtabreytingu samkvæmt þrepi 2 og fylgjast með gildum. < 250 frumur/mm ³ (eða daufkyrningafæð með hita): hætta á meðferð.
Blóðflagnafæð	Blóðflögur 25.000 til <50.000 frumur/mm ³ : skammtabreyting samkvæmt þrepi 2. Blóðflögur <25.000 frumur/mm ³ : hætta á meðferð.
Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT)	Við viðvarandi eða vaxandi hækkun í ≥5 en <10 x efri mörk eðlilegra gilda skal minnka skammta samkvæmt þrepi 1 og fylgjast með ALAT gildi vikulega til að ganga úr skugga um að það sé stöðugt eða lækkandi. Við viðvarandi ALAT gildi ≥10 x efri mörk eðlilegra gilda skal hætta meðferð.

Skammtabreytingar hjá börnum – samsett meðferð með Pegasys og ríbavíríni

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

Tafla 7: Ríbavírín skammtaráðleggingar fyrir börn og unglinga á aldrinum 5 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C

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

Mikilvægt er að athuga að aldrei á að gefa ríbavírín sem einlyfja meðferð. Varðandi öll önnur eitúráhrif á að fylgja ráðleggingum fyrir fullorðna, nema annað sé tekið fram.

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir einstaklingar

Aðlögun á ráðlögðum skömmtum af PEG-IFN- α -2a er ekki nauðsynleg þegar hafin er Pegasys meðferð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

Sýnt hefur verið fram á virkni og öryggi Pegasys hjá sjúklingum með væga skorpulífur (t.d. Child-Pugh A). Ekki er þörf á skammtaaðlögun PEG-IFN- α -2a fyrir fullorðna sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi. Pegasys hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skorpulífur (t.d. Child-Pugh B eða C eða blæðandi vélindisæðahnúta) og er frábending hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

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

Endurskoðað mat

Mat	Gráða afbrigðileika	Stigafjöldi
Heilakvilli	Enginn	1
	Stig 1-2	2
	Stig 3-4*	3
Vökvi í kvið	Ekki til staðar	1
	Smávægilegur	2
	Miðlungs	3
S-Bilirúbín (mg/dl) (SI einingar = $\mu\text{mól/l}$)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmín (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

*Stig samkvæmt Trey, Burns og Saunders (1966)

Börn (mergvaxtaræxli)

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

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Pegasys hjá börnum og unglingum með mergvaxtaræxli. Engar upplýsingar liggja fyrir.

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

Lyfjagjöf

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

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

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, alfa interferónunum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Ef til staðar eru eða saga er um sjálfsnæmissjúkdóma
- Skjaldkirtilssjúkdómur er til staðar, nema hægt sé að hafa stjórn á honum með hefðbundinni meðferð
- Alvarleg lifrabilun eða alvarleg skorpulífur
- Saga um að alvarlegur hjartasjúkdómur sé til staðar, þ.á m. óstöðugan eða óstýrðan hjartasjúkdóm síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4)
- HIV-HCV sjúklingar með skorpulífur og Child-Pugh stigafjölda ≥ 6 , nema eingöngu vegna óbeins gallrauðadreyra af völdum lyfja á borð við atazanavir og indinavir

- Samsetning með telbivudíni (sjá kafla 4.5).
- Nýburar og ungbörn að 3 ára aldri vegna hjálparefnisins benzýlalkóhóls (sjá benzýlalkóhól í kafla 4.4)
- Ef til staðar eru eða saga er um alvarlega geðræna sjúkdóma, sérstaklega alvarlegt þunglyndi, hugmyndir um sjálfsvíg eða tilraunir til sjálfsvígs, hjá börnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

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

Vöxtur og þroski (barna og unglunga):

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

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

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

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

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

Rekjanleiki

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

Blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur

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

Eftirfarandi mætti telja sem grunnlínugildi til að hefja meðferð:

- Blóðflagnafjöldi ≥ 90.000 frumur/mm³
- Heildarfjöldi hlutleysiskyrninga ≥ 1.500 frumur/mm³
- Nægilega stýrð skjaldkirtilsstarfsemi (TSH og T4)

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

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

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

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

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

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

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

Innkirtlar

Tilkynnt hefur verið um frávik í starfsemi skjaldkirtils eða að skjaldkirtilstruflanir sem fyrir voru hafi versnað með notkun alfa interferóna, og er Pegasys þar með talið. Áður en Pegasys meðferð hefst skal meta TSH og T4 gildi. Pegasys meðferð má hefja eða halda áfram ef hægt er að halda TSH gildum innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Ákvarða skal TSH gildi meðan á meðferð stendur ef sjúklingur fær klínísk einkenni sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Blóðsykurslækkun, blóðsykurshækkun og sykursýki hafa komið fram við notkun Pegasys (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingar hafa þessa sjúkdóma og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim á áhrifaríkan hátt með lyfjum eiga þeir ekki að hefja einlyfja meðferð með Pegasys eða samsetta meðferð með Pegasys/ríbavírini. Ef sjúklingar þróa þessa sjúkdóma meðan á meðferð stendur og ekki er hægt að hafa stjórn á þeim með lyfjum eiga þeir að hætta meðferð með Pegasys eða Pegasys/ríbavírini (sjá kafla 4.3).

Hjarta- og æðakerfi

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

Lifrarstarfsemi

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

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

Ofnæmi

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

Sjálfsnæmissjúkdómur

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

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

Sóttthiti/sýkingar

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

Augnbreytingar

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

Lungnabreytingar

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

Húðsjúkdómar

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

Ígræðsla

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

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

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

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

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

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

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

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

Tann- og tannslíðurssjúkdómar

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur benzýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Gjóf bensýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd við alvarlegar aukaverkanir og dauðsföll hjá nýburum (heilenni andkafa). Ekki má gefa fyrirburum eða nýburum lyfið. Efnið getur valdið eiturveikunum og bráðafnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

Ekki skal nota mikið rúmmál nema með varúð og aðeins ef nauðsyn krefur, sérstaklega hjá einstaklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hættu á uppsöfnun og eiturveikunum (efnaskiptasýring).

Lyfið inniheldur pólýsorbát 80. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

Sjúklingar einungis sýktir af HCV og sjúklingar einungis sýktir af HBV

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

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

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

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

Sjúklingar sýktir samtímis af HIV og HCV

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

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

Notkun með ríbavírini

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum og afturvirkum greiningum hjá sjúklingum með blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði sýndu engar aðrar aukaverkanir en þær sem komu fram hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða langvinna lifrabólgu C, og eins og fram kemur í töflu 9.

Algengustu aukaverkanirnar eru inflúensulík einkenni, viðbrögð á stungustað, útlægur skyntaugakvilli, sjóntruflanir, þunglyndi af stigi 1/2, hvítfrumnafæð, hækkun á ASAT-transamínösum í lifur, háþrýstingur, þreyta, eítílfrumnafæð, blóðleysi og fækkun eítílfrumna, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, stoðkerfisverkir, eiturverkanir á húð, þróttleysi og einkenni frá meltingarvegi.

Langvinn lifrabólga B hjá fullorðnum

Í klínískum rannsóknum á 48 vikna meðferð og 24 vikna eftirfylgni var öryggi Pegasys hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B svipað því sem sást hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Fyrir utan hita var tíðni meirihluta þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um áberandi lægri hjá sjúklingum

með langvinna lifrabólgu B sem fengu Pegasys einlyfja meðferð en hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem fengu Pegasys einlyfja meðferð (sjá töflu 9). Áttatíu og átta (88%) prósent sjúklinga sem fengu Pegasys fundu fyrir aukaverkunum, borið saman við 53% sjúklinga í lamívúdín samanburðarhópnum, og fundu 6% sjúklinga sem fengu Pegasys og 4% þeirra sem fengu lamívúdín fyrir alvarlegum aukaverkunum meðan á rannsóknunum stóð. 5% sjúklinga hættu Pegasys meðferðinni vegna aukaverkana eða óeðlilegra rannsóknaniðurstaðna, en minna en 1% hættu lamívúdín meðferðinni af sömu ástæðum. Hlutfall sjúklinga með skorpulifur sem hættu meðferð í hvorum meðferðarhóp var svipað því sem sást hjá heildarþýðinu.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

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

Langvinn lifrabólga C hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð áður

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

Í annari klínískri rannsókn voru sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur (Ishak stig 3 til 6) og blóðflagnafjölda við grunnlínu niður í 50.000 frumur/mm³ sem ekki höfðu svarað meðferð, meðhöndlaðir í 48 vikur. Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem komu fram fyrstu 20 vikur rannsóknarinnar voru m.a. blóðleysi (26% sjúklinga höfðu blóðgildi <10 g/dl), daufkyrningafæð (hjá 30% var ANC <750 frumur/mm³) og blóðflagnafæð (hjá 13% var blóðflagnafjöldi <50.000 frumur/mm³) (sjá kafla 4.4).

Langvinn lifrabólga C ásamt HIV sýkingu

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

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 9 er yfirlit yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um við Pegasys einlyfja meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eða C og við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C. Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru teknar saman samkvæmt eftirfarandi tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tíðni tilkynninga eftir markaðssetningu er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 9: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með Pegasys einu sér eða ásamt ríðavírini í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

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

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

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Örsjaldan koma fyrir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, kuldaþrollur, verkir, þróttleysi, þreyta, viðbrögð á stungustað, skapstyggi	Verkur fyrir brjósti, influensulík veikindi, slappleiki, svefnhöfði, hitakófi, þorsti				
Rannsóknarniðurstöður		Þyngdartap				
Áverkar og eitranir og fylgikvillar vegna lyfjagjafar				Ofskömmun lyfs		

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunar

Lungnaháþrýstingur

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

Rannsóknarstofugildi

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

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

Miðlungs alvarleg (ANC: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) og alvarleg (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) hlutleysiskyrningafæði sást hjá 24% (216/887) af sjúklingunum sem fengu Pegasys 180 míkrogrömm og 5% (41/887) af sjúklingunum sem fengu ríbavírinn 1.000/1.200 milligrömm í 48 vikur.

Mótefni gegn interferóni

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

Starfsemi skjaldkirtils

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

Rannsóknarstofugildi fyrir sjúklinga sýkta samtímis af HIV og HCV

Jafnvel þó eituráhrif í blóði af hlutleysiskyrningafæði, blóðflagnafæði og blóðleysi hafi komið oftast fram hjá HIV-HCV sjúklingum var hægt að ná stjórn á meirihluta þeirra með því að breyta skammti og nota vaxtarþætti og í sjaldgæfum tilvikum þurfti ótímabæra stöðvun meðferðar. Lækkun ANC gilda undir 500 frumur/mm^3 kom fram hjá 13% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 11%

sem fengu samsetta meðferð. Fækkun blóðflagna undir 50.000 frumur/mm³ kom fram hjá 10% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 8% sem fengu samsetta meðferð. Greint var frá blóðleysi (hemoglóbín <10 g/dl) hjá 7% sjúklinga sem fengu Pegasys einlyfjameðferð og hjá 14% sem fengu samsetta meðferð.

Börn

Langvinn lifrabólga B

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

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

Langvinn lifrabólga C

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

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

55% (21 af 38) þeirra sjúklinga sem luku upphafs-rannsókninni tóku þátt í langtíma eftirfylgnirannsókn sem stóð yfir í allt að 6 ár eftir að meðferð lauk. Rannsóknin sýndi að endurheimt á vexti þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum hélt áfram þar til 6 árum eftir meðferðarlok. Örfáir sjúklingar, sem voru meira en 15 hundraðshlutum undir upphaflegri hæðarkúrfu sinni þegar 2 ár voru liðin frá meðferðarlokum, náðu annað hvort sambærilegu hundraðshlutamarki og við upphaf meðferðar þegar

6 ár voru liðin frá meðferðarlokum eða aðrar orsakir höfðu verið greindar, sem ekki voru meðferðartengdar. Umfang tiltækra gagna er ekki nægilegt til að unnt sé að álykta að vaxtarhindrun af völdum útsetningar fyrir Pegasys sé alltaf afturkræf.

