

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu 1 ml soluție conține peginterferon alfa-2a* 180 micrograme.

Concentrația indică cantitatea părții de interferon alfa-2a din molecula de peginterferon alfa-2a, fără a lua în considerare pegilarea.

*Substanța activă, peginterferon alfa-2a, este un conjugat covalent al proteinei interferon alfa-2a produsă prin tehnologie ADN recombinant din *Escherichia coli*, cu bi-[monometoxi polietilenglicol].

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu a altei proteine pegilate sau non-pegilate, din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 1 ml conține alcool benzilic 10 mg.

Fiecare flacon de 1 ml conține polisorbit 80 0,05 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită B cronică

Pacienți adulți

Pegasys este indicat pentru tratamentul hepatitei B cronice (HBC) cu antigen e (AgHBe) pozitiv sau AgHBe negativ, la pacienții adulți cu boală hepatică compensată și cu dovada replicării virale, valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT) și cu inflamație hepatică documentată histologic și/sau fibroză (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste

Pegasys este indicat pentru tratamentul HBC cu AgHBe pozitiv, la pacienții fără ciroză hepatică, copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu dovezi de replicare virală și valori serice persistent crescute ale ALT. În ceea ce privește decizia de a iniția tratamentul la copii și adolescenți vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

Hepatită C cronică

Pacienți adulți

Pegasys este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienții cu boală hepatică compensată (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitei C (VHC), vezi pct. 4.2 și 5.1.

Adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani sau peste

Pegasys este indicat în asociere cu ribavirină pentru tratamentul HCC la adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste, care nu au mai fost tratați anterior și care prezintă ARN-VHC în ser.

Când este luată decizia de a iniția tratamentul în copilărie, este important să fie luată în considerare inhibarea creșterii indusă de terapia asociată. Reversibilitatea inhibării creșterii este nesigură. Decizia de a iniția tratamentul trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar de către un medic specializat în tratarea pacienților cu hepatită B sau C.

Consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Monoterapia este indicată pentru tratamentul hepatitei C doar în cazul în care alte medicamente sunt contraindicate.

Doze

Hepatită B cronică – pacienți adulți

Doza recomandată de Pegasys și durata tratamentului, atât pentru HBC cu AgHBe pozitiv, cât și pentru cea cu AgHBe negativ este de 180 micrograme o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni. Pentru informații referitoare la valorile predictive ale răspunsului legat de tratament, vezi pct. 5.1.

Hepatită C cronică – pacienți adulți

Pacienți adulți care nu au mai fost tratați anterior

Doza recomandată de Pegasys este de 180 micrograme o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină administrată oral sau în monoterapie.

Doza de ribavirină care trebuie utilizată în asociere cu Pegasys este dată în tabelul 1.
Doza de ribavirină trebuie administrată în timpul mesei.

Durata tratamentului – tratament dublu cu Pegasys și ribavirină

Durata tratamentului asociat cu ribavirină pentru HCC depinde de genotipul viral. Pacienții infectați cu VHC genotip 1 care au ARN-VHC detectabil în săptămâna 4, indiferent de încărcătura virală anterioară tratamentului, trebuie să fie tratați timp de 48 săptămâni.

Durata tratamentului de 24 săptămâni poate fi luată în considerare la pacienții infectați cu

- genotip 1 cu încărcătura virală inițială mică (LVL) ($\leq 800\,000$ UI/ml) sau
- genotip 4

care ajung la valori ARN-VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori negative ARN-VHC în săptămâna 24. Indiferent de caz, o durată totală a tratamentului de 24 săptămâni poate fi

asociată cu un risc crescut de recădere comparativ cu o durată a tratamentului de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, toleranța la terapia asociată și factorii de prognostic suplimentari, cum ar fi gradul de fibroză, trebuie luați în considerare când se stabilește durata tratamentului. La pacienții cu genotip 1, care prezintă inițial încărcătura virală mare (HVL) ($> 800\,000$ UI/ml) și care ajung la valori ARN-VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori negative ARN-VHC în săptămâna 24, scurtarea duratei tratamentului se va face cu cât mai multă precauție, deoarece datele disponibile limitate sugerează că poate influența semnificativ negativ răspunsul viral susținut.

Pacienții infectați cu VHC genotipul 2 sau 3, care au ARN-VHC detectabil în săptămâna 4, indiferent de încărcătura virală anterioară tratamentului, trebuie să fie tratați timp de 24 săptămâni. O durată de tratament de numai 16 săptămâni poate fi luată în considerare la pacienții selectați, infectați cu genotipul 2 sau 3, care prezintă inițial LVL ($\leq 800\,000$ UI/ml) și care ajung la valori VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori VHC negative în săptămâna 16. O durată generală de tratament de 16 săptămâni poate fi asociată cu o șansă mai mică de răspuns la tratament și poate fi asociată cu un risc mai mare de recădere, comparativ cu o durată de tratament de 24 săptămâni (vezi pct. 5.1). La acești pacienți trebuie luate în considerare tolerabilitatea la terapia asociată și prezența factorilor de prognostic sau clinici suplimentari, cum este gradul de fibroză, când se ia decizia devierii de la durata standard de tratament de 24 săptămâni. Scurtarea duratei tratamentului la pacienții infectați cu genotipul 2 sau 3, care prezintă inițial HVL ($> 800\,000$ UI/ml) și care ajung la valori VHC negative în săptămâna 4 de tratament, trebuie făcută cu multă precauție, deoarece poate influența negativ semnificativ răspunsul viral susținut (RVS) (vezi tabelul 1).

Pentru pacienții infectați cu VHC genotip 5 sau 6, datele disponibile sunt limitate; ca urmare, este recomandat tratamentul asociat cu 1 000/1 200 mg ribavirină pentru o durată de 48 de săptămâni.

Tabelul 1: Recomandări cu privire la doze pentru terapia asociată a pacienților adulți, cu hepatită C cronică

Genotip	Doza de Pegasys	Doza de ribavirină	Durata tratamentului
Genotip 1 LVL cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 săptămâni sau 48 săptămâni
Genotip 1 HVL cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 săptămâni
Genotip 4 cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 săptămâni sau 48 săptămâni
Genotip 1 sau 4 fără RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 săptămâni
Genotip 2 sau 3 fără RVR**	180 micrograme	800 mg	24 săptămâni
Genotip 2 sau 3 LVL cu RVR**	180 micrograme	800 mg ^(a)	16 săptămâni ^(a) sau 24 săptămâni
Genotip 2 sau 3 HVL cu RVR**	180 micrograme	800 mg	24 săptămâni

*RVR = răspuns viral rapid (ARN-VHC nedetectabil) în săptămâna 4 și ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 24;

**RVR = răspuns viral rapid (ARN-VHC negativ) în săptămâna 4

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

^(a) În prezent nu este clar dacă o doză mai mare de ribavirină (de exemplu, 1 000/1 200 mg pe zi în funcție de greutatea corporală) determină o rată mai mare a RVS decât cel rezultat după administrarea a 800 mg pe zi, când tratamentul este redus la 16 săptămâni.

Nu se cunoaște impactul clinic final al duratei inițiale a tratamentului, scurtată la 16 săptămâni în loc de 24 săptămâni, luând în considerare necesitatea reinițierii tratamentului la pacienții cu recăderi și la cei care nu au răspuns la tratament.

Durata recomandată de monoterapie cu Pegasys este de 48 de săptămâni.

Pacienți adulți tratați anterior

Doza recomandată de Pegasys în asociere cu ribavirina este de 180 micrograme, o dată pe săptămână, administrată subcutanat. La pacienții cu greutate <75 kg și ≥75 kg, trebuie administrate zilnic doze de 1 000 mg și, respectiv 1 200 mg de ribavirină, indiferent de genotipul viral.

Pacienții care prezintă virus detectabil la săptămâna 12 trebuie să oprească tratamentul. Durata totală recomandată a tratamentului este de 48 de săptămâni. Dacă sunt luați în considerare pentru tratament pacienți infectați cu genotipul 1 de virus hepatitic, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu peginterferon și ribavirină, durata totală recomandată a tratamentului este de 72 de săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienți adulți infectați concomitent cu HIV-VHC

Doza recomandată de Pegasys, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, este de 180 micrograme o dată pe săptămână, administrată subcutanat, timp de 48 de săptămâni. La pacienții infectați cu VHC genotip 1 cu greutatea <75 kg și ≥75 kg, trebuie administrate zilnic doze de ribavirină de 1 000 mg și, respectiv 1 200 mg. Pacienților infectați cu alte genotipuri VHC decât genotipul 1 trebuie să li se administreze zilnic 800 mg ribavirină. O durată a tratamentului mai mică de 48 de săptămâni nu a fost studiată adecvat.

Durata tratamentului în cazul în care Pegasys este utilizat în asociere cu alte medicamente

Consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Predictibilitatea răspunsului virusologic și a lipsei de răspuns la tratamentul dublu cu Pegasys și ribavirină - pacienți care nu au mai fost tratați anterior

Răspunsul virusologic precoce în săptămâna 12, definit ca o descreștere a încărcăturii virale de 2 log sau valori nedetectabile de ARN-VHC, s-a dovedit predictiv pentru răspunsul susținut (vezi tabelele 2 și 13).

Tabelul 2: Valoarea predictivă a răspunsului virusologic în săptămâna 12 la administrarea schemei de dozare recomandate, în cazul administrării Pegasys în terapie asociată, la pacienții adulți cu hepatită C cronică

Genotipul viral	Negativ			Pozitiv		
	Absența răspunsului la săptămâna 12	Absența răspunsului susținut	Valoarea predictivă	Răspunsul la săptămâna 12	Răspunsul susținut	Valoarea predictivă
Genotip 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotip 2 și 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut la pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie a fost de 98%.

O valoare predictivă negativă similară a fost observată la pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC care au fost tratați cu Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (100% (130/130) sau, respectiv, 98% (83/85)). Valori predictive pozitive de 45% (50/110) și 70% (59/84) au fost observate la pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC genotip 1 și genotip 2/3 care au fost tratați cu terapie asociată.

Predictibilitatea răspunsului virusologic și a lipsei de răspuns la tratamentul dublu cu Pegasys și ribavirină - pacienți tratați anterior

La pacienții care nu au răspuns la tratament, tratați din nou timp de 48 sau 72 de săptămâni, supresia virală la săptămâna 12 (valori nedetectabile de ARN VHC definite ca fiind <50 UI/ml) s-a dovedit a fi predictivă pentru răspunsul virusologic susținut. Probabilitatea de a nu se atinge un răspuns virusologic susținut cu 48 sau 72 de săptămâni de tratament dacă supresia virală nu a fost obținută la săptămâna 12 a fost de 96% (363 din 380), respectiv 96% (324 din 339). Probabilitatea de a se atinge un răspuns virusologic susținut cu 48 sau 72 de săptămâni de tratament dacă supresia virală a fost obținută la săptămâna 12 a fost de 35% (20 din 57), respectiv 57% (57 din 100).

Ajustarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse la pacienții adulți

Generale

Dacă ajustarea dozei este necesară din cauza apariției reacțiilor adverse moderate până la severe (clinice și/sau de laborator), scăderea dozei inițiale la 135 micrograme este, în general, adecvată pentru pacienții adulți. În unele cazuri, este necesară reducerea dozei la 90 micrograme sau 45 micrograme. Când reacțiile adverse se remit, se poate lua în considerare creșterea dozei până la sau aproape de valoarea inițială (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Hematologice (vezi, de asemenea, tabelul 3)

La adulți, reducerea dozei este recomandată dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este de 500 până la < 750 celule/mm³. La pacienții cu NAN < 500 celule/mm³, tratamentul trebuie întrerupt până când valorile NAN revin la $> 1\,000$ celule/mm³. Inițial, tratamentul trebuie reinstituit cu doza de 90 micrograme Pegasys, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat.

Este recomandată reducerea dozei la 90 micrograme dacă numărul trombocitelor este de 25 000 până la $< 50\,000$ celule/mm³. Este recomandată oprirea tratamentului dacă numărul trombocitelor scade la valori $< 25\,000$ celule/mm³.

Recomandările specifice privind abordarea terapeutică în cazul anemiei apărute în urma tratamentului la adulți sunt următoarele: doza de ribavirină trebuie scăzută la 600 miligrame pe zi (200 miligrame dimineața și 400 miligrame seara), în oricare dintre următoarele cazuri: (1) pacient fără boală cardiovasculară semnificativă, care prezintă o scădere a valorilor hemoglobinei până la < 10 g/dl și $\geq 8,5$ g/dl, sau (2) pacient cu afecțiune cardiovasculară stabilă, care prezintă în oricare interval de 4 săptămâni de tratament o scădere a valorilor hemoglobinei cu ≥ 2 g/dl. În aceste cazuri, nu este recomandată reluarea administrării dozei inițiale. Administrarea ribavirinei trebuie întreruptă în oricare dintre următoarele cazuri: (1) pacient fără boală cardiovasculară semnificativă, care prezintă scăderea confirmată a valorilor hemoglobinei la $< 8,5$ g/dl; (2) pacient cu boală cardiovasculară stabilă, cu valori ale hemoglobinei care se mențin < 12 g/dl, în ciuda reducerii dozelor timp de 4 săptămâni. Dacă anemia se remite, se poate reîncepe administrarea ribavirinei la doza de 600 miligrame pe zi, apoi aceasta se poate crește la 800 miligrame pe zi, în funcție de decizia medicului terapeut. În aceste cazuri nu este recomandată reluarea administrării dozei inițiale.

Tabelul 3: Ajustarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse la pacienții adulți (pentru informații suplimentare vezi și textul de mai sus)

	Reducerea dozei de ribavirină la 600 mg	Întreruperea ribavirinei	Reducerea dozei de Pegasys la 135/90/45 micrograme	Întreruperea Pegasys	Întreruperea tratamentului asociat
Număr absolut de neutrofile			500 până la < 750 celule/mm ³	< 500 celule/mm ³	
Număr de trombocite			25 000 până la < 50 000 celule/mm ³		< 25 000 celule/mm ³
Hemoglobină - în absența bolii cardiovasculare	< 10 g/dl și ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
HeHemoglobină - boală cardiovasculară stabilă	scădere ≥ 2 g/dl în oricare interval de 4 săptămâni	< 12 g/dl deși dozele au fost reduse timp de 4 săptămâni			

În caz de intoleranță la ribavirină, tratamentul trebuie continuat cu Pegasys în monoterapie.

Funcția hepatică

Fluctuațiile valorilor anormale ale testelor pentru evaluarea funcției hepatice sunt frecvente la pacienții cu HCC. La pacienții tratați cu Pegasys s-au observat creșteri ale valorilor ALT peste valoarea inițială (VI), inclusiv la pacienții la care s-a obținut un răspuns virusologic.

În studiile clinice pentru HCC efectuate la pacienții adulți, la 8 dintre cei 451 de pacienți cărora li s-a administrat tratament asociat s-au observat creșteri izolate ale ALT (≥ 10 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN] sau ≥ 2 ori față de VI la pacienții cu VI ale ALT ≥ 10 ori față de LSVN), care s-au remis fără modificarea dozei. Dacă valorile ALT cresc progresiv sau creșterea este persistentă, doza trebuie redusă inițial la 135 micrograme. În cazul în care, în ciuda reducerii dozei, valorile ALT cresc progresiv sau sunt însoțite de creșterea bilirubinei sau de dovezi ale decompensării hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu HBC, creșterile bruște tranzitorii foarte mari ale valorilor ALT, depășind uneori de 10 ori LSVN, nu sunt neobișnuite și pot reflecta eliminarea imună. În mod normal, tratamentul nu trebuie inițiat dacă valoarea ALT este > 10 ori față de LSVN. În timpul creșterilor bruște tranzitorii foarte mari ale valorilor ALT trebuie avută în vedere continuarea tratamentului, cu monitorizarea mai frecventă a funcției hepatice. Dacă doza de Pegasys este redusă sau întreruptă, tratamentul poate fi reluat imediat ce această creștere foarte mare se reduce (vezi pct. 4.4).

Hepatită B și C cronică – pacienți copii și adolescenți

Pegasys este contraindicat la nou-născuți și copii cu vârsta până la 3 ani, din cauza excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienții care încep tratamentul înainte de împlinirea vârstei de 18 ani trebuie să mențină dozele pediatrice până la finalizarea tratamentului.

Dozele de Pegasys administrate copiilor și adolescenților se bazează pe suprafața corporală (BSA). Pentru calcularea BSA, se recomandă utilizarea ecuației lui Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}\right)}$$

La pacienții cu HBC, durata de tratament recomandată este de 48 săptămâni.

Înainte de a iniția tratamentul pentru HBC, trebuie documentate creșterile persistente ale valorilor serice ale ALT. Rata de răspuns a fost mai mică la pacienții cu o creștere minimă a valorilor ALT la momentul inițial (vezi pct. 5.1).

La pacienții copii și adolescenți cu HCC, durata tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirină depinde de genotipul viral. La pacienții infectați cu genotip viral 2 sau 3, durata tratamentului este de 24 săptămâni, în timp ce la pacienții infectați cu orice alt tip de genotip, durata tratamentului este de 48 săptămâni.

Pacienții care continuă să prezinte valori detectabile de ARN-VHC după tratamentul inițial de 24 săptămâni trebuie să oprească tratamentul deoarece este puțin probabil să prezinte un răspuns virologic susținut în cazul continuării tratamentului.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 17 ani cu HBC și care au BSA mai mare de 0,54 m² și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 5 și 17 ani cu HCC și care au BSA mai mare de 0,71 m², dozele de Pegasys recomandate sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Recomandări de doze de Pegasys pentru copii și adolescenți cu hepatită B cronică și hepatită C cronică

Intervalul de suprafață corporală (BSA) (m ²)		Doza săptămânală (μg)
HCC	HBC	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

La pacienții copii și adolescenți, în funcție de toxicitate, pot fi efectuate până la trei niveluri de modificări ale dozelor, înainte de a se lua în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Recomandări privind modificarea dozei pentru Pegasys la pacienții copii și adolescenți cu hepatită B cronică sau hepatită C cronică

Doza inițială (μg)	Primul nivel de reducere al dozei (μg)	Al doilea nivel de reducere al dozei (μg)	Al treilea nivel de reducere al dozei (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Recomandările de modificare a dozelor de Pegasys, în cazul apariției toxicităților, la pacienții copii și adolescenți cu HBC și HCC, sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Recomandări privind modificarea dozei din cauza toxicităților la pacienții copii și adolescenți cu hepatită B cronică sau hepatită C cronică

Toxicitate	Modificarea dozei de Pegasys
Neutropenie	500 până la < 750 celule/mm ³ : ajustare imediată de nivel 1. 250 până la < 500 celule /mm ³ : întreruperea dozei până la >1 000 celule/mm ³ , apoi reluarea dozei cu ajustare de nivel 2 și monitorizare. < 250 celule/mm ³ (sau neutropenie febrilă) : întreruperea tratamentului.
Trombocitopenie	Trombocite 25 000 până la < 50 000 celule/mm ³ : ajustare de nivel 2. Trombocite < 25 000 celule /mm ³ : întreruperea tratamentului.
Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)	La creșterea progresivă sau persistentă a LSVN $\geq 5x$ dar <10 x, aplicați reducerea dozei cu un nivel de ajustare, și monitorizați săptămânal nivelul ALT pentru a vă asigura că este stabil sau în scădere. Pentru creșteri persistente ale valorilor ALT $\geq 10 x$ LSVN, întrerupeți tratamentul.

Ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți – terapie asociată Pegasys și ribavirină

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu HCC, doza recomandată de ribavirină se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului, cu o doză țintă de 15 mg/kg/zi, divizată în două doze zilnice.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea de 23 kg sau mai mare, o schemă de administrare cu comprimate de 200 mg ribavirină este prezentată în tabelul 7. Pacienții sau persoanele care îngrijesc pacienții nu trebuie să rupă comprimatele de 200 mg.