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

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

Rannsóknaniðurstöður

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun sem tók til tveggja innspýtinga 2 daga í röð (í staðinn fyrir með viku millibili) og daglegum innspýtingum í 1 viku (þ.e. 1.260 míkrogrömm/viku). Enginn þessara

sjúklinga fundu fyrir óvenjulegum, alvarlegum eða takmarkandi meðferðartengdum áhrifum. Vikulegir skammtar sem námu allt að 540 og 630 míkrogrömmum voru gefnir í klínískum rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og langvinnu kyrningahvítblæði, hvoru um sig. Skammta takmarkandi eituráhrif voru þreyta, hækkuð lifrarendím, hlutleysiskyrningafæð og blóðflagnafæð sem er í samræmi við meðferð með interferónum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

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

Klínísk verkun og öryggi

Blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði

Niðurstöður varðandi verkun eru fyrst og fremst byggðar á bókfræðilegum gögnum úr tveimur framskyggnum, opnum rannsóknum sem rannsóknaraðili stóð fyrir, MPD-RC 112 og MPD-RC 111.

Rannsókn MPD-RC 112

Í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra, III. stigs rannsókn sem var gerð að frumkvæði rannsakanda og framkvæmd var af MPD-RC (Myeloproliferative Disorders Research Consortium) var meðferð með hýdroxýúrea (HU) borin saman við meðferð með PEG-IFN- α -2a hjá sjúklingum með sjálfvakið blóðflagnablæði (ET; n=81) eða blóðríki (PV; n=87) sem voru í mikilli áhættu og höfðu ekki fengið meðferð áður (NCT01259856/MPD-RC 112). Aðalendapunkturinn var hlutfall fullnaðarsvörunar (complete response, CR) samkvæmt viðmiðum European LeukaemiaNet (ELN) eftir 12 mánaða meðferð. Fullnaðarsvörun var skilgreind sem blóðflagnafjöldi $<400 \times 10^9/l$, blóðkornahlutfall (HCT) $<45\%$ án blóðtöku hjá sjúklingum eingöngu með blóðríki, fjöldi hvítra blóðkorna $<10 \times 10^9/l$, hjöðnun miltisstækkunar og hjöðnun sjúkdómstengdra einkenna (röskun í smáæðum, höfuðverkur og kláði). Sjúklingar gáfu sér sjálfir 45 míkrogrömm/viku af PEG-IFN- α -2a undir húð og skammturinn var hækkaður smám saman í 45 míkrogramma skrefum mánaðarlega í að hámarki 180 míkrogrömm/viku. Meðferð með hýdroxýúrea var hafin með 500 mg tvisvar á dag.

Alls voru 168 sjúklingar skráðir í rannsóknina og slembiraðað í meðferðarhópa (86 HU, 82 PEG-IFN- α -2a). Í upphafi rannsóknar var meðalaldurinn 63 og 60 ár og meðallengd ET/PV var 3,1 og 2,6 mánuðir í HU og PEG-IFN- α -2a hópnum, talið upp í sömu röð. Miðgildi meðferðarlengdar var 81,0 vika í HU hópnum og 94,6 vikur í PEG-IFN- α -2a hópnum. Sjöttíu og fjögur prósent sjúklinga

sem fengu HU og 87% sjúklinga sem fengu PEG-IFN- α -2a fengu meðferð í 12 mánuði eða lengur. Tafla 11 sýnir svörun eftir meðferðarhópi.

Tafla 11: Svörun eftir meðferðarhópi eftir 12 mánaða meðferð í rannsókn MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Fullnaðarsvörun	32 (37%)	29 (35%)
Sjálfvakið blóðflagnablæði	19 (45%)	17 (44%)
Blóðríki	13 (30%)	12 (28%)

Rannsókn MPD-RC 111

Í þessari einarma,opnu, fjölsetra II. stigs rannsókn sem einnig var framkvæmd af MPD-RC, var lagt mat á blóðfræðilega svörun við PEG-IFN- α -2a hjá 50 sjúklingum með blóðríki og 65 sjúklingum með sjálfvakið blóðflagnablæði sem höfðu myndað þol gagnvart HU eða þoldu það ekki (NCT01259817/MPD -RC 111). Aðalendapunkturinn var hlutfall fullnaðarsvörunar eða hlutasvörunar (PR) eftir 12 mánaða meðferð samkvæmt ELN viðmiðum. Sjúklingar gáfu sér sjálfir 45 míkrogrömm/viku af PEG-IFN- α -2a undir húð og skammturinn var hækkaður smám saman í 45 míkrogramma skrefum mánaðarlega í að hámarki 180 míkrogrömm/viku. Miðgildi meðferðarlengdar var 78,5 mánuðir hjá sjúklingum með sjálfvakið blóðflagnablæði og 82 mánuðir hjá sjúklingum með blóðríki.

Hjá sjúklingum með sjálfvakið blóðflagnablæði kom fullnaðarsvörun og hlutasvörun fram eftir 12 mánuði hjá 28 (43,1%) og hjá sjúklingum með blóðríki 17 (26,2%) sjúklingum fyrir heildarsvörunarhlutfall (ORR) sem nam 69,2% (95% CI, 56,6%-80,0%). Hjá sjúklingum með blóðríki náðu 11 (22%) fullnaðarsvörun og 19 (38%) hlutasvörun fyrir ORR sem nam 60% (95% CI, 45,2%-73,6%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pegasys hjá öllum undirhópum barna við blóðríki og sjálfvöktu blóðflagnablæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Langvinn lifrabólga B

Forspá um svörun

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

Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >8 log₁₀ a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBeAg mótefnavendingu (seroconversion) og HBV-DNA <2.000 a.e./ml 24 vikum eftir lok meðferðar (NPV >90%). Fjöldi sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerðum A og D var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þá hópa.

Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum með HBV-sýkingu af arfgerð D tengist HBsAg >20.000 a.e./ml eða HBV DNA >6,5 log₁₀ a.e./ml í 12. viku eftir upphaf meðferðar miklum líkum á að ekki takist að ná HBV-DNA <2.000 a.e./ml og eðlilegum gildum ALAT 24 vikum eftir lok meðferðar. Fjöldi

sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð A var of lítill til að hægt væri framkvæma slíka greiningu fyrir þann hóp. Ekki fannst neitt lífmerki með viðunandi notagildi fyrir HBeAg-neikvæða sjúklinga með HBV-sýkingu af arfgerð B eða C.

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

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

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

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

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

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

Tíðni svörunar úr rannsóknunum tveimur við lok eftirfylgninnar má sjá í töflu 13. Í rannsókn WV16240 voru aðal endapunktur verkunar HBeAg mótefnavendingar og HBV-DNA undir 10⁵ eintök/ml. Í rannsókn WV16241 voru aðal endapunktur verkunar eðlileg gildi ALAT og HBV-DNA undir 2 x 10⁴ eintök/ml. DNA lifrabólgu B veiru var mælt með COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR greiningu (greiningarmörk 200 eintök/ml).

Alls höfðu 283/1.351 (21%) sjúklinga langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur, 85/1.351 (6%) höfðu skorpulifur. Enginn munur var á svörunartíðni þessara sjúklinga og þeirra sem ekki höfðu langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur.

Tafla 13: Mótefnasvörun, veirufraeðileg svörun og lífefnafræðileg svörun við langvinna lifrabólgu B

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

* Fyrir HBeAg-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 10⁵ eintök/ml
Fyrir HBeAg-neikvæða /and-HBe-jákvæða sjúklinga: DNA lifrabólgu B veiru < 2 x 10⁴ eintök/ml

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

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

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

Langvinn lifrabólga C

Forspá um svörun

Sjá kafla 4.2, töflu 2.

Samband skammta og svörunar við einlyfja meðferð

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

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

Allar klínískar rannsóknir náðu til sjúklinga með langvarandi lifrabólgu C sem var staðfest með mælanlegum gildum HCV RNA í sermi, hækkuðum ALAT gildum (að undanskilinni rannsókn NR16071) og vefjasýnum úr lifur sem samræmdust langvarandi lifrabólgu og sem ekki höfðu áður fengið interferón. Rannsókn NV15495 náði sértækt til sjúklinga með vefjafræðilega greiningu á skorpulífur (um 80%) eða byrjandi skorpulífur (um 20%). Einungis sjúklingar sem voru sýktir af HIV og HCV samtímis tóku þátt í rannsókn NR15961 (sjá töflu 22). Þessir sjúklingar höfðu stöðugan HIV sjúkdóm og CD4 T-frumugildi að meðaltali um 500 frumur/mikról.

Fyrir sjúklinga einungis sýkta af HCV og HIV-HCV sýkta sjúklinga, fyrir meðferðaráætlanir, meðferðarlengd og niðurstöður rannsókna sjá töflur 14, 15, 16 og töflu 22. Veirufræðileg svörun var skilgreind sem ómælanlegt HCV RNA mælt með COBAS AMPLICOR™ HCV prófi, útgáfu 2.0 (mörk greiningar 100 eintök/ml sem samsvarar 50 alþjóðlegum einingum/ml) og viðvarandi svörun sem eitt neikvætt sýni um 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.

Tafla 14: Veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

	Pegasys einlyfjameðferð				Pegasys samsett meðferð		
	með og án skorpulifrar		skorpulifur		með og án skorpulifrar		
	Rannsókn NV15496 + NV15497 + NV15801		Rannsókn NV15495		Rannsókn NV15942	Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkrog (N=701) 48 vikur	Interferón alfa-2a 6 millj.a.e./ 3 millj.a.e. og 3 millj.a.e. (N=478) 48 vikur	Pegasys 180 míkrog (N=87) 48 vikur	Interferón alfa-2a 3 millj.a.e. (N=88) 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=436) 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=453) 48 vikur	Interferón alfa-2b 3 millj.a.e. og ríbavírín 1.000/1.200 mg (N=444) 48 vikur
Svörun við lok meðferðar	55% – 69%	22% – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Heildar viðvarandi svörun	28% – 39%	11% – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

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

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

Veirufræðileg svörun sjúklinga með HCV sýkingu eingöngu sem fengu samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírini byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð er tekin saman í töflu 15 og í töflu 16 er veirufræðileg svörun sem byggð er á arfgerð, veirumagni fyrir meðferð og hraðri veirusvörun í 4. viku tekin saman. Niðurstöðurnar úr rannsókn NV15942 liggja til grundvallar ráðlögðum skammtaáætlunum byggðum á arfgerðum, veirumagni við grunnlínu og veirusvörun í 4. viku (sjá töflur 1, 15 og 16).

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

Tafla 15: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

	Rannsókn NV15942				Rannsókn NV15801	
	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 800 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 800 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	Interferón alfa-2b 3 milljón a.e. og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur
Arfgerð 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Lítið veirumagn	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Mikið veirumagn	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Arfgerð 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Lítið veirumagn	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Mikið veirumagn	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Arfgerð 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

* Pegasys 180 míkroóg og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkroóg og og ríbavírinn 800 mg, 48 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 1,52 (1,07 til 2,17) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,020

* Pegasys 180 míkroóg og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 48 vikur á móti Pegasys 180 míkroóg og og ríbavírinn 1.000/1.200 mg, 24 vikur: Hlutfall líka (95% CI) = 2,12 (1,30 til 3,46) P-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf) = 0,002

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 24 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 1 eða 4 var rannsökuð út frá viðvarandi hraðri veirusvörun sem sást hjá sjúklingum með hraða veirusvörun í 4. viku í rannsóknunum NV15942 og ML17131 (sjá töflu 16).