Tabelul 7: Recomandări privind dozele de ribavirină la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 5 și 17 ani cu hepatită C cronică

Greutatea corporală kg (livră)	Doza zilnică de ribavirină (Aproximativ 15 mg/kg/zi)	Numărul de comprimate de ribavirină
23 – 33 (51-73)	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/zi	2 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/zi	2 x 200 mg comprimate A.M. 3 x 200 mg comprimate P.M.
≥ 75 (>165)	1 200 mg/zi	3 x 200 mg comprimate A.M. 3 x 200 mg comprimate P.M.

Notă: A.M.-dimineața, P.M.-seara

Este important de reținut faptul că ribavirina nu trebuie administrată niciodată ca monoterapie. Dacă nu este altfel menționat, abordarea terapeutică a tuturor celorlalte toxicități trebuie să respecte recomandările pentru adulți.

La pacienții copii și adolescenți, toxicitățile asociate tratamentului cu ribavirină, precum anemia rezultată în urma tratamentului, vor fi controlate prin reducerea dozei. Nivelurile de reducere a dozei sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8: Schemă de reducere a dozei pentru ribavirină la pacienții copii și adolescenți cu hepatită C cronică

Doza întreagă (Aproximativ 15 mg/kg/zi)	Modificarea dozei cu o treaptă (Aproximativ 7,5 mg/kg/zi)	Numărul de comprimate de ribavirină
400 mg/zi	200 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M.
600 mg/zi	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
800 mg/zi	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
1 000 mg/zi	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
1 200 mg/zi	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.

Notă: A.M.-dimineața, P.M.-seara

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La instituirea tratamentului cu Pegasys la pacienții în vârstă, nu este necesară ajustarea dozei recomandate de 180 micrograme o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

În cazul pacienților adulți cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, este recomandată o doză redusă de 135 micrograme, o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2). Indiferent de doza inițială sau de gradul insuficienței renale, pacienții trebuie monitorizați, iar în cazul apariției reacțiilor adverse, doza de Pegasys trebuie redusă corespunzător pe parcursul tratamentului.

Insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu ciroză hepatică compensată (de exemplu, clasificarea Child-Pugh clasa A), Pegasys s-a dovedit a fi eficace și sigur. Pegasys nu a fost evaluat la pacienții cu ciroză decompensată (de exemplu: clasificarea Child-Pugh clasa B sau clasa C sau cu sângerare din varicele esofagiene) (vezi pct. 4.3).

Clasificarea Child-Pugh împarte pacienții în clasele A, B și C sau ciroză „ușoară”, „moderată” și „severă”, corespunzând scorurilor 5-6, 7-9, respectiv 10-15.

Evaluare modificată

Evaluare	Grad de afectare	Scor
Encefalopatie	Absentă	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4*	3
Ascită	Absentă	1
	Ușoară	2
	Moderată	3
Bilirubinemie (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
Unități SI (μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albuminemie (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

*Stadializare conform Trey, Burns și Saunders (1966)

Copii și adolescenți

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Pegasys al pacienților copii și adolescenți cu HCC cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani, sau al celor care nu au fost tratați anterior în mod corespunzător. Nu există date referitoare la pacienții copii și adolescenți care prezintă co-infecție VHC/HIV sau insuficiență renală.

Mod de administrare

Pegasys este administrat subcutanat în abdomen sau în coapsă. Expunerea la Pegasys a fost scăzută în studiile clinice după administrarea Pegasys în braț (vezi pct. 5.2).

Pentru prepararea Pegasys trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pegasys este destinat administrării de către pacient sau de către persoana care îngrijește pacientul. Fiecare flacon trebuie utilizat numai de către o singură persoană și este destinat pentru o singură administrare.

Este recomandat ca persoanele care administrează medicamentul și care nu sunt profesioniști din domeniul sănătății să fie instruite corespunzător. "Instrucțiunile pentru utilizator" furnizate în interiorul cutiei trebuie respectate cu atenție de către pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, interferoni alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hepatită autoimună
- Disfuncție hepatică severă sau ciroză hepatică decompensată
- Antecedente de boală cardiacă severă, incluzând boală cardiacă instabilă sau necontrolată în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4)
- Pacienții care prezintă co-infecție HIV-VHC, cu ciroză hepatică și scor Child-Pugh ≥ 6 , cu excepția cazului în care hiperbilirubinemia indirectă este cauzată de medicamente cum sunt atazanavir și indinavir
- Asocierea cu telbivudină (vezi pct. 4.5)

- Nou-născuți și copii în vârstă de până la 3 ani din cauza excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.4 pentru alcool benzilic)
- La copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, idei suicidare sau tentativă de suicid.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sistem nervos central (SNC) și tulburări psihice: La unii pacienți s-au observat reacții severe SNC, în special depresie, idei suicidare și tentativă de suicid, în timpul tratamentului cu Pegasys și chiar după întreruperea tratamentului, în principal în perioada de monitorizare de 6 luni. În cazul administrării de alfa interferoni au fost observate alte reacții SNC, incluzând comportament agresiv (uneori orientat către cei din jur cum este ideea de omucidere), tulburări bipolare, manie, confuzie și alterarea stării mintale. Toți pacienții trebuie atent monitorizați pentru orice semne și simptome de tulburări psihice. Dacă apar simptome ale tulburărilor psihice, gravitatea potențială a acestor reacții adverse trebuie avută în vedere de medicul care prescrie medicamentul și trebuie luată în considerare necesitatea unei abordări terapeutice adecvate. Dacă simptomele psihice persistă sau se agravează sau se identifică ideea suicidară, este recomandată întreruperea tratamentului și monitorizarea pacientului, cu intervenție psihiatrică, dacă este cazul.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau antecedente de afecțiuni psihice: Dacă tratamentul cu Pegasys este considerat necesar la pacienții cu afecțiuni psihice existente sau antecedente de afecțiuni psihice, tratamentul trebuie inițiat numai după asigurarea unui diagnostic și a unei abordări terapeutice individualizate, adecvate a afecțiunii psihice.

Este contraindicată utilizarea de Pegasys la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

Pacienți care utilizează/consumă abuziv o substanță: Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool etilic, canabis, etc.) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau pentru exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară, incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

În timpul tratamentului cu Pegasys +/- ribavirină, cu durata de până la 48 săptămâni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scăderea în greutate și inhibarea creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice, pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.8 și 5.1). Este important să fie luat în considerare faptul că tratamentul cu Pegasys +/- ribavirină induce o inhibare a creșterii în timpul administrării acestuia, a cărei reversibilitate nu este sigură.

Riscul de inhibare a creșterii trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii copilului, cum sunt semnele de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (pentru infecția cu VHB, în special genotipul VHB și valorile ALT; pentru infecția cu VHC, în special genotipul VHC și valorile ARN-VHC) (vezi pct. 5.1).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Teste de laborator efectuate înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu Pegasys, pentru toți pacienții se recomandă testele hematologice și biochimice standard.

Următoarele valori pot fi considerate ca valori inițiale pentru inițierea tratamentului:

- Numărul de trombocite $\geq 90\,000$ celule/mm³
- NAN $\geq 1\,500$ celule/mm³
- Funcția tiroidiană controlată corespunzător (TSH și T4)

Testele hematologice trebuie repetate după 2 și 4 săptămâni, iar testele biochimice trebuie efectuate la 4 săptămâni. În timpul tratamentului, periodic, trebuie efectuate teste suplimentare (inclusiv monitorizarea valorilor glicemiei).

În studiile clinice, tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu scăderi ale numărului total de leucocite (WBC) și ale NAN, de obicei începând din primele 2 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Rar, s-au observat scăderi progresive după 8 săptămâni de tratament. Scăderea NAN a fost reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2), atingând valori normale în săptămâna 8 la majoritatea pacienților și revenind la valoarea inițială la toți pacienții după aproximativ 16 săptămâni.

Tratamentul cu Pegasys s-a asociat cu scăderi ale numărului de trombocite, care au revenit la valorile anterioare începerii tratamentului în timpul perioadei de supraveghere post-tratament (vezi pct. 4.8). În unele cazuri poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Apariția anemiei (hemoglobina < 10 g/dl) a fost observată până la 15% dintre pacienții cu HCC, în studiile clinice referitoare la tratamentul asociat cu Pegasys și ribavirină. Frecvența depinde de durata tratamentului și de doza de ribavirină (vezi pct. 4.8). Riscul dezvoltării anemiei este mai mare la populația de sex feminin.

Este necesară prudență la administrarea Pegasys în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresiv.

În literatură, a fost raportată apariția pancitopeniei și supresia măduvei osoase, în decurs de 3 până la 7 săptămâni după administrarea peginterferonului și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. Această mielotoxicitate a fost reversibilă în decurs de 4 până la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului antiviral al HVC și a tratamentului concomitent cu azatioprină și nu a revenit după reintroducerea oricăruia dintre cele două tratamente în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Administrarea de Pegasys și ribavirină în terapie asociată în tratamentul pacienților cu HCC la care tratamentul inițial nu a dat rezultate, nu a fost studiată adecvat la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul înainte de finalizare din cauza reacțiilor adverse hematologice. Medicii care iau în considerare tratamentul la acești pacienți trebuie să evalueze atent riscul comparativ cu beneficiul reinițierii tratamentului.

Sistem endocrin

În timpul utilizării interferonilor alfa, inclusiv a Pegasys, s-au raportat anomalii ale funcției tiroidiene sau agravarea unor tulburări tiroidiene preexistente. Înainte de începerea tratamentului cu Pegasys

trebuie evaluate valorile TSH și T4. Tratamentul cu Pegasys poate fi inițiat sau continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin mijloace farmaceutice. Valorile TSH trebuie determinate în cursul tratamentului dacă pacientul prezintă simptome clinice care sugerează o posibilă disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Pegasys s-a observat apariția hipoglicemiei, hiperglicemiei și a diabetului zaharat (vezi pct. 4.8). La pacienții cu astfel de afecțiuni, care nu pot fi controlate eficace prin medicație, nu trebuie inițiat tratamentul cu Pegasys în monoterapie sau tratamentul cu Pegasys asociat cu ribavirină. Pacienții care dezvoltă aceste afecțiuni în timpul tratamentului, care nu pot fi controlate prin medicație, trebuie să întrerupă terapia cu Pegasys sau tratamentul cu Pegasys asociat cu ribavirină.