Tafla 16: Viðvarandi veirufraeðileg svörun byggð á hraðri veirusvörun í 4. viku fyrir arfgerð 1 og 4 eftir samsetta meðferð Pegasys og ríbavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

	Rannsókn NV15942		Rannsókn ML17131
	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkroóg og ríbavírinn 1.000/1.200 mg 24 vikur
Arfgerð 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Lítið veirumagn	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Mikið veirumagn	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Arfgerð 1 ekki RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Lítið veirumagn	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Mikið veirumagn	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Arfgerð 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Arfgerð 4 ekki RVR	(3/6)	(4/6)	-

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

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

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 24 vikur geti tengst meiri áhættu á versnun (sjá töflu 17).

Tafla 17: Versnun á veirufraðilegri svörun við meðferðarlök hjá einstaklingum með hraða veirufraðilega svörun

	Rannsókn NV15942		Rannsókn NV15801
	Pegasys 180 míkrog og ribavírín 1.000/1.200 mg 24 vikur	Pegasys 180 míkrog og ribavírín 1.000/1.200 mg 48 vikur	Pegasys 180 míkrog og ribavírín 1.000/1.200 mg 48 vikur
Arfgerð 1 RVR	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
Lítið veirumagn	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Mikið veirumagn	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Arfgerð 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Möguleiki á að stytta meðferðartíma í 16 vikur hjá sjúklingum með arfgerð 2 eða 3 var rannsakað á grundvelli viðvarandi veirufraðilegrar svörunar sem kom fram hjá sjúklingum með hraða veirufraðilega svörun í 4. viku í rannsókninni NV17317 (sjá töflu 18).

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

Viðvarandi veirufraðileg svörun sem náðist með 16 vikna meðferð og með 24 vikna meðferð var einnig rannsökuð í afturvirkri greiningu á undirhópi sjúklinga sem voru HCV RNA neikvæðir í 4. viku og höfðu LVL við grunnlínu (sjá töflu 18).

Tafla 18: Viðvarandi veirufraðileg heildarsvörun byggð á hraðri veirufraðilegri svörun í 4. viku fyrir arfgerð 2 eða 3 eftir samsetta meðferð Pegasys og ribavírins hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

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

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

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

Ekki er ljóst hvort stærri skammtur af ribavírini (t.d. 1.000/1.200 mg/dag miðað við líkamsþyngd) leiði til herra hlutfalls af viðvarandi veirufraðilegri svörun heldur en 800 mg/dag, þegar meðferð er stytta í 16 vikur.

Upplýsingar benda til þess að stytting á meðferðartíma í 16 vikur tengst meiri hættu á versnun (sjá töflu 19).

Tafla 19: Versnun á veirufraðilegri svörun við meðferðarlök við arfgerð 2 eða 3 hjá einstaklingum með hraða veirufraðilega svörun

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

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

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

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

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

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

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

Allir sjúklingar fengu ribavírín (1.000 eða 1.200 mg/dag) ásamt Pegasys. Fylgst var með öllum hópunum í 24 vikur eftir meðferð.

Fjölbreytuaðhvarfs og úrtaksgreiningar sem mátu áhrif meðferðarlengdar og notkun innleiðingarskammts staðfestu greinilega meðferðarlengd í 72 vikur sem aðaldrifkraft til að ná viðvarandi veirufraðilegri svörun. Mismunur á viðvarandi veirufraðilegri svörun (SVR) sem byggist á meðferðarlengd, lýðfræðiupplýsingum og bestri svörun við fyrri meðferð er sýndur í töflu 20.

Tafla 20: Veirufraðileg svörun (VR) í 12. viku og viðvarandi veirufraðileg svörun (SVR) hjá sjúklingum með veirufraðilega svörun í 12. viku eftir samsetta meðferð með Pegasys og ribavíríni hjá þeim sem ekki hafa sýnt svörun við peginterferón alfa-2b ásamt ribavíríni.

Rannsókn MV17150			
	Pegasys 360/180 eða 180 mikróg og ribavírín 1.000/1.200 mg 72 eða 48 vikur (N = 942) Sjúklingar með VR í 12.viku^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eða 180 mikróg og ribavírín 1.000/1.200 mg 72 vikur (N = 473) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eða 180 mikróg og ribavírín 1.000/1.200 mg 48 vikur (N = 469) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 57)
Í heildina			
Lítið veirumagn	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Mikið veirumagn	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Arfgerð ¼			
Lítið veirumagn	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Mikið veirumagn	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Arfgerð 2/3			
Lítið veirumagn	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Mikið veirumagn	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)

Rannsókn MV17150			
	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg 72 eða 48 vikur (N = 942) Sjúklingar með VR í 12.viku^a (N = 876)	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg 72 vikur (N = 473) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 100)	Pegasys 360/180 eða 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg 48 vikur (N = 469) SVR hjá sjúklingum með VR í 12.viku^b (N = 57)
Staða lifrarskorpnunar Skorpulifur Engin skorpulifur	8% (19/239) 22% (137/633)	(6/13) 59% (51/87)	(3/6) 34% (17/50)
Besta svörun við fyrri meðferð ≥2log ₁₀ minnkun á HCV RNA <2log ₁₀ minnkun á HCV RNA Besta fyrri svörun ekki til staðar	28% (34/121) 12% (39/323) 19% (84/432)	68% (15/22) 64% (16/25) 49% (26/53)	(6/12) (5/14) 29% (9/31)

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

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

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

Í HALT-C rannsókninni voru sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur sem ekki höfðu svarað fyrri meðferðum með interferóni alfa eða pegýleruðu interferóni alfa einlyfjameðferð eða samsettri meðferð með ríbavíríni, meðhöndlaðir með Pegasys 180 míkrogromm/viku og ríbavíríni 1.000/1.200 mg daglega. Sjúklingar sem náðu ógreinanlegum gildum af HCV RNA eftir 20 vikna meðferð héldu áfram á samsettri meðferð með Pegasys og ríbavíríni í 48 vikur alls og var síðan fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Líkur á viðvarandi veirufraðilegri svörun voru breytilegar og háðar fyrri meðferð, sjá töflu 21.

Tafla 21: Viðvarandi veirufraðileg svörun í HALT-C við fyrri meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu svarað meðferð

Fyrri meðferð	Pegasys 180 míkrog og ríbavírín 1.000/1.200 mg 48 vikur
Interferón	27% (70/255)
Pegýlerað interferón	34% (13/38)
Interferón ásamt ríbavíríni	13% (90/692)
Pegýlerað interferón ásamt ríbavíríni	11% (7/61)

Sjúklingar sýktir samtímis af HIV-HCV

Veirufraðileg svörun sjúklinga sem fá Pegasys einlyfja meðferð og samsetta meðferð með Pegasys og ríbavíríni byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV-HCV sýkingu er tekin saman í töflu 22 hér fyrir neðan.

Tafla 22: Viðvarandi veirufraðileg svörun byggð á arfgerð og veirumagni fyrir meðferð, eftir samsetta meðferð Pegasys og Ríbavírins hjá sjúklingum sýktum samtímis með HIV og HCV

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

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

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

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

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

Í síðari rannsókn (NV18209) hjá sjúklingum sem voru samtímis sýktir af HCV arfgerð 1 og HIV var borin saman meðferð með Pegasys 180 míkrogg/viku annaðhvort með ríbavírinni 800 mg eða 1.000 mg (<75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) á dag í 48 vikur. Rannsóknin var ekki með styrk til að ákvarða virkni. Öryggi í báðum ríbavírinn hópunum var í samræmi við þekkt öryggi við samsetta meðferð með Pegasys og ríbavírinni og benti ekki til neins munar sem skipti máli með þeirri undantekningu að smávægileg hækkun á blóðleysi kom fram í hópunum sem fékk háan skammt af ríbavírinni.

HCV sjúklingar með eðlilegt ALAT

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

Börn

Langvinn lifrabólga B

YV25718-rannsóknin var gerð hjá börnum á aldrinum 3 til 17 ára sem ekki höfðu fengið meðferð áður (51% <12 ára) með HBeAg-jákvæða langvinna lifrabólgu B og ALAT $>ULN$ en $<10 \times ULN$ í tveimur blóðsýnum teknum með ≥ 14 daga millibili á síðustu 6 mánuðum fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu. Sjúklingar með skorpulífur voru ekki teknir inn í rannsóknina. Alls var 151 sjúklingi, sem ekki var með langt gengna bandvefsmyndun, slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annað hvort Pegasys (hópur A, n=101) eða enga meðferð til samanburðar (hópur B, n=50). Sjúklingar með langt gengna bandvefsmyndun fengu meðferð með Pegasys (hópur C, n=10). Sjúklingar í hópum A og C (n=111) fengu meðferð með Pegasys einu sinni í viku í 48 vikur, sem miðuð var við líkamsyfirborð samkvæmt skilgreindum hópum, en fylgst var með sjúklingum í hópi B í 48 vikur (aðalrannsóknartíminn). Sjúklingum í hópi B bauðst að skipta yfir í meðferð með Pegasys eftir 48 vikna aðalrannsóknartímann. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk (hópar A and C) eða eftir lok aðalrannsóknartímans (hópur B). Eftir komu í eftirfylgni í viku 24 hófu sjúklingar úr hópum A, B og C þátttöku í langtímaeftirfylgni (í 5 ár eftir að meðferð lauk). Svörunarhlutfall í hópum A og B við lok 24 vikna eftirfylgnitímans er sýnt í töflu 23. Svörun við meðferð með Pegasys í hópi C var svipuð og í hópi A. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun gegn öðrum arfgerðum HBV en A-D hjá börnum.

Tafla 23: Mótefnasvörun, veirufræðileg svörun og lífefnafræðileg svörun hjá börnum með langvinna lifrabólgu B

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

* Svipað markmiðinu lifrabólgu B veiru (HBV) DNA < 10⁵ eintök/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (a.e./ml) = HBV-DNA (eintök/ml) / 5,26)

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

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

² Fisher's Exact próf

Svörunartíðni fyrir HBeAg mótefnavendingu var lægri hjá sjúklingum sem sýktir voru með HBV veiru af arfgerð D og hjá sjúklingum þar sem gildi ALAT voru lítið eða ekkert hækkuð í upphafi (sjá töflu 24).

Tafla 24: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir arfgerð HBV og upphafsgildum ALAT

	Hópur A (Meðferð með Pegasys) (N=101)	Hópur B** Engin meðferð (N=50)	Líkindahlutfall (95% öryggismörk)
HBV arfgerð A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7;604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1;101,2)
önnur	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT <1 x ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1 x ULN - <1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5 x ULN - <2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2 x ULN - <5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1;383,0)
≥5 x ULN - <10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06;20,7)
≥10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

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

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

Könnunargreiningar á takmörkuðum gögnum sýndu að börn með meiri lækun á gildi HBV-DNA í meðferðarviku 12 voru líklegri til að ná HBeAg mótefnavendingu eftir 24 vikna eftirfylgni (tafla 25).

Tafla 25: Tíðni HBeAg mótefnavendingar (%) eftir lækun á gildi HBV-DNA frá upphafi rannsóknarinnar fram í 12. viku meðferðar með Pegasys hjá börnum

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

Langvinn lifrabólga C

Í CHIPS rannsókninni (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) sem rannsakendur voru ábyrgir fyrir, voru 65 börn og unglingar (6-18 ára) með langvinna HCV sýkingu meðhöndluð með Pegasys 100 míkrog/m² undir húð einu sinni í viku og ríbavírini 15 mg/kg/dag í 24 vikur með arfgerð 2 og 3, eða í 48 vikur með allar aðrar arfgerðir. Bráðabirgða og takmarkaðar öryggisupplýsingar sýndu engin augljós frávík frá þekktu öryggi samsetningarinnar hjá fullorðnum með langvinna HCV sýkingu, og hvað mikilvægast þá hefur ekki verið tilkynnt um möguleg áhrif á vöxt. Niðurstöður varðandi virkni voru svipaðar og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Í NV17424 (PEDS-C) rannsókninni voru áður ómeðhöndluð börn á aldrinum 5 til 17 ára (55% < 12 ára), með væga (compensated), langvinna lifrabólgu C og greinanlegt HCV RNA, meðhöndluð með Pegasys 180 míkrog x líkamsyfirborð/1,73 m² einu sinni í viku í 48 vikur með eða án 15 mg/kg/dag af ríbavírini. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Alls fengu 55 sjúklingar upphaflega samsetta meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini og af þeim voru 51% kvenkyns, 82% af hvítum kynþætti og 82% sýkt af HCV af arfgerð 1. Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi virkni, fyrir þessa sjúklinga eru sýndar í töflu 26.