Aparat cardiovascular

Hipertensiunea arterială, aritmiile supraventriculare, insuficiența cardiacă congestivă, durerea toracică și infarctul miocardic au fost asociate cu tratamentele cu interferon alfa, inclusiv Pegasys. Se recomandă ca la pacienții care au anomalii cardiace preexistente să se efectueze o electrocardiogramă înaintea începerii tratamentului cu Pegasys. Dacă există orice deteriorare a stării cardiovasculare, tratamentul trebuie întrerupt definitiv sau temporar. La pacienții cu boală cardiovasculară, anemia poate necesita reducerea dozei sau întreruperea administrării ribavirinei (vezi pct. 4.2).

Funcție hepatică

La pacienții la care apar semne de decompensare hepatică în timpul tratamentului, Pegasys trebuie întrerupt temporar. La pacienții tratați cu Pegasys, inclusiv la cei la care s-a obținut răspunsul virusologic, s-a observat creșterea valorilor ALT peste valorile inițiale. Dacă, în ciuda reducerii dozei, creșterea valorilor ALT este progresivă și semnificativă clinic sau este însoțită de bilirubină directă crescută, tratamentul trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Spre deosebire de HCC, în HBC, exacerbările bolii în timpul tratamentului nu sunt neobișnuite și sunt caracterizate de creșteri tranzitorii și potențial semnificative ale valorilor serice ale ALT. În studiile clinice cu Pegasys în HVB, creșterile marcate ale transaminazei au fost acompaniate de schimbări ușoare ale altor parametri ai funcției hepatice, fără dovada decompensării hepatice. În aproximativ jumătate din cazurile de creșteri foarte mari, depășind de 10 ori LSVN, doza de Pegasys a fost redusă sau întreruptă până când valorile crescute ale transaminazei au scăzut, în timp ce în restul tratamentului au rămas nemodificate. În toate cazurile s-a recomandat monitorizarea mai frecventă a funcției hepatice.

Hipersensibilitate

Rar, în timpul tratamentului cu interferon alfa au fost observate reacții acute, grave de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie). Dacă acestea apar, administrarea trebuie întreruptă și trebuie instituit imediat tratamentul adecvat. Erupțiile cutanate tranzitorii nu necesită întreruperea tratamentului.

Boală autoimună

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-au raportat dezvoltarea de autoanticorpi și tulburări autoimune. Pacienții predispuși la apariția tulburărilor autoimune pot prezenta un risc crescut. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar raportul beneficiu-risc al continuării terapiei cu interferon trebuie reevaluat (vezi, de asemenea, *Sistem endocrin* la pct. 4.4 și pct. 4.8).

La pacienții cu HCC tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatoare granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și tegumentul. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Febră/infecții

Deoarece febra se poate asocia cu sindromul pseudogripal raportat frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie excluse alte cauze de febră persistentă, în special infecțiile grave (bacteriene, virale, fungice), mai ales la pacienții cu neutropenie. În timpul tratamentului cu interferoni alfa, inclusiv Pegasys, au fost raportate infecții grave (bacteriene, virale, fungice) și sepsis. Terapia antiinfecțioasă adecvată trebuie inițiată imediat și trebuie luată în considerare întreruperea terapiei.

Modificări oculare

În timpul tratamentului cu Pegasys s-au raportat cazuri rare de retinopatie, incluzând hemoragii retiniene, pete cu aspect de vată, edem papilar, neuropatie optică și obstrucție de arteră sau venă retiniană, care pot determina pierderea vederii. Toți pacienții trebuie să fie examinați inițial oftalmologic. Orice pacient care acuză scăderea sau pierderea vederii trebuie supus unei examinări oftalmologice prompte și complete. Pacienții adulți și copii și adolescenți cu tulburări oftalmologice preexistente (de exemplu, retinopatie diabetică sau hipertensivă) trebuie examinați oftalmologic periodic în timpul tratamentului cu Pegasys. Tratamentul cu Pegasys trebuie întrerupt la pacienții la care apar tulburări oculare noi sau la care se agravează tulburările oculare.

Modificări pulmonare

În timpul tratamentului cu Pegasys s-a raportat apariția simptomelor pulmonare incluzând dispnee, infiltrate pulmonare, pneumonie și pneumonită. În cazul unor infiltrate pulmonare persistente sau neexplicate sau a insuficienței respiratorii, tratamentul trebuie întrerupt.

Afecțiuni cutanate

Utilizarea interferonilor alfa s-a asociat cu exacerbarea sau inducerea psoriazisului și sarcoidozei. Pegasys trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu psoriazis, iar în cazul apariției sau agravării leziunilor psoriazice trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Transplant

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Pegasys și ribavirină nu au fost stabilite la pacienții cu transplant hepatic și alte tipuri de transplant. În cazul administrării Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost raportat rejetul de greafă în transplantul hepatic sau renal.

Infecție concomitentă HIV-VHC

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului al fiecărui medicament antiretroviral care se administrează concomitent cu tratamentul VHC, pentru conștientizarea și tratarea fenomenelor toxice specifice pentru fiecare medicament și a potențialului de suprapunere a fenomenelor toxice cauzate de Pegasys asociat sau nu cu ribavirină. În studiul NR 15961, pacienții cărora li s-a administrat simultan stavudină și tratament cu interferon asociat sau nu cu ribavirină, incidența pancreatitei și/sau a acidozei lactice a fost de 3% (12/398).

Pacienții infectați concomitent cu HIV cărora li se administrează terapie antiretrovirală foarte activă (HAART) pot prezenta risc crescut de apariție a acidozei lactice. De aceea, este necesară prudență la asocierea Pegasys și a ribavirinei la terapia HAART (vezi RCP pentru ribavirină).

Pacienții infectați concomitent cu ciroză avansată și care primesc terapie HAART pot prezenta, de asemenea, un risc crescut de decompensare hepatică și posibil de deces dacă sunt tratați cu ribavirină în asociere cu interferoni, inclusiv Pegasys. Variabilele inițiale la pacienții cirofici infectați concomitent, care pot fi asociate cu decompensarea hepatică, includ: bilirubină serică crescută, hemoglobină scăzută, fosfatază alcalină crescută sau număr scăzut de trombocite și tratament cu didanozină (ddI).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei și zidovudinei, din cauza riscului crescut de a dezvolta anemie (vezi pct. 4.5).

În timpul tratamentului, pacienții infectați concomitent trebuie atent monitorizați, pentru decelarea semnelor și simptomelor de decompensare hepatică (incluzând ascită, encefalopatie, hemoragie variceală, afectarea funcției de sinteză hepatică; de exemplu, scor Child-Pugh ≥ 7). Clasificarea Child-Pugh poate fi influențată de factori legați de tratament (de exemplu, hiperbilirubinemia indirectă, scăderea albuminemiei) și nu este neaparat determinată de decompensarea hepatică. Tratamentul cu Pegasys trebuie întrerupt imediat la pacienții cu decompensare hepatică.

La pacienții cu infecție concomitentă cu HIV-VHC, sunt disponibile date limitate privind eficacitatea și siguranța, pentru pacienții cu număr de celule CD4 mai mic decât 200 celule/ μ l. Prin urmare, este necesară precauție privind administrarea la pacienții cu numărul de celule CD4 mic.

Tulburări dentare și periodontale

La pacienții cărora li se administrează terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, s-au raportat tulburări dentare și periodontale care pot duce la pierderea dinților. În plus, în timpul tratamentului de lungă durată cu asocierea Pegasys și ribavirină, uscăciunea gurii poate avea un efect negativ asupra dinților și asupra mucoaselor de la nivelul cavității bucale. Pacienții trebuie să se spele pe dinți minuțios, de două ori pe zi, și să facă examinări dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aceste reacții apar, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura minuțios după.

Administrarea peginterferonului ca monoterapie de întreținere de lungă durată (utilizare neaprobată)

Într-un studiu randomizat, controlat, efectuat în SUA (HALT-C) la pacienții cu VHC, cu grade diferite de fibroză, care nu au răspuns la tratament și la care a fost studiat timp de 3,5 ani tratamentul cu 90 μ g/săptămână de Pegasys în monoterapie, nu au fost observate reduceri semnificative ale gradului de progresie al fibrozei sau evenimente clinice înrudite.

Excipienți

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice. Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la nou-născuți (sindrom gasping). Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Poate provoca reacții toxice sau anafilactoidale la sugari și la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și numai dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Acest medicament conține polisorbit 80. Polisorbitii pot determina reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea Pegasys 180 micrograme, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, la subiecții sănătoși de sex masculin nu a avut niciun efect asupra profilelor farmacocinetice ale mefenitoinei, dapsonei, debrisochinei și tolbutamidei, ceea ce sugerează că Pegasys nu are efect asupra activității metabolice *in vivo* a izoenzimelor 3A4, 2C9, 2C19 și 2D6 ale citocromului P450.

În același studiu, s-a observat creșterea cu 25% a ASC a teofilinei (marker al activității izoenzimei 1A2 a citocromului P450), ceea ce demonstrează că Pegasys este un inhibitor al activității izoenzimei

1A2 a citocromului P450. La pacienții tratați concomitent cu teofilină și Pegasys se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale teofilinei și ajustarea adecvată a dozei acesteia. Interacțiunea între teofilină și Pegasys pare să fie maximă după mai mult de 4 săptămâni de tratament cu Pegasys.

Pacienți infectați numai cu VHC și pacienți infectați numai cu VHB

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la 24 de pacienți infectați cu VHC, cărora li se administrează concomitent terapie de întreținere cu metadonă (doza mediană 95 mg; interval de la 30 mg până la 150 mg), tratamentul cu Pegasys 180 micrograme s.c., o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 4 săptămâni, a fost asociat cu o concentrație medie de metadonă cu 10% până la 15% mai mare decât concentrația inițială. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută; oricum, pacienții trebuie monitorizați pentru simptome și semne de toxicitate determinate de metadonă. În special la pacienții cărora li se administrează o doză mare de metadonă, riscul de prelungire al QTc trebuie luat în considerare.

Ribavirina, prin efectul său inhibitor asupra inozin-monofosfat dehidrogenazei, poate interfera cu metabolizarea azatioprinei ducând posibil la acumularea 6-metilinozinei monofosfat (6-MTIMP), care a fost asociată cu mielotoxicitate la pacienții tratați cu azatioprină. Trebuie evitată administrarea peginterferonului alfa-2a și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. În cazurile individuale în care beneficiul administrării ribavirinei concomitent cu azatioprina depășește riscul potențial, se recomandă ca monitorizarea hematologică atentă să fie realizată în timpul administrării concomitente de azatioprină, pentru a identifica semnele de mielotoxicitate, moment în care tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Rezultatele substudiilor farmacocinetice ale unui studiu pivot de fază III nu au evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică a lamivudinei cu Pegasys la pacienții infectați cu VHB sau între Pegasys și ribavirină la pacienții infectați cu VHC.

Într-un studiu clinic, care a investigat asocierea telbivudinei, 600 mg zilnic, cu interferon alfa-2a pegilat 180 micrograme, o dată pe săptămână, prin administrare subcutanată, pentru tratamentul infecției cu VHB, a indicat că administrarea concomitentă este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul din spatele acestor evenimente; astfel, tratamentul concomitent cu telbivudină și alți interferoni (pegilat sau standard) poate determina, de asemenea, un risc în exces. În plus, beneficiul asocierii telbivudinei cu interferon alfa (pegilat sau standard) nu s-a stabilit până în prezent. Ca urmare, asocierea de Pegasys cu telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Nu s-a observat nicio dovadă evidentă de interacțiune medicamentoasă la 47 de pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC, care au finalizat un substudiu farmacocinetic de 12 săptămâni pentru examinarea efectului ribavirinei asupra fosforilării intracelulare a unor inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (lamivudina și zidovudina sau stavudina). Cu toate acestea, din cauza variabilității mari, intervalele de încredere au fost foarte mari. Expunerea plasmatică la ribavirină nu pare să fie afectată de administrarea concomitentă a inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT).

Nu se recomandă administrarea concomitentă a ribavirinei și didanozinei. Expunerea la didanozină sau la metabolitul său activ (5'-trifosfat didezoxiadenozină) este crescută *in vitro* dacă didanozina este administrată concomitent cu ribavirina. La utilizarea ribavirinei au fost raportate insuficiență hepatică letală, precum și neuropatie periferică, pancreatită și hiperlactacidemie simptomatică/acidoză lactică.

Exacerbarea anemiei datorită administrării ribavirinei a fost raportată când zidovudina este parte a schemei terapeutice utilizate pentru tratamentul HIV deși mecanismul exact rămâne a fi elucidat. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei și zidovudinei, din cauza riscului crescut de a dezvolta anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei din schema

terapeutică asociată cu terapia antiretrovirală, dacă aceasta este deja stabilită. Acest aspect poate fi important, în special, la pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea peginterferonului alfa-2a la femeile gravide. Studiile cu interferon alfa-2a la animale au evidențiat efecte toxice asupra procesului de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru om este necunoscut. Pegasys trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă peginterferon alfa-2a/metaboliții săi sunt excretați în lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, alăptatul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele peginterferonului alfa-2a asupra fertilității la femei. La femeile de maimuță s-a observat o prelungire a ciclului menstrual în timpul tratamentului cu peginterferon alfa-2a (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în asociere cu ribavirină

S-au demonstrat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative la toate speciile de animale expuse la ribavirină. Terapia cu ribavirină este contraindicată la femeile gravide. Este necesară prudență deosebită pentru evitarea sarcinii în cazul pacientelor sau în cazul partenerelor pacienților care utilizează Pegasys în asociere cu ribavirină. Paciente aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după terminarea acestuia. Pacienții sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de încă 7 luni după terminarea acestuia. Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru ribavirină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegasys are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețeli, confuzie, somnolență sau oboseală trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Hepatită B cronică la pacienți adulți

În studiile clinice cu durata tratamentului de 48 de săptămâni și perioadă de monitorizare de 24 de săptămâni, profilul de siguranță pentru Pegasys în HBC a fost similar cu cel observat în HCC. Cu excepția pirexiei, frecvența majorității reacțiilor adverse raportate a fost notabil mai mică la pacienții cu HBC cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie, comparativ cu pacienții cu HCC care au urmat tratament cu Pegasys în monoterapie (vezi tabelul 9). Evenimentele adverse au apărut la 88% dintre pacienții tratați cu Pegasys, comparativ cu 53% dintre pacienții din grupul comparator tratați cu lamivudină, în timp ce 6% dintre pacienții care au urmat tratament cu Pegasys și 4% dintre pacienții care au urmat tratament cu lamivudină au prezentat evenimente adverse grave în timpul studiilor clinice. Evenimentele adverse sau valorile anormale ale parametrilor de laborator au dus la retragerea a 5% dintre pacienții care au urmat tratament cu Pegasys, în timp ce, mai puțin de 1% dintre pacienții care au urmat tratament cu lamivudină au întrerupt tratamentul din aceste motive. Procentul de

pacienți cu ciroză care au întrerupt tratamentul a fost similar cu cel din populația generală, în fiecare grup de tratament.

Hepatită C cronică la pacienți adulți

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse cel mai frecvent raportate cu Pegasys sunt similare cu cele raportate cu interferon alfa-2a (vezi tabelul 9). Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu Pegasys 180 micrograme au fost, în general, de severitate ușoară până la moderată și nu au necesitat modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului.

Tratamentul hepatitei C cronice la pacienții care nu au răspuns înainte la tratament

În general, profilul de siguranță pentru Pegasys în asociere cu ribavirina a fost similar la pacienții care nu au răspuns înainte la tratament cu cel de la pacienții care nu au mai fost tratați anterior. Într-un studiu clinic, cu pacienți care nu au răspuns înainte la tratamentul cu interferon alfa-2b pegilat/ribavirină, expuși la tratament pentru 48 sau 72 de săptămâni, frecvența retragerii pentru evenimente adverse sau rezultate anormale ale testelor de laborator în urma tratamentului cu Pegasys și ribavirină a fost de 6%, respectiv 7% în brațele de tratament de 48 de săptămâni și de 12%, respectiv 13%, în brațele de tratament de 72 de săptămâni. În mod similar, pentru pacienții cu ciroză sau evoluând spre ciroză, frecvența retragerii din tratamentul cu Pegasys plus ribavirină a fost mai mare în brațele de tratament de 72 de săptămâni (13% și 15%) decât în brațele de tratament de 48 de săptămâni (6% și 6%). Pacienții care au fost retrași din tratamentele anterioare cu interferon alfa-2b pegilat/ribavirină din cauza toxicității hematologice au fost excluși din înrolarea în acest studiu clinic.

Într-un alt studiu clinic, pacienții cu fibroză avansată sau ciroză care nu au răspuns la tratament (scorul Ishak de la 3 la 6) și numărul inițial al trombocitelor mai mic de 50 000 celule/mm³ au fost tratați timp de 48 de săptămâni. Rezultatele anormale hematologice ale testelor de laborator, observate în timpul primelor 20 de săptămâni ale studiului clinic, au inclus anemie (26% din pacienți au prezentat un nivel al hemoglobinei < 10 g/dl), neutropenie (30% din pacienți au prezentat NAN < 750 celule/mm³) și trombocitopenie (13% din pacienți au prezentat un număr de trombocite < 50 000 celule/mm³) (vezi pct. 4.4).

Infecție cronică cu virusul hepatitic C concomitent cu HIV

La pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC, profilele reacțiilor adverse clinice raportate pentru Pegasys, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, au fost similare celor observate la pacienții monoinfecțati cu VHC. La pacienții infectați cu HIV-VHC, cărora li se administrează terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, alte reacții adverse au fost raportate la $\geq 1\%$ până la $\leq 2\%$ dintre pacienți: hiperlactacidemie/acidoză lactică, gripă, pneumonie, labilitate emoțională, apatie, tinitus, durere faringolaringiană, cheilită, lipodistrofie dobândită și cromaturie. Tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu scăderi ale numărului absolut de celule CD4+ în cursul primelor 4 săptămâni, fără reducerea procentului de celule CD4+. Scăderea numărului de celule CD4+ a fost reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea terapiei. Utilizarea Pegasys nu a avut efect negativ observabil asupra controlului viremiei HIV în timpul terapiei sau a perioadei de monitorizare. La pacienții infectați concomitent, cu număr de celule CD4+ < 200/μl, sunt disponibile date de siguranță limitate.