Tafla 26: Viðvarandi veirufraðileg svörun í NV17424 rannsókninni

	Pegasys 180 míkrog x líkamsyfirborð/1,73 m² + ríbavírinn 15 mg/kg (N=55)*
Allar HCV arfgerðir**	29 (53%)
HCV arfgerð 1	21/45 (47%)
HCV arfgerð 2 og 3	8/10 (80%)

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

**Áætluð meðferðarlengd var 48 vikur, óháð arfgerð

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir eina 180 míkroggramma innspýtingu af Pegasys undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum er þéttni peginterferóns alfa-2a mælanlegt í sermi eftir 3 til 6 klst. Innan 24 klst. hefur 80% af

hámarkssemisspéttni náðst. Frásog Pegasys er viðvarandi með hámarksþéttni í sermi 72 til 96 klst. eftir gjöf. Heildar aðgengi Pegasys er 84% og er svipað því sem sést með interferóni alfa-2a.

Dreifing

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

Umbrot

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

Útskilnaður

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

Línulegt/ólínulegt hlutfall

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

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Kyn

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

Börn

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

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

Í NR16141-rannsókninni fengu 14 börn á aldrinum 2 til 8 ára með langvinna lifrabólgu C Pegasys einlyfjameðferð í skammtinum: 180 míkrógrömm x líkamsyfirborð barnsins/1,73m². PK líkanið sem þróaðist út frá þessari rannsókn sýnir línuleg áhrif líkamsyfirborðs á augljósan útskilnað lyfsins fyrir aldursbilið sem var skoðað. Þannig að með minna líkamsyfirborði minnkaði útskilnaður lyfsins sem leiddi til aukinnar útsetningar. Áætluð meðalútsetning (AUC) á tímabilinu milli skammta er 25% til 70% meiri en hjá fullorðnum sem fá fasta 180 míkrógramma skammta.

Lyfjahlvörf Pegasys hafa ekki verið skilgreind hjá börnum með blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði.

Aldraðir

Hjá einstaklingum eldri en 62 ára tafaðist frásog Pegasys eftir eina 180 míkrógramma innspýtingu undir húð, en var samt viðvarandi í samanburði við unga, heilbrigða einstaklinga (t_{max} var 115 klst. hjá eldri en 62 ára á móti 82 klst. hjá ungum einstaklingum). Lítils háttar aukning var á AUC (1.663 á móti 1.295 ng•h/ml), en hámarksþéttni (9,1 á móti 10,3 ng/ml) var svipuð hjá þeim sem voru eldri en 62 ára. Byggt á útsetningu lyfsins, lyfhrifa svörunum og þoli er ekki þörf á að lækka skammta af Pegasys hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Stungustaður

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Pegasys ásamt ríbavírini

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Benzýlalkóhól
Natríumasetat
Ediksýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
3 ár

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
4 ár

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

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

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Sprautan er með kvarða og sýnir 180 míkrogr, 135 míkrogr og 90 míkrogr. Lyfið fæst í pakkningum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkningu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austurríki

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR – 1 x 180 µg HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn
peginterferón alfa-2a

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn
1 hettuglas
180 míkrogrömm/1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg hettuglas

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 180 µg HETTUGLÖS****1. HEITI LYFS**

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn
peginterferón alfa-2a

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFENI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn
4 hettuglös
180 míkrogrömm/1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg hettuglas

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

180 µg HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

180 µg/1 ml

6. ANNÆÐ

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

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta + 1 nál til innspýtingar

90 míkrogrömm/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/017

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 90 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

90 µg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

90 µg/0,5 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 1 x 135 µg ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 135 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 135 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 6 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (ÁN BLUE BOX)****Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

6 áfylltar sprautur + 6 nálar til innspýtingar

135 míkrogrömm/0,5 ml

Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sérstaklega

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 135 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 12 x 135 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (MEÐ BLUE BOX) - Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 135 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

135 µg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

135 µg/0,5 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR – 1 x 180 µg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta + 1 nál til innspýtingar

180 míkrogrömm/0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 4 x 180 µg aÁFYLLTAR SPRAUTUR****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 6 x 180 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (ÁN BLUE BOX)****Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

6 áfylltar sprautur + 6 nálar til innspýtingar

180 míkrogrömm/0,5 ml

Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sérstaklega

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR – 12 x 180 µg ÁFYLLTAR SPRAUTUR (MEÐ BLUE BOX) - Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/221/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

pegasys 180 mcg áfyllt sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

180 µg ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

180 µg/0,5 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn peginterferón alfa-2a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pegasys
3. Hvernig nota á Pegasys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pegasys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað

Pegasys inniheldur virka innihaldsefnið peginterferón alfa-2a sem er langvirkt interferón. Interferón er prótein sem breytir svörun ónæmiskerfis líkamans þannig að það hjálpar við að vinna bug á sýkingum og alvarlegum sjúkdómum. Pegasys er notað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B eða langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum. Lyfið er einnig notað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri og langvinnri lifrabólgu C hjá börnum og unglingum 5 ára og eldri, sem ekki hafa fengið meðferð áður. Langvinn lifrabólga B og langvinn lifrabólga C eru veirusýkingar í lifur.

Langvinn lifrabólga B: Pegasys er yfirleitt notað eitt sér.

Langvinn lifrabólga C: Pegasys er notað í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (CHC).

Vísað er til fylgiseðla fyrir öll önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

2. Áður en byrjað er að nota Pegasys

Ekki má nota Pegasys

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir peginterferóni alfa-2a, einhverju interferóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið hjartaáfall eða hefur lagst inn á spítala vegna alvarlegra brjóstverkja á síðustu sex mánuðum.
- Ef þú ert með svokallaða sjálfsonsæmis lifrabólgu.
- Ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef sjúklingurinn er barn yngra en 3 ára að aldri.
- Ef sjúklingurinn er barn sem hefur haft alvarlega geðræna sjúkdóma svo sem alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir.
- Ef þú ert sýkt/sýktur af lifrabólgu C veiru og HIV og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef þú ert á lyfjameðferð með telbivudíni, lyf við lifrabólgu B veiru (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pegasys er notað.

- Ef þú hefur haft alvarlega tauga- eða geðsjúkdóma.
- Ef þú hefur áður haft þunglyndi eða einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.).
- Ef þú ert fullorðinn einstaklingur sem ert í eða hefur sögu um vímuefnaneyslu (t.d. áfengi eða eiturylf).
- Ef þú ert með psoriasis; hann getur versnað meðan á meðferð með Pegasys stendur.
- Ef þú ert með lifrarvandamál önnur en lifrabólgu B eða C.
- Ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting, kann að vera að lækinn biðji þig um að gangast undir augnskoðun.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni.
- Ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst góð stjórn á með lyfjum.
- Ef þú hefur einhvern tímann verið með blóðleysi.
- Ef þú hefur fengið ígrætt líffæri (lifur eða nýra) eða áformað er að þú fái fljótlega ígrætt líffæri.
- Ef þú ert einnig með alnæmissýkingu og á meðferð með alnæmislyfjum.
- Ef hætt hefur verið við fyrri meðferð hjá þér við langvinnri lifrabólgu C vegna blóðleysis eða af fárra blóðkorna.

Eftir að meðferð með Pegasys hefst skaltu ræða við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing:

- Ef fram koma einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.) (sjá kafla 4).
- Ef vart verður við breytingar á sjón.
- Ef fram koma einkenni tengd kvefi eða annarri öndunarfærasýkingu (svo sem hósti, sótthiti eða erfiðleikar við öndun).
- Ef þú heldur að þú sért að fá sýkingu (svo sem lungnabólgu), þar sem hætta á sýkingu getur verið aukin tímabundið meðan Pegasys er notað.
- Ef fram koma merki um blæðingu eða óvenjulegt mar skal strax hafa samband við lækinn.
- Ef fram koma merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (svo sem erfiðleikar við öndun, önghljóð eða ofsakláði) meðan á notkun lyfsins stendur skal leita læknaðstoðar tafarlaust.
- Ef þú færð einkenni Vogt-Koyanagi-Harada heilkennis; sambland af kvillum svo sem hnakkastirðleika, höfuðverk, missi á lit á húð eða hári, augnsjúkdóma (svo sem þökukennda sjón) og/eða óeðlilega heyrn (svo sem suð í eyrum).

Læknirinn mun taka blóðprufur reglulega meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með breytingum á hvítum blóðfrumum (frumur sem berjast við sýkingar), rauðum blóðfrumum (frumur sem bera súrefni), blóðflögum (frumur sem valda blóðstorknun), lifrarstarfsemi, blóðsykursgildum eða breytingum á öðrum rannsóknargildum.

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

Börn og unglingar

Notkun Pegasys er einskorðuð við börn og unglinga 5 ára og eldri með langvinna lifrabólgu C og börn og unglinga 3 ára og eldri með langvinna lifrabólgu B. Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára Pegasys þar sem lyfið inniheldur benzýlalkóhól og getur valdið eiturvefnum og ofnæmisviðbrögðum hjá börnum á þessum aldri.

- **Ef barnið þitt er með eða hefur verið með geðræna kvilla skaltu ræða við lækinn, sem mun fylgjast með því hvort vart verður við einkenni þunglyndis hjá barninu (sjá kafla 4).**
- **Hægt gæti á vexti og þroska barnsins þíns meðan það fær Pegasys (sjá kafla 4).**

Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys

Ef þú ert á telbivudín meðferð skaltu ekki nota Pegasys (sjá „Ekki má nota Pegasys“) þar sem samsetning þessarra lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, stingir og/eða brunatilfinning í handleggjum og/eða fótum). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert á telbivudín meðferð. Látið lækinn vita ef tekin eru astmalyf þar sem nauðsynlegt gæti verið að breyta astmalyfjaskammtinum.

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveirunni: Láttu lækinn vita ef þú ert á lyfjameðferð við alnæmi. Mjólkurblóðsýring og versnun lifrarstarfsemi eru aukaverkanir sem tengjast mjög virkri andretroveirulyfjameðferð (HAART), sem er alnæmislyfjameðferð. Ef þú ert á mjög virkri andretroveirulyfjameðferð getur viðbót Pegasys og ríbavírins aukið hættuna á mjólkurblóðsýringu og lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum um slíka kvilla. Sjúklingar sem fá zídóvúdín í samsetningu með ríbavírini og alfa interferónum eru í aukinni hættu á að þróa blóðleysi. Sjúklingar sem fá azatíoprín í samsetningu með ríbavírini og peginterferóni eru í aukinni hættu á að þróa alvarlega blóðsjúkdóma. Vinsamlega lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Gæta verður sérstakrar varúðar til þess að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum eða rekkjunautum karlkyns sjúklinga meðan á meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini stendur, þar sem ríbavírinn getur verið ófæddu barni mjög skaðlegt:

- ef þú ert **kona** á barneignaraldri sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini verður að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst, hvern mánuð á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þetta má ræða við lækinn.
- ef þú ert **karlmaður** sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini á ekki að hafa samfarir við þungaða konu nema að nota verju. Þetta dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar. Ef kvenkyns rekkjunautur er ekki þunguð en á barneignaraldri verður að gera þungunarpróf hvern mánuð sem meðferð varir og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þú eða rekkjunautur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta má ræða við lækinn.

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð. Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Því skal ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að nota Pegasys. Í meðferð samtímis ríbavírini skal taka tillit til texta fyrir lyf sem innihalda ríbavírinn.

Vísað er til fylgiseðla fyrir öll lyf sem eru notuð í samsetningu með Pegasys.

Akstur og notkun véla

Stjórníð hvorki tækjum né vélum ef fram kemur syfja, þreyta eða rugl meðan Pegasys er tekið.

Pegasys inniheldur benzýlalkóhól, pólýsorbat 80 og natríum

Lyfið inniheldur 10 mg af benzýlalkóhóli í hverju hettuglasi, sem jafngildir 10 mg/ml.

Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Benzýlalkóhól hefur verið tengt hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarvandamáli (sem nefnist „andkafaheilkenni“) hjá ungum börnum. Ekki má gefa fyrirburum, nýburum né börnum allt að 3 ára aldri Pegasys.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Þetta er vegna þess að mikið magn benzýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkun (sem nefnist „efnaskiptablóðsýring“).

Lyfið inniheldur 0,05 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,05 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú/barnið ert/er með þekkt ofnæmi.

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

3. Hvernig nota á Pegasys

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmun Pegasys

Lækinn hefur ákvarðað nákvæmlega skammt Pegasys og mun segja þér hversu oft á að nota lyfið. Ef nauðsyn krefur má breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ekki skal nota stærri skammt en þann sem hefur verið ráðlagður.

Pegasys er aðeins notað eitt sér ef þú mátt ekki fá ribavírín af einhverjum ástæðum.

Pegasys gefið eitt sér eða í samsetningu með ribavírini er venjulega gefið í 180 mikrógramma skammti einu sinni í viku.

Lengd samsettrar meðferðar er á bilinu 4 til 18 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni, meðferðarsvörun og hvort meðhöndlað hefur verið áður. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd.

Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Notkun handa börnum og unglingum

Lækinn hefur ákvarðað réttan skammt af Pegasys handa barninu þínu og mun segja þér hve oft á að nota lyfið. Venjulegur skammtur af Pegasys er ákvarðaður út frá hæð barnsins og þyngd. Ef nauðsyn krefur er hægt að breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota Pegasys áfylltar sprautur hjá börnum og unglingum því að með þeim er hægt að stilla skammta. Notið ekki stærri skammta en ráðlagt er.

Lengd samsettrar meðferðar hjá börnum með langvinna lifrabólgu C er á bilinu 6 til 12 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni hjá barni þínu og meðferðarsvörun. Lengd meðferðar með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B er 48 vikur. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd. Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Pegasys er ætlað til notkunar undir húð. Þetta þýðir að Pegasys er sprautað með stuttri nál í fituvef undir húð á kvið eða læri. Ef þú sprautar þig sjálf/ur verður þér leiðbeint hvernig á að sprauta. Nákvæmar leiðbeiningar eru aftar í þessum fylgiseðli (sjá „Hvernig á að sprauta Pegasys“).

Nota skal Pegasys nákvæmlega eins og lækinn hefur fyrirskipað, eins lengi og lækinn hefur ákveðið. Ef þú telur að áhrif Pegasys séu of mikil eða of lítil skaltu ræða það við lækinn eða lyfjafræðing.

Samsett meðferð með ribavírini við langvinnri lifrabólgu C

Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis ribavírini, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum.

Samsett meðferð með öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C

Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis öðrum lyfjum, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum og lesið einnig fylgiseðla lyfja sem eru notuð samhliða Pegasys.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Hafa skal samband við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að taka Pegasys

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 1 eða 2 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst. Næstu sprautu á að sprauta samkvæmt venjulegri áætlun.

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 3 til 5 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst. Næstu sprautur á að sprauta með 5 daga millibili þar til þú getur aftur byrjað á hefðbundnum ráðgerðum degi vikunnar.

Dæmi: Hefðbundin vikuleg Pegasys innspýting er á mánudegi. Þú manst eftir á föstudegi að þú hefur gleymt að sprauta þig á mánudeginum (4 dögum of seint). Þú skalt sprauta þínum hefðbundna ráðgerða skammti strax á föstudeginum og næsta innspýting skal gerð á miðvikudegi (5 dögum eftir föstudagsskammtinn). Næsta innspýting verður þá á mánudegi, 5 dögum síðar en miðvikudagsskammturinn. Þú ert nú aftur komin á þinn hefðbundna ráðgerða dag og skalt halda áfram með innspýtingarnar á mánudögum.

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 6 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að bíða og sprauta næsta skammti næsta dag, sem er hefðbundinn ráðgerður dagur.

Hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú þarfnast hjálpar við að ákvarða hvernig bregðast eigi við gleymdum skammti af Pegasys.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumir einstaklingar verða þunglyndir þegar þeir taka Pegasys eitt sér eða ásamt ríðavírini og í sumum tilvikum hafa komið fram sjálfsvígshugsanir eða árásgirni (stundum beint gegn öðrum eins og hugsanir um að ógna lífi annarra). Nokkrir sjúklingar hafa í raun svipt sig lífi. Leita skal tafarlausrar læknishjálpar ef vart verður við þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir koma fram eða breytingar verða á hegðun. Íhuga má að biðja ættingja eða náinn vin að aðstoða við að fylgjast með einkennum þunglyndis eða hegðunarbreytinga.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Hjá sumum börnum og unglingum sem fengu meðferð með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B í 48 vikur var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni en búast mátti við miðað við aldur. Ekki er enn vitað hvort þau ná aftur spádri hæð eða þyngd þegar meðferð er lokið.

Þegar börn og unglingar með langvinna lifrabólgu C fengu meðferð með Pegasys í samsetningu með ríðavírini í allt að eitt ár, var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni hjá sumum barnanna og unglinganna en búast mátti við. Flest barnanna höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð þegar tvö ár voru liðin frá meðferðarlokum og meirihluti barna sem höfðu ekki gert það höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð sex árum eftir meðferðarlok, það er því mögulegt að Pegasys geti haft áhrif á fullorðinshæð.

Látið lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar eftirfarandi aukaverkana: Alvarlegur verkur fyrir brjósti; þrálátur hósti; óreglulegur hjartsláttur; öndunarerfiðleikar; rugl; þunglyndi; alvarlegir kviðverkir; blóð í hægðum (eða svartar, tjörukenndar hægðir), alvarlegar blóðnasir; sótthiti eða hrollur; sjóntruflanir. Þessar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þú getur þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda.

Mjög algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Efnaskipti: Lystarleysi

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Þunglyndi (vera niðurdreginn, óánægður með sjálfan sig eða með vonleysistilfinningu), kvíði, erfiðleikar við svefn, höfuðverkur, einbeitingarerfiðleikar og sundl

Öndunarfæri: Hósti, mæði

Meltingarfæri: Niðurgangur, ógleði, kviðverkir

Húð: Hárlas og húðviðbrögð (þar með talið kláði, húðbólga og þurr húð)

Vöðvar og bein: Verkir í liðamótum og vöðvum

Almennar aukaverkanir: Hiti, þróttleysi, þreyta, hrollur, kuldaþrollur, verkir, viðbrögð á stungustað og skapstygð (æstist auðveldlega)

Algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar. Sýking í efri hluta öndunarvegna, berkjubólga, sveppasýking í munni og áblástur (algeng veirusýking í vörum og munni sem kemur aftur og aftur)

Blóð: Fækkun blóðflagna (hefur áhrif á blóðstorkun), blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) og eitlastækkanir

Hormónakerfi: Vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtla

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Tilfinningatruflanir, skapbreytingar, árásgirni, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt, lélegt minni, yfirlið, minnkaður vöðvastyrkleiki, mígreni, dofi, náladofi, sviðatilfinning, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefntruungi

Augu: Þokusýn, augnverkir, augnbólga og augnþurrkur

Eyru: Eyrnaverkur

Hjarta og æðakerfi: Hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, þroti í útlimum, roði

Öndunarfæri: Áreynslumæði, blóðnasir, bólga í nefi og hálsi, sýking í nefi og skútum (loftfyllt rými í beinum í höfði og andliti), nefrennsli, hálsbólga

Meltingarfæri: Uppköst, meltingatruflanir, erfiðleikar við að kyngja, sár í munni, blæðing í tannholdi, bólga í tungu og munni, uppþemba (mikið magn af lofti eða gasi), munnþurrkur og þyngdartap

Húð: Útbrot, aukin svitamyndun, psoriasis, ofsakláði, exem, aukið ljósnæmi, nætursviti

Vöðvar og bein: Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, vöðvaverkir, sinadráttur

Æxlunarfæri: Getuleysi (stinning viðhelst ekki)

Almennar aukaverkanir: Verkur fyrir brjósti, Inflúensulík veikindi, slappleiki (vanlíðan), svefnhöfði, hitakófi, þorsti

Sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í lungum, húðsýking

Æxli, góðkynja og illkynja: Lifræxli

Ónæmiskerfi: Sarklíki (bólgin vefsvæði víðsvegar um líkamann), bólga í skjaldkirtli

Hormónakerfi: Sykursýki (hár blóðsykur)

Efnaskipti: Vessaþurrð

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, úttaugakvillar (truflanir í taugum sem hafa áhrif á útlimi)

Augu: Blæðing í sjónhimnu (bak við augað)

Eyru: Heyrnartap

Hjarta og æðakerfi: Háþrýstingur

Öndunarfæri: Öngljóð

Meltingarfæri: Blæðingar í maga og þörmum

Lifur: Léleg lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í hjarta, sýking í ytra eyra

Blóð: Alvarleg fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna

Ónæmiskerfi: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, rauðir úlfar (veikindi þar sem líkaminn ræðst á sínar eigin frumur), iktsýki (sjálfsónæmissjúkdómur)

Hormónakerfi: Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sem er kvilli vanstýrðrar sykursýki

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvíg, geðrofssjúkdómar (alvarleg persónuleika vandamál og versnun í félagslegri færni), dá (djúpt, langvinnt meðvitundarleysi), krampar, andlitslömum (slappir andlitsvöðvar)

Augu: Bólga og þroti í sjóntaug, bólga í sjónhimnu, sár í hornhimnu

Hjarta og æðakerfi: Hjartaáfall, hjartabilun, hjartverkur, hraður hjartsláttur, taktruflanir eða bólga í pöknum sem umlykur hjartað (gollurshússbólga) og hjartavöðva, heilablæðing og æðabólga

Öndunarfæri: Millivefslungnabólga (sem getur verið banvæn), blóðtappar í lungum

Meltingarfæri: Magasár, brisbólga

Lifur: Lifrabíllun, gallrásarbólga, fitulífur

Vöðvar og bein: Bólga í vöðvum

Nýru: Nýrnabilun

Áverkar og eitranir: Ofskömmtnun lyfs

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum) eru:

Blóð: Vanmyndunarblóðleysi (brestir í framleiðslu beinmergs á rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum)

Ónæmiskerfi: Sjálfvakinn (eða segamyndunar) blóðflagnafæðarpurpuri (aukning á marblettum, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og mikið þröttleysi)

Augu: Sjóntap

Húð: Eitrunardreplos í húðþekju/Stevens-Johnson heilkenni/regnbogaroðapot (útbrot af ýmsum toga, misalvarleg að meðtöldum dauða, sem tengja má blóðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum og flögnun viðkomandi húðsvæðis), ofsabjúgur (bólga í húð og slímhimnu)

Aukaverkanir af óþekktri tíðni:

Blóð: Hreinn rauðkornabrestur (alvarlegt blóðleysi þar sem framleiðsla rauðra blóðkorna minnkar eða stöðvast alveg) sem getur orsakað einkenni eins og mikla þreytutilfinningu með orkuleysi

Ónæmiskerfi: Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur – mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af sjónleysi, heyrnarleysi og litarmyndun í húð; höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Geðhæð (tilfelli af ýktri geðhæð) og geðhvarfaröskun (tilfelli af ýktri geðhæð sem skiptist á við depurð og vonleysi); manndrápshugsanir, heilablóðfall

Augu: Sjaldgæft form af sjónulosi ásamt vökva í sjónu

Hjarta og æðakerfi: Blóðþurrð í útlimum (of lítið blóðflæði til útlima)

Meltingarfæri: Blóðþurrðarristilbólga (ekki nægjanlegt blóðflæði til þarma), litabreytingar á tungu

Vöðvar og bein: Alvarlegar vöðvaskemmdir og verkir

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með Pegasys hefst.