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 9 rezumă reacțiile adverse raportate la pacienții adulți cu HBC sau HCC cărora li se administrează Pegasys în monoterapie și la pacienții cu HCC cărora li se administrează Pegasys în asociere cu ribavirină. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt grupate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$). În raportările spontane ale reacțiilor adverse din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului, frecvența este necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse raportate în cazul monoterapiei cu Pegasys pentru pacienții cu HBC sau HCC sau în cazul asocierii cu ribavirina pentru pacienții cu HCC în studiile clinice și în perioada după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Bronșită, infecții ale tractului respirator superior, candidoză orală, herpes simplex, infecții fungice, virale și bacteriene	Pneumonie, infecții cutanate	Endocardită, otită externă		Sepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Neoplasm hepatic			
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, anemie, limfadenopatie		Pancitopenie	Anemie aplastică	Aplazie pură a celulelor roșii
Tulburări ale sistemului imunitar			Sarcoidoză, tiroidită	Anafilaxie, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă	Purpură trombocitopenică trombotică sau idiopatică	Rejet de grefă în transplantul renal și hepatic, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada
Tulburări endocrine		Hipotiroidism, hipertiroidism	Diabet zaharat	Cetoacidoză diabetică		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Deshidratare			
Tulburări psihice	Depresie*, anxietate, insomnie*	Agresivitate, modificări ale dispoziției, tulburări emoționale, nervozitate, scăderea libidoului	Ideație suicidară, halucinații	Suicid, tulburări psihotice.		Manie, tulburări bipolare, ideație de omucidere
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli*, tulburări de concentrare	Sincopă, migrenă, afectarea memoriei, slăbiciune, hipoestezie, hiperestezie, parestezie, tremor, tulburări ale gustului, coșmaruri, somnolență	Neuropatie periferică	Comă, convulsii, paralizie facială		Ischemie cerebrală
Tulburări oculare		Încreștoșarea vederii, dureri oculare, inflamație oculară, xeroftalmie	Hemoragie retiniană	Neuropatie optică, edem papilar, tulburări vasculare retiniene, retinopatie, ulcer cornean	Pierdere a vederii	Dezlipire seroasă de retină, nevrita optică

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij, otalgie	Pierdere a auzului			
Tulburări cardiace		Tahicardie, edeme periferice, palpitații		Infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie, angină pectorală, aritmie, fibrilație atrială, pericardită, tahicardie supraventriculară		
Tulburări vasculare		Eritem facial tranzitor	Hipertensiune arterială	Hemoragie cerebrală, vasculită		Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, tuse	Dispnee de efort, epistaxis, rinofaringită, congestie sinusală, congestie nazală, rinită, durere faringiană	Wheezing	Pneumonie interstițială, inclusiv cu evoluție letală, embolism pulmonar,		Hipertensiune arterială pulmonară ^s
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, greață*, durere abdominală *	Vărsături, dispepsie, disfagie, ulcerații bucale, gingivoragie, glosită, stomatită, flatulență, xerostomie	Hemoragie gastro-intestinală,	Ulcer peptic, pancreatită		Colită ischemică, pigmentare a limbii
Tulburări hepatobiliare			Disfuncție hepatică	Insuficiență hepatică, colangită, steatoză hepatică		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, dermatită, prurit, xerodermie	Psoriazis, urticarie, eczeme, erupție cutanată tranzitorie, transpirație abundentă, afecțiuni cutanate, reacție de fotosensibilitate, transpirații nocturne			Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem, eritem polimorf	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, artralgie	Dorsalgie, artrită, slăbiciune musculară, dureri osoase, cervicalgie, dureri musculo-scheletice, crampe musculare		Miozită		Rabdomioliză

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare				Insuficiență renală		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Impotență				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, frisoane*, durere*, astenie, oboseală, reacții la nivelul locului de administrare*, iritabilitate*	Durere toracică, sindrom asemănător infecției cu virusul gripal, stare generală de rău, letargie, bufeuri, sete				
Investigații diagnostice		Scădere în greutate				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Supradozaj		

*Acele reacții adverse sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la pacienții cu HBC care urmează tratament cu Pegasys în monoterapie.

§ Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

Valori ale parametrilor de laborator

Tratamentul cu Pegasys a determinat valori anormale ale testelor de laborator: creștere a ALT, creșterea bilirubinemiei, tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipocalcemie, hipofosfatemie), hiperglicemie, hipoglicemie și valori crescute ale trigliceridemiei (vezi pct. 4.4). Atât în cazul monoterapiei cu Pegasys, cât și al tratamentului asociat cu ribavirină, până la 2% dintre pacienți au prezentat valori crescute ale ALT, care au determinat modificarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu Pegasys a determinat scăderi ale parametrilor hematologici (leucopenie, neutropenie, limfopenie, trombocitopenie și ale hemoglobinemiei) care, în general, s-au ameliorat după modificarea dozei și au revenit la valorile dinaintea tratamentului în decurs de 4-8 săptămâni de la întreruperea terapiei (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

La pacienții tratați cu Pegasys 180 micrograme și ribavirină 1 000/1 200 miligrame timp de 48 de săptămâni s-a observat neutropenie moderată (număr absolut de neutrofile: 0,749 - $0,5 \times 10^9/l$) în 24% din cazuri (216/887) și severă (număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în 5% din cazuri (41/887).

Anticorpi anti-interferon

La 1-5% dintre pacienții tratați cu Pegasys au apărut anticorpi neutralizanți anti-interferon. Similar altor interferoni, în HBC s-a observat o incidență mai mare a anticorpilor neutralizanți. Totuși, în nicio afecțiune acest fapt nu a fost corelat cu absența răspunsului terapeutic.

Funcția tiroidiană

Tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu valori anormale semnificative clinic ale testelor de laborator care evaluează funcția tiroidiană, modificări care au impus intervenție terapeutică (vezi pct. 4.4). Frecvențele observate (4,9%) la pacienții tratați cu Pegasys/ribavirină (NV15801) sunt similare cu cele observate în cazul altor interferoni.

Valori ale parametrilor de laborator la pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Deși toxicitatea hematologică a neutropeniei, trombocitopeniei și anemiei, a apărut mai frecvent la pacienții infectați cu HIV-VHC, majoritatea au putut fi rezolvate prin modificarea dozei și prin utilizarea factorilor de creștere și, mai puțin frecvent, au necesitat întreruperea prematură a tratamentului. Scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm³ a fost observată la 13% și 11% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată. Scăderea numărului de trombocite sub 50 000 celule/mm³ a fost observată la 10% și 8% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată. Anemia (hemoglobinemia < 10 g/dl) a fost raportată la 7% și 14% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată.

Copii și adolescenți

Hepatită B cronică

Într-un studiu clinic (YV25718) cu 111 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 3 și 17 ani), tratați cu Pegasys timp de 48 de săptămâni, profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți cu HBC și la copiii și adolescenții cu HCC.

Valorile medii ale modificărilor, comparativ cu momentul inițial, ale scorurilor Z pentru înălțime și greutate în funcție de vârstă, în săptămâna 48 de tratament, în studiul YV25718, au fost de -0,07 și -0,21 (n=108 și, respectiv, n=106) pentru pacienții tratați cu Pegasys, comparativ cu -0,01 și -0,08 (n=47, fiecare) la pacienții netratați. În săptămâna 48 de tratament cu Pegasys, s-a observat o scădere procentuală a percentilelor de greutate și înălțime cu peste 15 procente peste curbele normative de creștere, la 6% dintre pacienți pentru înălțime și la 13% dintre pacienți pentru greutate, în timp ce scăderea înregistrată la grupul netratat a fost de 2% dintre pacienți pentru înălțime și 9% pentru greutate. Recuperarea creșterii post-tratament a fost observată la majoritatea pacienților în studiile de urmărire pe termen scurt (81% până la 2 ani) și pe termen lung (82% până la 5 ani).

Hepatită C cronică

Într-un studiu clinic cu 114 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 5 și 17 ani), tratați cu Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (vezi pct. 5.1), a fost necesară modificarea dozei la aproximativ o treime dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza apariției neutropeniei și anemiei. În general, profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți. În studiul pediatric, cele mai răspândite reacții adverse la pacienții tratați cu terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, o perioadă de până la 48 de săptămâni, au fost sindromul asemănător infecției cu virusul gripal (91%), cefaleea (64%), tulburarea gastro-intestinală (56%) și reacția la nivelul locului de administrare (45%). Lista completă a reacțiilor adverse raportate în acest grup de tratament (n=55) este prezentată în tabelul 10. Șapte pacienți care au primit tratament asociat cu Pegasys și ribavirină o perioadă de 48 de săptămâni, au întrerupt tratamentul din motive de siguranță (depresie, evaluare psihiatrică cu rezultate anormale, orbire tranzitorie, exudat retinian, hiperglicemie, diabet zaharat de tip I și anemie). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost ușoare sau moderate ca severitate. Reacții adverse severe au fost raportate la 2 pacienți din grupul de tratament cu terapie asociată cu Pegasys și ribavirină (hiperglicemie și colecistectomie).

La pacienții copii și adolescenți a fost observată inhibarea creșterii (vezi pct. 4.4). Pacienții copii și adolescenți tratați cu terapia asociată cu Pegasys și ribavirină au prezentat o întârziere în creșterea în greutate și înălțime după 48 de săptămâni de tratament, comparativ cu momentul inițial. Percentilele de “greutate în funcție de vârstă” și “înălțime în funcție de vârstă” ale pacienților din populația normativă au scăzut în timpul tratamentului. După o perioadă de monitorizare de 2 ani după tratament, majoritatea pacienților au revenit la percentilele curbelor normative de creștere pentru greutate și înălțime de la începutul tratamentului (percentila medie de greutate a fost de 64% la momentul inițial și de 60% la 2 ani după tratament; percentila medie de înălțime a fost de 54% la momentul inițial și de 56% la 2 ani după tratament). La finalul tratamentului, 43% dintre pacienți au prezentat o scădere a percentilei de greutate cu 15 percentile sau mai mult, iar 25% (13 din 53) au prezentat o scădere a percentilei de înălțime cu 15 percentile sau mai mult pe curbele normative de creștere. La 2 ani de la terminarea tratamentului, 16% (6 din 38) dintre pacienți au rămas 15 percentile sau mai mult sub curba lor de greutate inițială și 11% (4 din 38) au rămas 15 percentile sau mai mult sub curba lor de înălțime inițială.

Un procent de 55% (21 din 38) din subiecții care au finalizat studiul inițial au fost înrolați în programul de monitorizare pe termen lung care s-a extins până la 6 ani după tratament. Studiul a arătat că recuperarea ulterioară tratamentului cu privire la creștere, la 2 ani după tratament, a fost menținută până la 6 ani după tratament. Unii pacienți, a căror înălțime era cu mai mult de 15 percentile sub curba inițială de înălțime la 2 ani după tratament, fie au revenit la percentile de creștere comparabile cu cele de referință la 6 ani după tratament, fie în cazul lor a fost identificat un factor cauzal nelegat de tratament. Volumul de date disponibile nu este suficient pentru a stabili că inhibarea creșterii determinată de expunerea la Pegasys este întotdeauna reversibilă.

Tabelul 10: Reacții adverse raportate la pacienții copii și adolescenți infectați cu VHC și care au fost repartizați pentru tratamentul cu Pegasys plus ribavirină în studiul clinic NV17424

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Mononucleoză infecțioasă, faringită streptococică, gripă, gastroenterită virală, candidoză, gastroenterită, abces dentar, hordeolum, infecție a tractului urinar, rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Hiperglicemie, diabet zaharat de tip 1
Tulburări psihice	Insomnie	Depresie, anxietate, halucinații, comportament anormal, agresivitate, furie, deficit de atenție /hiperactivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, tulburări ale atenției, migrenă
Tulburări oculare		Orbire tranzitorie, exudate retiniene, afectarea acuității vizuale iritații ale ochilor, durere oculară, prurit ocular
Tulburări acustice și vestibulare		Otalgie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Tulburare gastro-intestinală	Dureri abdominale superioare, stomatită, greață, stomatită aftoasă, afecțiuni la nivelul mucoasei bucale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie	Umflare a feței, erupție medicamentoasă

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică	Dorsalgie durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, incontinență urinară, tulburări ale tractului urinar
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui		Secreții vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiune asemănătoare gripei, reacții la locul de administrare, iritabilitate, fatigabilitate	Febră, hematom la nivelul puncției vasului de sânge, durere
Investigații diagnostice		Evaluare psihiatrică cu rezultate anormale
Proceduri medicale și chirurgicale		Extracție dentară, colecistectomie
Circumstanțe sociale		Probleme educaționale

Valori ale parametrilor de laborator

Scăderi ale hemoglobinei, neutrofilelor și trombocitelor sau creșteri ale valorilor ALT pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). Majoritatea rezultatelor anormale ale testelor de laborator observate în timpul studiilor clinice revin la valorile inițiale la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj începând de la două injecții în zile consecutive (în loc de intervalul săptămânal) până la injecții zilnice timp de o săptămână (de exemplu, 1 260 micrograme pe săptămână). Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat evenimente neobișnuite, grave sau care să limiteze tratamentul. Doze săptămânale de până la 540 și 630 micrograme au fost administrate în studii clinice pentru carcinom renal, respectiv pentru leucemie mieloidă cronică. Reacțiile toxice care au limitat doza au fost: oboseală, valori crescute ale enzimelor hepatice, neutropenie și trombocitopenie, concordante cu terapia cu interferoni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, interferoni, cod ATC: L03AB11

Mecanism de acțiune

Conjugarea reactivului PEG (bi-monometoxipolietilenglicol) cu interferonul alfa-2a formează interferonul alfa-2a pegilat (Pegasys). *In vitro*, Pegasys are acțiune antivirală și antiproliferativă care sunt caracteristice interferonului alfa-2a.

Interferon alfa-2a este conjugat cu bi-[monometoxi polietilenglicol] cu un raport de substituție de un mol polimer/mol proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 60 000, din care restul de proteină constituie aproximativ 20 000.

Efecte farmacodinamice

Valorile ARN-VHC scad în manieră bifazică la pacienții cu hepatită C care au răspuns la tratamentul cu 180 micrograme Pegasys. Prima fază de scădere apare la 24 până la 36 ore de la administrarea primei doze de Pegasys și este urmată de a doua fază de scădere care continuă în următoarele 4 până la 16 săptămâni la pacienții care obțin un răspuns susținut. Ribavirina nu a avut efect semnificativ asupra cineticii virale inițiale în primele 4 până la 6 săptămâni la pacienții tratați cu asociere de ribavirină și interferon alfa-2a pegilat sau interferon alfa.

Eficacitate și siguranță clinică

Hepatită B cronică

Predictibilitatea răspunsului

O meta-analiză la nivelul pacienților din 9 studii clinice cu Pegasys (n=1 423), la pacienții cu VHC AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ, a demonstrat că nivelurile de ADN VHB și AgHBs în a 12-a săptămână de tratament sunt predictive pentru rezultatul final al tratamentului în a 24-a săptămână post-tratament, pentru anumite genotipuri. Caracteristicile de funcționare ale acestor biomarkeri sunt prezentate în tabelul 11. Nu poate fi identificat niciun biomarker la momentul închiderii analizei datelor care să optimizeze toate caracteristicile de funcționare (valoare predictivă negativă [VPN], sensibilitate, specificitate) și caracteristicile practice (simplicitate, convenabilitate). Considerentele pentru întreruperea timpurie a tratamentului trebuie evaluate în contextul unei situații clinice particulare.

În cazul pacienților cu AgHBe pozitiv în cadrul infecției cu VHB genotip B și C, valoarea AgHBs > 20 000 UI/ml sau ADN-VHB > 8 log₁₀ UI/ml în săptămâna a 12-a după începerea tratamentului este asociată cu o probabilitate mai ridicată de eșec de obținere a seroconversiei AgHBe și ADN-VHB < 2 000 UI/ml în a 24-a săptămână post-tratament (VPN > 90%). Pentru genotipurile HBV A și D, mărimea subgrupe a fost insuficientă pentru analiză.

În cazul pacienților cu AgHBe negativ în cadrul infecției cu VHB genotip D, valoarea AgHBs > 20 000 UI/ml sau ADN-VHB > 6,5 log₁₀ UI/ml în săptămâna a 12-a după începerea tratamentului, este asociată cu o probabilitate mai ridicată de eșec de obținere a valorilor ADN-VHB < 2 000 UI/ml și normalizarea valorilor ALT în a 24-a săptămână post-tratament. Pentru genotipul VHB genotip A, mărimea subgrupe a fost insuficientă pentru analiză. Nu poate fi identificat niciun biomarker cu performanță acceptabilă în cazul pacienților cu AgHBe negativ în cadrul infecției cu VHB genotip B sau C.

Pot fi luați în considerare și alți biomarkeri publicați pe parcursul tratamentului și care prognozează rezultatul final al tratamentului cu Pegasys.

Tabelul 11: Performanța biomarkerilor individuali în a 12-a săptămână de tratament la pacienții cu HBC cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ în funcție de genotip

Genotip	Momentul închiderii analizei datelor (UI/ml)	VPN	Sensibilitate	Specificitate
AgHBe^(a) pozitiv				
B	AgHBe > 20 000	0,93	0,96	0,23
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	AgHBe > 20 000	0,96	0,97	0,22
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
AgHBe^(a) negativ				
D	AgHBe > 20 000	0,91	0,94	0,16
	ADN VHB > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

VPN= valoare predictivă negativă; Sensibilitate = % dintre pacienții care au răspuns la tratament și nu au respectat regula de întrerupere; Specificitate = % dintre pacienții care nu au răspuns la tratament și au respectat regula de întrerupere

(a) Răspunsul la tratament în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv a fost definit ca seroconversia AgHBe (definită ca dispariția AgHBe și prezența anti-HBe) + ADN VHB <2 000 UI/ml la 6 luni post-tratament, iar răspunsul la tratament în cazul pacienților cu AgHBe negativ la a fost definit ca ADN VHB < 2 000 UI/ml + normalizarea valorilor ALT la 6 luni post-tratament

Toate studiile clinice au înrolat pacienți cu HBC cu replicare virală activă măsurată prin ADN VHB, valori crescute ale ALT și biopsie hepatică concordantă cu hepatita cronică. Studiul WV16240 a înrolat pacienți cu AgHBe pozitiv, în timp ce studiul WV16241 a înrolat pacienți cu AgHBe negativ și cu anticorpi anti-HBe pozitivi. În ambele studii, durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu 24 de săptămâni de monitorizare fără tratament. Ambele studii au comparat Pegasys plus placebo față de Pegasys plus lamivudină, față de lamivudină în monoterapie. Niciunul dintre pacienții infectați concomitent cu HIV-VHB nu au fost incluși în aceste studii clinice.

Pentru cele două studii, ratele de răspuns la sfârșitul perioadei de monitorizare sunt prezentate în tabelul 12. În studiul WV16240, criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost seroconversia AgHBe și ADN VHB sub 10^5 multiplicări/ml. În studiul WV16241, criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost normalizarea valorilor ALT și ADN-VHB sub 2×10^4 multiplicări/ml. ADN-VHB a fost măsurat prin testul COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limita de detecție 200 multiplicări/ml).

Un total de 283/1 351 (21%) dintre pacienți au avut fibroză avansată sau ciroză, 85/1351 (6%) dintre pacienți au avut ciroză. Nu a existat diferență în rata de răspuns între acești pacienți și cei fără fibroză avansată sau ciroză.

Tabelul 12: Răspunsurile serologic, virusologic și biochimic în HBC

	AgHBe pozitiv Studiul WV16240			AgHBe negativ/Anticorpi anti-HBe prezenți Studiul WV16241		
Parametrul răspuns	Pegasys 180 µg și Placebo (N=271)	Pegasys 180 µg și Lamivudină 100 mg (N=271)	Lamivudină 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg și Placebo (N=177)	Pegasys 180 µg și Lamivudină 100 mg (N=179)	Lamivudină 100 mg (N=181)
Seroconversie AgHBe	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Răspuns ADN VHB*	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
Normalizare valori ALT	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
Seroconversie AgHBs	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Pentru pacienți cu AgHBe pozitiv: ADN VHB < 10^5 multiplicări/ml

Pentru pacienți cu AgHBe negativ/anticorpi anti-Hbe prezenți: ADN VHB < 2×10^4 multiplicări/ml

[#] valoarea p (comparativ cu lamivudină) ≤ 0,01 (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel)

Răspunsul histologic a fost similar în cele trei grupuri de tratament din fiecare studiu; cu toate acestea, la pacienții care au avut un răspuns susținut 24 de săptămâni după sfârșitul tratamentului, probabilitatea de a prezenta și îmbunătățire histologică a fost semnificativ mai mare.