Þegar Pegasys er notað eitt sér hjá sjúklingum með lifrabólgu B eða C eru minni líkur á að sum þessara einkenna komi fram.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pegasys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

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

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að hettuglasið eða umbúðir eru skemmdar, ef lausnin er skýjuð, ef agnir eru í henni eða ef hún hefur annan lit en glæran til ljósgulan.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pegasys inniheldur

- Virka innihaldsefnið er peginterferón alfa-2a. Hvert hettuglas með 1,0 ml af lausn inniheldur 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbat 80, benzýlalkóhól, natríumasetat, ediksýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti og pakkingastærðir

Pegasys er stungulyf í hettuglasi (1 ml) sem fæst í pakkingum sem innihalda 1 eða 4 stakskammta hettuglös. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

Framleiðandi

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Hvernig á að sprauta Pegasys

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig sjálf(ur) eða barnið með Pegasys stakskammta hettuglösum. Lesa skal leiðbeiningarnar gaumgæfilega og fylgja þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða aðstoðarfólk hans mun leiðbeina þér um hvernig á að sprauta.

Undirbúningur

Þvoið hendur vandlega áður en einhverjir af hlutunum eru meðhöndlaðir.

Takið fram það sem með þarf áður en byrjað er:

Fylgir í pakkingunni:

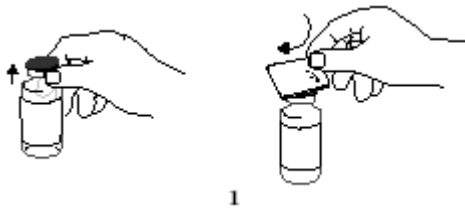
- hettuglas með Pegasys stungulyfi

Fylgir ekki í pakkingunni:

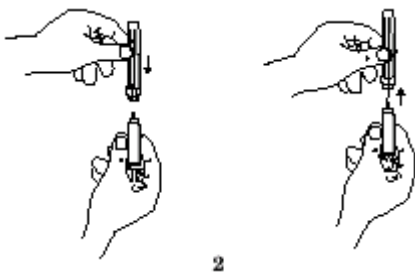
- 1 ml sprauta
- löng nál til þess að draga Pegasys upp úr hettuglasinu
- stutt nál til þess að sprauta undir húð
- bómullarhnoðri til hreinsunar
- lítið sárabindi eða sæfð grisja
- plástur
- ílát fyrir úrgangsefni

Mæling á skammti Pegasys

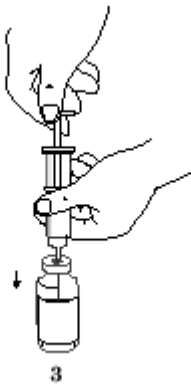
- Fjarlægjið hlífðarhettuna af Pegasys hettuglasinu **(1)**.



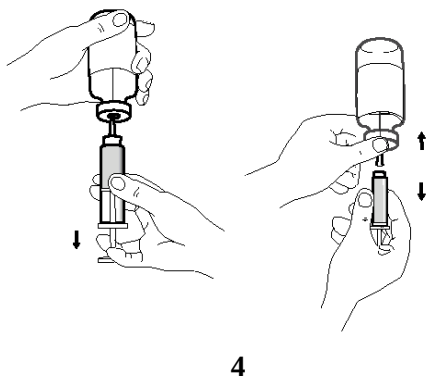
- Hreinsið gúmmilok hettuglassins með bómullarhnoðra til hreinsunar. Þú getur geymt bómullarhnoðrann til þess að hreinsa húðsvæðið sem sprauta á Pegasys í.
- Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki oddinn á sprautunni.
- Takið löngu nálina og festið nálina þéttingsfast á sprautuoddinn **(2)**.



- Fjarlægið nálarhlífina af nálinni á sprautunni án þess að snerta nálina og haldið sprautunni með nálinni í hendinni.
- Stingið nálinni í gegnum gúmmílok Pegasys hettuglassins (3).

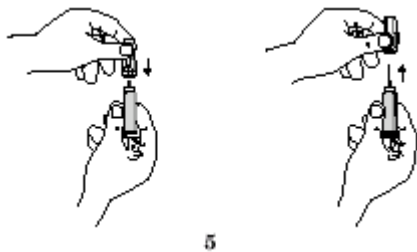


- Haldið hettuglasinu og sprautunni í annarri hendinni og snúið hettuglasinu og sprautunni við (4).



Sprautan á að snúa upp og fullvissa á sig að oddur nálarinnar sé í Pegasys lausninni. Með hinni hendinni getur þú þá hreyft stimpil sprautunnar.

- Hægt og rólega skal toga stimpilinn til baka, til þess að draga aðeins meira magn en lækurinn ráðlagði þér, upp í sprautuna.
- Haldið sprautunni með nálinni í hettuglasinu uppréttu; fjarlægið löngu nálina frá sprautunni á meðan nálin er í hettuglasinu og án þess að snerta odd sprautunnar.
- Takið stuttu nálina og setjið hana á odd sprautunnar (5).

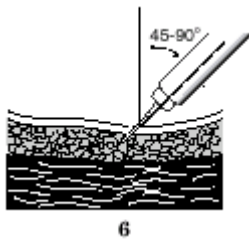


- Fjarlægið nálarhlífina af sprautunálinni.
- Athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef þú sérð einhverjar loftbólur, togið stimpilinn aðeins til baka. Til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunum, haldið sprautunni með nálinni uppréttu. Bankið laust á sprautuna til þess að loftbólurnar fari upp á við. Hreyfið stimpilinn hægt upp að réttum skammti. Setjið nálarhlífina á sinn stað og komið sprautunni fyrir í láréttari stöðu þar til hún verður notuð.
- Leyfið lausninni að ná stofuhita fyrir innspýtingu eða velgið sprautuna milli lófanna.

- Skoða skal lausnina áður en hún er gefin: Hana á ekki að nota ef hún er aflituð eða ef agnir eru til staðar. Skammturinn er nú reiðubúinn til innspýtingar.

Innspýting lausnarinnar

- Veljið stungustað á kvið eða læri (ekki nafla eða mitti). Breytið um stungustað í hvert skipti.
- Þrífið og sótthreinsið húðina á stungustað með bómullarhnoðra til hreinsunar.
- Bíðið þess að svæðið þorni.
- Fjarlægjið nálarhlífina.
- Klípið saman lausa húðfellinguna með annarri hendi. Haldið á sprautunni með hinni eins og um blýant væri að ræða.
- Stingið nálinni alla leið inn í húðfellinguna í 45° til 90° boga **(6)**.



- Dælið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum varlega alla leið í botn.
- Kippið nálinni beint út úr húðinni.
- Þrýstið á stungustað með litlum umbúðum eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef með þarf.

Nuddið ekki stungustað. Ef blæðing verður á að nota plástur.

Förgun innspýtingaráhalda

Sprautan, nálin og allt innspýtingarefni eru einnota og verður að fleygja því að lokinni innspýtingu. Losið ykkur við sprautuna og nálina á öruggan hátt í lokað ílát. Biðja skal lækinn, sjúkrahúsið eða lyfjafræðing um viðeigandi ílát.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
peginterferón alfa-2a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pegasys
3. Hvernig nota á Pegasys
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pegasys
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pegasys og við hverju það er notað

Pegasys inniheldur virka innihaldsefnið peginterferón alfa-2a sem er langvirkt interferón. Interferón er prótein sem breytir svörun ónæmiskerfis líkamans þannig að það hjálpar við að vinna bug á sýkingum og alvarlegum sjúkdómum ásamt því að hindra vöxt krabbameinsfrumna.

Pegasys er notað til að meðhöndla blóðríki eða sjálfvakið blóðflagnablæði hjá fullorðnum. Blóðríki og sjálfvakið blóðflagnablæði eru mjög sjaldgæfar tegundir krabbameins þar sem beinmergurinn framleiðir of mörg rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna).

Blóðríki eða sjálfvakið blóðflagnablæði: Pegasys er notað eitt og sér.

Pegasys er einnig notað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B eða langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum. Lyfið er einnig notað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri og langvinnri lifrabólgu C hjá börnum og unglingum 5 ára og eldri, sem ekki hafa fengið meðferð áður. Langvinn lifrabólga B og langvinn lifrabólga C eru veirusýkingar í lifur.

Langvinn lifrabólga B: Pegasys er yfirleitt notað eitt sér.

Langvinn lifrabólga C: Pegasys er notað í samsetningu með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (CHC).

Lesið einnig fylgiseðla fyrir öll lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

2. Áður en byrjað er að nota Pegasys

Ekki má nota Pegasys

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir peginterferóni alfa-2a, einhverju interferóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur einhvern tímunn fengið hjartaáfall eða hefur lagst inn á spítala vegna alvarlegra brjóstverkja á síðustu sex mánuðum.

- Ef þú hefur einhvern tímann verið með eða ert með sjálfsónæmissjúkdóm (eins og iktsýki, sóra eða bólgusjúkdóm í þörmum).
- Ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst stjórn á með lyfjum.
- Ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef sjúklingurinn er barn yngra en 3 ára að aldri.
- Ef sjúklingurinn er barn sem hefur haft alvarlega geðræna sjúkdóma svo sem alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir.
- Ef þú ert sýkt/sýktur af lifrabólgu C veiru og HIV og lifrin starfar ekki eðlilega (t.d. ef húð þín er orðin gul).
- Ef þú ert á lyfjameðferð með telbivudíni, lyf við lifrabólgu B veiru (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pegasys er notað.

- Ef þú hefur haft alvarlega tauga- eða geðsjúkdóma.
- Ef þú hefur áður haft þunglyndi eða einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.).
- Ef þú ert fullorðinn einstaklingur sem ert í eða hefur sögu um vímuefnaneyslu (t.d. áfengi eða eiturlyf).
- Ef þú ert með psoriasis; hann getur versnað meðan á meðferð með Pegasys stendur.
- Ef þú ert með lifrарvandanál önnur en lifrabólgu B eða C.
- Ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting, kann að vera að lækningin biðji þig um að gangast undir augnskoðun.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með VKH heilkenni.
- Ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst góð stjórn á með lyfjum.
- Ef þú hefur einhvern tímann verið með blóðleysi.
- Ef þú hefur fengið ígrætt líffæri (lifur eða nýra) eða áformað er að þú fái fljótlega ígrætt líffæri.
- Ef þú ert einnig með alnæmissýkingu og á meðferð með alnæmislyfjum.
- Ef hætt hefur verið við fyrri meðferð hjá þér við langvinnri lifrabólgu C vegna blóðleysis eða of fárra blóðkorna.

Eftir að meðferð með Pegasys hefst skaltu ræða við lækningu, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing:

- Ef fram koma einkenni tengd þunglyndi (t.d. depurð, geðdeyfð o.s.frv.) (sjá kafla 4).
- Ef vart verður við breytingar á sjón.
- Ef fram koma einkenni tengd kvefi eða annarri öndunarfærasýkingu (svo sem hósti, sótthiti eða erfiðleikar við öndun).
- Ef þú heldur að þú sért að fá sýkingu (svo sem lungnabólgu), þar sem hætta á sýkingu getur verið aukin tímabundið meðan Pegasys er notað.
- Ef fram koma merki um blæðingu eða óvenjulegt mar skal strax hafa samband við lækningu.
- Ef fram koma merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (svo sem erfiðleikar við öndun, önghljóð eða ofsakláði) meðan á notkun lyfsins stendur skal leita læknaðstoðar tafarlaust.
- Ef þú færð einkenni Vogt-Koyanagi-Harada heilkennis; sambland af kvillum svo sem hnakkastirðleika, höfuðverk, missi á lit á húð eða hári, augnsjúkdóma (svo sem þokukennda sjón) og/eða óeðlilega heyrn (svo sem suð í eyrum).

Lækningin mun taka blóðprufur reglulega meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með breytingum á hvítum blóðfrumum (frumur sem berjast við sýkingar), rauðum blóðfrumum (frumur sem bera súrefni), blóðflögum (frumur sem valda blóðstorknun), lifrarstarfsemi, blóðsykursgildum eða breytingum á öðrum rannsóknargildum.

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

Börn og unglíngar

Ábending fyrir blóðríki eða sjálfvakið blóðflagnablæði:

Ekki má gefa börnum og unglíngum Pegasys vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Pegasys hjá þessum aldurshópi við þessum ábendingum.

Ábending fyrir langvinna lifrabólgu B og C:

Notkun Pegasys er einskorðuð við börn og unglínga 5 ára og eldri með langvinna lifrabólgu C og börn og unglínga 3 ára og eldri með langvinna lifrabólgu B. Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára Pegasys þar sem lyfið inniheldur benzýlalkóhól og getur valdið eiturveikunum og ofnæmisviðbrögðum hjá börnum á þessum aldri.

- **Ef barnið þitt er með eða hefur verið með geðræna kvilla skaltu ræða við lækinn, sem mun fylgjast með því hvort vart verður við einkennum þunglyndis hjá barninu (sjá kafla 4).**
- **Hægt gæti á vexti og þroska barnsins þíns meðan það fær Pegasys (sjá kafla 4).**

Notkun annarra lyfja samhliða Pegasys

Ef þú ert á telbivudín meðferð skaltu ekki nota Pegasys (sjá „Ekki má nota Pegasys“) þar sem samsetning þessara lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, stingir og/eða brunatilfinning í handleggjum og/eða fótum). Þar af leiðandi er samsetning Pegasys og telbivudíns frábending. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert á telbivudín meðferð. Látið lækinn vita ef tekin eru astmalyf þar sem nauðsynlegt gæti verið að breyta astmalyfjaskammtinum.

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af alnæmisveirunni: Láttu lækinn vita ef þú ert á lyfjameðferð við alnæmi. Mjólkurblóðsýring og versnun lifrarstarfsemi eru aukaverkanir sem tengjast mjög virkri andretroveirulyfjameðferð (HAART), sem er alnæmislyfjameðferð. Ef þú ert á mjög virkri andretroveirulyfjameðferð getur viðbót Pegasys og ríbavírins aukið hættuna á mjólkurblóðsýringu og lifrabilun. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum um slíka kvilla. Sjúklingar sem fá zídóvúdín í samsetningu með ríbavírini og alfa interferónum eru í aukinni hættu á að þróa blóðleysi. Sjúklingar sem fá azatíoprín í samsetningu með ríbavírini og peginterferóni eru í aukinni hættu á að þróa alvarlega blóðsjúkdóma. Vinsamlega lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Gæta verður sérstakrar varúðar til þess að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns sjúklingum eða rekkjunautum karlkyns sjúklinga meðan á meðferð með Pegasys ásamt ríbavírini stendur, þar sem ríbavírinn getur verið ófæddu barni mjög skaðlegt:

- ef þú ert **kona** á barneignaraldri sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini verður að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst, hvern mánuð meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þetta má ræða við lækinn.
- ef þú ert **karlmaður** sem tekur Pegasys ásamt ríbavírini á ekki að hafa samfarir við þungaða konu nema að nota verju. Þetta dregur úr líkum á því að ríbavírinn verði eftir í líkama konunnar. Ef kvenkyns rekkjunautur er ekki þunguð en á barneignaraldri verður að gera þungunarpróf hvern mánuð sem meðferð varir og í 7 mánuði eftir að meðferð hefur verið hætt. Þú eða rekkjunautur þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta má ræða við lækinn.

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð. Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Því skal ekki hafa barn á brjósti meðan verið er að nota Pegasys. Í meðferð samtímis ríbavírini skal taka tillit til texta fyrir lyf sem innihalda ríbavírinn.

Lesið einnig fylgiseðla fyrir öll lyf sem notuð eru í samsetningu með Pegasys.

Akstur og notkun véla

Stjórnið hvorki tækjum né vélum ef fram kemur syfja, þreyta eða rugl meðan Pegasys er notað.

Pegasys inniheldur benzýlalkóhól, pólýsorbit 80 og natríum

Lyfið inniheldur 5 mg af benzýlalkóhóli í hverri áfylltri sprautu, sem jafngildir 10 mg/ml.

Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Benzýlalkóhól hefur verið tengt hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarvandamáli (sem nefnist „andkafaheilkenni“) hjá ungum börnum. Ekki má gefa fyrirburum, nýburum né börnum allt að 3 ára aldri Pegasys.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Þetta er vegna þess að mikið magn benzýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkun (sem nefnist „efnaskiptablóðsýring“).

Lyfið inniheldur 0,025 mg af pólýsorbiti 80 í hverri áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,05 mg/ml. Pólýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú/barnið ert/er með þekkt ofnæmi.

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

3. Hvernig nota á Pegasys

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmtun Pegasys

Lækningin hefur ákvarðað nákvæmlega skammt Pegasys og mun segja þér hversu oft á að nota lyfið. Ef nauðsyn krefur má breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ekki skal nota stærri skammt en þann sem hefur verið ráðlagður.

Blóðríki eða sjálfvakið blóðflagnablæði hjá fullorðnum

Pegasys til meðferðar á blóðríki eða sjálfvöktu blóðflagnablæði er gefið eitt og sér í ráðlagða upphafsskammtinum 45 míkrogrömm einu sinni í viku undir húð og er síðan venjulega aukinn smám saman um 45 míkrogrömm á mánuði í að hámarki 180 míkrogrömm einu sinni í viku undir húð. Lækningin getur aðlagð skammtinn og/eða lengt bilið á milli lyfjagjafa.

Lifrabólga B og C hjá fullorðnum

Pegasys er aðeins notað eitt sér ef þú mátt ekki fá ribavírín af einhverjum ástæðum.

Pegasys gefið eitt sér eða í samsetningu með ribavírini er venjulega gefið í 180 míkrogramma skammti einu sinni í viku. Sjá einnig fyrirsagnir hér að neðan fyrir samsettar meðferðir. Lengd samsettrar meðferðar er á bilinu 4 til 18 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni, meðferðarsvörun og hvort meðhöndlað hefur verið áður.

Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd. Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Notkun handa börnum og unglingum

Lifrabólga B (3 ára og eldri) og lifrabólga C (5 ára og eldri)

Læknirinn hefur ákvarðað réttan skammt af Pegasys handa barninu þínu og mun segja þér hve oft á að nota lyfið. Venjulegur skammtur af Pegasys er ákvarðaður út frá hæð barnsins og þyngd. Ef nauðsyn krefur er hægt að breyta skammtinum meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að nota Pegasys áfylltar sprautur hjá börnum og unglingum því að með þeim er hægt að stilla skammta. Notið ekki stærri skammta en ráðlagt er.

Lengd samsettrar meðferðar hjá börnum með langvinna lifrabólgu C er á bilinu 6 til 12 mánuðir og er háð því hvaða tegund af veiru veldur sýkingunni hjá barni þínu og meðferðarsvörun. Lengd meðferðar með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B er 48 vikur. Vinsamlega leitið upplýsinga hjá læknum og farið eftir ráðlagðri meðferðarlengd. Pegasys innspýtingar eru venjulega framkvæmdar rétt fyrir svefn.

Pegasys er ætlað til notkunar undir húð. Þetta þýðir að Pegasys er sprautað með stuttri nál í fituvef undir húð á kvið eða læri. Ef þú sprautar þig sjálf/ur verður þér leiðbeint hvernig á að sprauta. Nákvæmar leiðbeiningar eru aftar í þessum fylgiseðli (sjá „Hvernig á að sprauta Pegasys“).

Nota skal Pegasys nákvæmlega eins og læknirinn hefur fyrirskipað, eins lengi og læknirinn hefur ákveðið. Ef þú telur að áhrif Pegasys séu of mikil eða of lítil skaltu ræða það við lækinn eða lyfjafræðing.

Samsett meðferð með ribavírini við langvinnri lifrabólgu C (allir sjúklingar 5 ára og eldri)

Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis ribavírini, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum.

Samsett meðferð með öðrum lyfjum við langvinnri lifrabólgu C (allir sjúklingar 5 ára og eldri)

Í þeim tilvikum þegar Pegasys er gefið samtímis öðrum lyfjum, vinsamlega farið eftir þeirri skammtaáætlun sem ráðlögð er af læknum og lesið einnig fylgiseðla lyfja sem eru notuð samhliða Pegasys.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Hafa skal samband við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að taka Pegasys

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 1 eða 2 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst eftir. Næstu sprautu á að sprauta samkvæmt venjulegri áætlun.

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 3 til 5 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að sprauta þig með ráðlögðum skammti um leið og þú manst eftir. Næstu sprautu á að sprauta með 5 daga millibili þar til þú getur aftur byrjað á hefðbundnum ráðgerðum degi vikunnar.

Dæmi: Hefðbundin vikuleg Pegasys innspýting er á mánudegi. Þú manst eftir á föstudegi að þú hefur gleymt að sprauta þig á mánudeginum (4 dögum of seint). Þú skalt sprauta þínum hefðbundna ráðgerða skammti strax á föstudeginum og næsta innspýting skal gerð á miðvikudegi (5 dögum eftir föstudagsskammtinn). Næsta innspýting verður þá á mánudegi, 5 dögum síðar en miðvikudagsskammturinn. Þú ert nú aftur komin á þinn hefðbundna ráðgerða dag og skalt halda áfram með innspýtingarnar á mánudögum.

Ef í ljós kemur að innspýting hefur gleymst í 6 daga frá því að hún var ráðgerð átt þú að bíða og sprauta næsta skammti næsta dag, sem er hefðbundinn ráðgerður dagur.

Hafa skal samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú þarfnast hjálpar við að ákvarða hvernig bregðast eigi við gleymdum skammti af Pegasys.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumir einstaklingar verða þunglyndir þegar þeir taka Pegasys eitt sér eða ásamt ríbavírini og í sumum tilvikum hafa komið fram sjálfsvígshugsanir eða árásgirni (stundum beint gegn öðrum eins og hugsanir um að ógna lífi annarra). Nokkrir sjúklingar hafa í raun svipt sig lífi. Leita skal tafarlausrar læknishjálpar ef vart verður við þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir koma fram eða breytingar verða á hegðun. Íhuga má að biðja ættingja eða náinn vin að aðstoða við að fylgjast með einkennum þunglyndis eða hegðunarbreytinga.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Hjá sumum börnum og unglingum sem fengu meðferð með Pegasys við langvinnri lifrabólgu B í 48 vikur var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni en búast mátti við miðað við aldur. Ekki er enn vitað hvort þau ná aftur spáðri hæð eða þyngd þegar meðferð er lokið.

Þegar börn og unglingar með langvinna lifrabólgu C fengu meðferð með Pegasys í samsetningu með ríbavírini í allt að eitt ár, var líkamsvöxtur og þyngdaraukning minni hjá sumum barnanna og unglinganna en búast mátti við. Flest barnanna höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð þegar tvö ár voru liðin frá meðferðarlokum og meirihluti barna sem höfðu ekki gert það höfðu náð fyrirsjáanlegri líkamshæð sex árum eftir meðferðarlok, það er því mögulegt að Pegasys geti haft áhrif á fullorðinshæð.

Látið lækinn tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar eftirfarandi aukaverkana: Alvarlegur verkur fyrir brjósti; þrálátur hósti; óreglulegur hjartsláttur; öndunarerfiðleikar; rugl; þunglyndi; alvarlegir kviðverkir; blóð í hægðum (eða svartar, tjörukenndar hægðir), alvarlegar blóðnasir; sótthiti eða hrollur; sjóntruflanir. Þessar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þú getur þurft á tafalausri lækni meðferð að halda.

Mjög algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Efnaskipti: Lystarleysi

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Þunglyndi (vera niðurdreginn, óánægður með sjálfan sig eða með vonleysistilfinningu), kvíði, erfiðleikar við svefn, höfuðverkur, einbeitingarerfiðleikar og sundl

Öndunarfæri: Hósti, mæði

Meltingarfæri: Niðurgangur, ógleði, kviðverkir

Húð: Hárlos og húðviðbrögð (þar með talið kláði, húðbólga og þurr húð)

Vöðvar og bein: Verkir í liðamótum og vöðvum

Almennar aukaverkanir: Hiti, þróttleysi, þreyta, hrollur, kuldahrollur, verkir, viðbrögð á stungustað og skapstygð (æstist auðveldlega)

Algengar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar. Sýking í efri hluta öndunarveg, berkjubólga, sveppasýking í munni og áblástur (algeng veirusýking í vörum og munni sem kemur aftur og aftur)
Blóð: Fækkun blóðflagna (hefur áhrif á blóðstorkun), blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) og eitlastækkanir

Hormónakerfi: Vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Tilfinningatruflanir, skapbreytingar, árásgirni, taugaveiklun, minnkuð kynhvöt, lélegt minni, yfirlið, minnkaður vöðvastyrkleiki, mígreni, dofi, náladofi, sviðatilfinning, skjálfti, truflanir á bragðskyni, martraðir, svefntruungi

Augu: Þokusýn, augnverkir, augnbólga og augnþurrkur

Eyru: Eyrnaverkur

Hjarta og æðakerfi: Hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, þroti í útlimum, roði
Öndunarfæri: Áreynslumæði, blóðnasir, bólga í nefi og hálsi, sýking í nefi og skútum (loftfyllt rými í beinum í höfði og andliti), nefrennsli, hálsbólga

Meltingarfæri: Uppköst, meltingartruflanir, erfiðleikar við að kyngja, sár í munni, blæðing í tannholdi, bólga í tungu og munni, uppþemba (mikið magn af lofti eða gasi), munnþurrkur og þyngdartap

Húð: Útbrot, aukin svitamyndun, psoriasis, ofsakláði, exem, aukið ljósnæmi, nætursviti

Vöðvar og bein: Bakverkir, liðbólga, vöðvaslappleiki, beinverkir, verkur í hálsi, vöðvaverkir, sinadráttur

Æxlunarfæri: Getuleysi (stinning viðhelst ekki)

Almennar aukaverkanir: Verkur fyrir brjósti, influensulík veikindi, slappleiki (vanlíðan), svefnhöfði, hitakófi, þorsti

Sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríðavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í lungum, húðsýking

Æxli, góðkynja og illkynja: Lifraráxli

Ónæmiskerfi: Sarklíki (bólgin vefsvæði víðsvegar um líkamann), bólga í skjaldkirtli

Hormónakerfi: Sykursýki (hár blóðsykur)

Efnaskipti: Vessapurrð

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, úttaugakvillar (truflanir í taugum sem hafa áhrif á útlími)

Augu: Blæðing í sjónhimnu (bak við augað)

Eyru: Heyrnartap

Hjarta og æðakerfi: Háþrýstingur

Öndunarfæri: Önghljóð

Meltingarfæri: Blæðingar í maga og þörmum

Lifur: Léleg lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir við samsetningu af Pegasys og ríðavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum) eru:

Sýkingar: Sýking í hjarta, sýking í ytra eyra

Blóð: Alvarleg fækkun rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna og blóðflagna

Ónæmiskerfi: Alvarleg ofnæmisviðbrögð, rauðir úlfar (veikindi þar sem líkaminn ræðst á sínar eigin frumur), iktsýki (sjálfsónæmissjúkdómur)

Hormónakerfi: Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, sem er kvilli vanstýrðrar sykursýki

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Sjálfsvíg, geðrofssjúkdómar (alvarleg persónuleika vandamál og versnun í félagslegri færni), dá (djúpt, langvinnt meðvitundarleysi), krampar, andlitslömum (slappir andlitsvöðvar)

Augu: Bólga og þroti í sjóntaug, bólga í sjónhimnu, sár í hornhimnu

Hjarta og æðakerfi: Hjartaáfall, hjartabilun, hjartverkur, hraður hjartsláttur, taktruflanir eða bólga í pokanum sem umlykur hjartað (gollurshússbólga) og hjartavöðva, heilablæðing og æðabólga

Öndunarfæri: Millivefslungnabólga (sem getur verið banvæn), blóðtappar í lungum

Meltingarfæri: Magasár, brisbólga

Lifur: Lifrabíllun, gallrásabólga, fitulífur

Vöðvar og bein: Bólga í vöðvum

Nýru: Nýrnabilun

Áverkar og eitranir: Ofskömmtun lyfs

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir við samsetningu af Pegasys og ríbavírini (sem geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum) eru:

Blóð: Vanmyndunarblóðleysi (brestir í framleiðslu beinmergs á rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum)

Ónæmiskerfi: Sjálfvakinn (eða segamyndunar) blóðflagnafæðarpurpur (aukning á marblettum, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og mikið þröttleysi)

Augu: Sjóntap

Húð: Eitrunardreplos í húðþekju/Stevens-Johnson heilkenni/regnbogaroðapot (útbrot af ýmsum toga, misalvarleg að meðtöldum dauða, sem tengja má blóðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum og flögnun viðkomandi húðsvæðis), ofsabjúgur (bólga í húð og slímhimnu)

Aukaverkanir af óþekktri tíðni:

Blóð: Hreinn rauðkornabrestur (alvarlegt blóðleysi þar sem framleiðsla rauðra blóðkorna minnkar eða stöðvast alveg) sem getur orsakað einkenni eins og mikla þreytutilfinningu með orkuleysi

Ónæmiskerfi: Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur – mjög sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af sjónleysi, heyrnarleysi og litarmyndun í húð; höfnun lifrar- eða nýrnaígræðslu

Geðræn vandamál og vandamál frá taugakerfi: Geðhæð (tilfelli af ýktri geðhæð) og geðhvarfaröskun (tilfelli af ýktri geðhæð sem skiptist á við depurð og vonleysi); manndrápshugsanir, heilablóðfall

Augu: Sjaldgæft form af sjónulosi ásamt vökva í sjónu

Hjarta og æðakerfi: Blóðþurrð í útlimum (of lítið blóðflæði til útlima)

Meltingarfæri: Blóðþurrðarristilbólga (ekki nægjanlegt blóðflæði til þarma), litabreytingar á tungu Vöðvar og bein: Alvarlegar vöðvaskemmdir og verkir

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulifur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með Pegasys hefst.

Þegar Pegasys er notað eitt sér hjá sjúklingum með lifrabólgu B eða C eru minni líkur á að sum þessara einkenna komi fram.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pegasys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir að sprautu- eða nálarumbúðir eru skemmdar, ef lausnin er skýjuð, ef agnir eru í henni eða ef hún hefur annan lit en glæran til ljósgulan.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pegasys inniheldur

- Virkt innihaldsefni er peginterferón alfa-2a. Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml lausn inniheldur 90, 135 eða 180 míkrogrömm af peginterferóni alfa-2a.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbit 80, benzýlalkóhól, natríumasetat, ediksýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Pegasys og pakkingastærðir

Pegasys er stungulyf í áfylltri sprautu (0,5 ml) með meðfylgjandi nál.

Pegasys 90 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 90 míkrogrömm (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg og 10 µg. Lyfið fæst í pakkingum sem innihalda 1 áfyllta sprautu.

Pegasys 135 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er með kvarða og sýnir 135 míkrogrömm (µg), 90 µg og 45 µg. Lyfið fæst í pakkingum með 1 eða 4 áfylltum sprautum og í fjölpakkingu með 12 (2 pakkar með 6) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Pegasys 180 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Markaðsleyfishafi

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austurríki

Framleiðandi

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Hvernig á að sprauta Pegasys

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig sjálf(ur) eða barnið með Pegasys áfylltum sprautum. Lesa skal leiðbeiningarnar gaumgæfilega og fylgja þeim lið fyrir lið. Læknirinn eða aðstoðarfólk hans mun leiðbeina þér um hvernig á að sprauta.

Undirbúningur

Þvoið hendur vandlega áður en einhverjir af hlutunum eru meðhöndlaðir.

Takið fram það sem með þarf áður en byrjað er:

Fylgir með í pakkingunni:

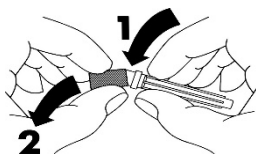
- áfyllt sprauta með Pegasys
- nál fyrir innspýtinguna

Fylgir ekki með í pakkingunni:

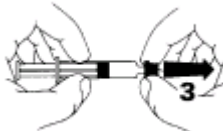
- bómullarhnoðri til hreinsunar
- lítið sárabindi eða sæfð grisja
- plástur
- ílát fyrir úrgangsefni

Sprautan og nálin undirbúnað fyrir innspýtingu

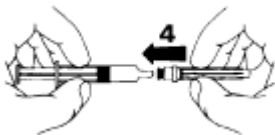
- Fjarlægjið hlífðarhettuna aftan á nálinni (1-2).



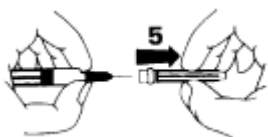
- Takið gúmmíhettuna af sprautunni (3). Snertið ekki oddinn á sprautunni.



- Festið nálina þéttingsfast á sprautuoddinn (4).



- Takið nálarhlífina af nálinni á sprautunni (5).

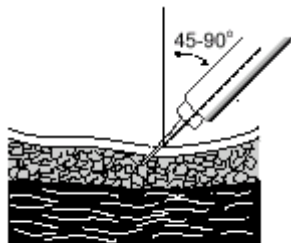


- Til þess að fjarlægja loftbólur úr sprautunni á að halda henni þannig að nálin snúi upp. Bankið laust á sprautuna til þess að loftbólurnar fari upp á við. Hreyfið stimpilinn hægt upp að réttum skammti, þar sem brún stimpilsins snertir sprautuna. Setjið nálarhlífina á sinn stað og komið sprautunni fyrir í láréttri stöðu þar til hún verður notuð.
- Leyfið lausninni að ná stofuhita fyrir innspýtingu eða velgið sprautuna milli lófanna.
- Skoða skal lausnina áður en hún er gefin: Hana á ekki að nota ef hún er aflituð eða ef agnir eru til staðar.

Skammturinn er nú reiðubúinn til innspýtingar.

Innspýting lausnarinnar

- Veljið stungustað á kvið eða læri (ekki nafla eða mitti). Breytið um stungustað í hvert skipti.
- Þrífið og sótthreinsið húðina á stungustað með bómullarhnoðra til hreinsunar.
- Bíðið þess að svæðið þorni.
- Fjarlægið nálarhlífina.
- Klípið saman lausa húðfellinguna með annarri hendi. Haldið á sprautunni með hinni eins og um blýant væri að ræða.
- Stingið nálinni alla leið inn í húðfellinguna í 45° til 90° boga (6).



6

- Dælið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum varlega alla leið í botn, frá viðeigandi kvörðunarstriki.
- Kippið nálinni beint út úr húðinni.
- Þrýstið á stungustað með litlum umbúðum eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef með þarf.

Nuddið ekki stungustað. Ef blæðing verður á að nota plástur.

Förgun innspýtingaráhalda

Sprautan, nálin og allt innspýtingarefni eru einnota og verður að fleygja því að lokinni innspýtingu. Losið ykkur við sprautuna og nálina á öruggan hátt í lokað ílát. Biðja skal lækinn, sjúkrahúsið eða lyfjafræðing um viðeigandi ílát.