Toți pacienții care au finalizat studiile de fază III au fost eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung (WV16866). La pacienții din studiul WV16240 cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie și care au fost înrolați în studiul de monitorizare pe termen lung, rata seroconversiei susținute a AgHBe la 12 luni după sfârșitul tratamentului a fost de 48% (73/153). La pacienții din studiul WV16241 cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie, rata răspunsului ADN VHB și normalizarea valorilor ALT la 12 luni după sfârșitul tratamentului a fost de 42% (41/97), respectiv de 59% (58/99).

Hepatită C cronică

Predictibilitatea răspunsului

Vezi la pct. 4.2, în tabelul 2.

Relația doză-răspuns în cazul monoterapiei

Într-o comparație directă cu doza de 90 micrograme, doza de 180 micrograme s-a asociat cu un răspuns virusologic susținut mai bun la pacienții cu ciroză, dar într-un studiu la pacienți fără ciroză s-au obținut rezultate foarte asemănătoare la doze de 135 micrograme și 180 micrograme.

Studii clinice de confirmare în tratamentul pacienților adulți care nu au mai fost tratați

Toate studiile clinice au înrolat pacienți netratați anterior cu interferon, cu HCC confirmată de valori serice detectabile de ARN VHC, valori crescute ale ALT (cu excepția studiului NR16071) și o biopsie hepatică concordantă cu hepatita cronică. Studiul NV15495 a înrolat în mod specific pacienți cu diagnostic histologic de ciroză (aproximativ 80%) sau evoluând spre ciroză (aproximativ 20%). Doar pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC au fost incluși în studiul NR15961 (vezi tabelul 21). Acești pacienți au avut boală HIV stabilă, iar media numărului de celule T CD4 a fost aproximativ de 500 celule/μl.

În cazul pacienților monoinfectați cu VHC și al pacienților infectați concomitent cu HIV-VHC, pentru schemele de tratament, durata tratamentului și rezultatele studiului, vezi tabelele 13, 14, 15 respectiv tabelul 21. Răspunsul virusologic a fost definit ca ARN VHC nedetectabil măsurat prin testul COBAS AMPLICOR™ HCV, versiunea 2.0 (limita de detecție 100 multiplicări/ml echivalent cu 50 Unități Internaționale/ml) și răspunsul susținut ca o probă negativă la aproximativ 6 luni după sfârșitul tratamentului.

Tabelul 13: Răspunsul virusologic la pacienții cu HCC

	Pegasys în monoterapie				Pegasys în terapie asociată		
	fără ciroză și cu ciroză		cu ciroză		fără ciroză și cu ciroză		
	Studiul NV15496 + NV15497 + NV15801		Studiul NV15495		Studiul NV15942	Studiul NV15801	
	Pegasys 180 μg (N=701) 48 săptămâni	Interferon alfa-2a 6 milioane UI/ 3 milioane UI și 3 milioane UI (N=478) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg (N=87) 48 săptămâni	Interferon alfa-2a 3 milioane UI (N=88) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=436) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=453) 48 săptămâni	Interferon alfa-2b 3 milioane UI și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=444) 48 săptămâni
Răspunsul la sfârșitul tratamentului	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Răspunsul susținut general	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*Îl 95% pentru diferență: 11% până la 33%; valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

**Îl 95% pentru diferență: 3% până la 16%; valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Răspunsurile virusologice ale pacienților monoinfectați cu VHC, tratați cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului și în funcție de genotip, încărcătura virală anterioară tratamentului și răspunsul viral rapid în săptămâna 4 sunt prezentate pe scurt în tabelul 14 și respectiv tabelul 15. Rezultatele studiului NV15942 oferă rațiunea pentru recomandarea schemelor de tratament în funcție de genotipul viral, încărcătura virală inițială și răspunsul viral în săptămâna 4 (vezi tabelele 1, 14 și 15).

În general, diferența între schemele de tratament nu a fost influențată de prezența sau absența cirozei; de aceea, recomandările de tratament pentru genotipul 1, 2 sau 3 sunt independente de aceste caracteristici de bază.

Tabelul 14: Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului după administrarea Pegasys în terapie asociată cu ribavirină la pacienți cu HCC

	Studiul NV15942				Studiul NV15801	
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Interferon alfa-2b 3 milioane UI și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Genotip 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)	52% (147/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Încărcătură virală mică	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Încărcătură virală mare	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotip 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Încărcătură virală mică	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Încărcătură virală mare	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

* Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 48 săptămâni comparativ cu Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg, 48 săptămâni: raportul riscurilor (Î 95%)=1,52 (1,07-2,17); valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 48 săptămâni comparativ cu Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 24 săptămâni: raportul riscurilor (Î 95%) = 2,12 (1,30-3,46); valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Posibilitatea scurtării duratei tratamentului la 24 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 1 și 4 a fost analizat pe baza răspunsului viral rapid susținut observat la pacienții cu răspuns viral rapid în săptămâna 4, în studiile NV15942 și ML 17131 (vezi tabelul 15).

Tabelul 15: Răspuns viral susținut pe baza răspunsului viral rapid în săptămâna 4 pentru genotipul 1 și 4 după terapia asociată Pegasys cu ribavirină la pacienții infectați cu HCC

	Studiul NV15942		Studiul ML17131
	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni
Genotip 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Încărcătura virală mică	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Încărcătura virală mare	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotip 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Încărcătura virală mică	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Încărcătura virală mare	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotip 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotip 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Încărcătura virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătura virală mare = > 800 000 UI/ml

*RVR= răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) în săptămâna 4 și ARN VHC nedetectabil în săptămâna 24.

Datele disponibile, deși limitate, au arătat că scurtarea duratei tratamentului la 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere (vezi tabelul 16).

Tabelul 16: Cazuri de recădere a răspunsului viral la sfârșitul tratamentului pentru pacienții cu răspuns viral rapid

	Studiul NV15942		Studiul NV15801
	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Genotip 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Încărcătură virală scăzută	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Încărcătură virală mare	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotip 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La pacienții cu genotip 2 sau 3, posibilitatea scurtării tratamentului la 16 săptămâni a fost analizată pe baza unui răspuns viral susținut observat la pacienții cu răspuns viral rapid în săptămâna 4, în studiul NV17317 (vezi tabelul 17).

În studiul NV17317 efectuat la pacienții infectați cu genotipul viral 2 sau 3, toți pacienții au fost tratați cu Pegasys 180 µg administrat s.c. o dată pe săptămână și o doză de ribavirină de 800 mg și au fost repartizați prin randomizare pentru perioade de tratament de 16 sau 24 de săptămâni. În general, durata tratamentului de 16 săptămâni a determinat scăderea răspunsului viral susținut (65%), comparativ cu tratamentul pentru o perioadă de 24 de săptămâni (76%) ($p < 0,0001$).

Răspunsul viral susținut obținut cu o durată a tratamentului de 16 săptămâni și cu 24 de săptămâni a fost examinat într-o analiză retrospectivă a unui subgrup de pacienți care au prezentat ARN VHC negativ în săptămâna 4 și LVL inițial (vezi tabelul 17).

Tabelul 17: Răspuns viral susținut general și pe baza răspunsului viral rapid în săptămâna 4 pentru genotipul 2 sau 3 la pacienții infectați cu HCC după terapia asociată Pegasys și ribavirină

	Studiul NV17317			
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 16 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Diferență între tratamente [Î 95 %]	valoarea p
Genotip 2 sau 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; 0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotip 2 sau 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	$p = 0,0006$
Încărcătură virală mică	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	$p = 0,11$
Încărcătură virală mare	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6 %]	$p = 0,002$

Încărcătură virală mică = $\leq 800\,000$ UI/ml; Încărcătură virală mare = $> 800\,000$ UI/ml

RVR = răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) la săptămâna 4

În prezent nu este clar dacă o doză mai mare de ribavirină (de exemplu 1 000/1 200 mg pe zi în funcție de greutatea corporală) determină o rată mai mare a RVS decât cel rezultat după administrarea a 800 mg pe zi, când tratamentul este redus la 16 săptămâni.

Datele arată că scurtarea duratei tratamentului la 16 săptămâni este asociată cu un risc crescut de recădere (vezi tabelul 18).

Tabelul 18: Recidiva răspunsului viral după sfârșitul tratamentului la pacienții cu genotip 2 sau 3, cu răspuns viral rapid

Studiul NV17317				
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 16 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Diferență între tratamente [Î 95 %]	valoarea p
Genotip 2 sau 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Încărcătură virală mică	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3 %]	p=0,04
Încărcătură virală mare	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

RVR = răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) la săptămâna 4

Eficacitatea superioară a Pegasys în comparație cu interferonul alfa-2a s-a demonstrat și în termeni de răspuns histologic, inclusiv la pacienții cu ciroză și/sau infecții concomitente cu HIV-VHC.

Tratamentul hepatitei C cronice la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul anterior

În studiul MV17150, pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferonul alfa-2b pegilat plus ribavirină au fost randomizați în patru tratamente diferite:

- Pegasys 360 µg/săptămână, timp de 12 săptămâni, urmat de 180 µg/săptămână pentru următoarele 60 de săptămâni
- Pegasys 360 µg/săptămână timp de 12 săptămâni, urmat de 180 µg/săptămână pentru următoarele 36 de săptămâni
- Pegasys 180 µg/săptămână timp de 72 săptămâni
- Pegasys 180 µg/săptămână timp de 48 săptămâni

Tuturor pacienților li s-a administrat ribavirină (1 000 sau 1 200 mg pe zi) în asociere cu Pegasys.

Toate brațele de tratament au avut o perioadă de monitorizare fără tratament de 24 săptămâni.

Regresia multiplă și analiza eșantionului de grup au evaluat influența duratei tratamentului și administrarea dozei de inducție identificând clar durata tratamentului de 72 săptămâni ca obiectiv primar pentru atingerea răspunsului virusologic susținut. Diferențele în răspunsul virusologic susținut (RVS), bazate pe durata tratamentului, factorii demografici și cele mai bune răspunsuri la tratamentele anterioare sunt prezentate în tabelul 19.

Tabelul 19: Răspunsul virusologic (RV) și răspunsul virusologic susținut (RVS) la pacienții cu răspuns virusologic la săptămâna 12 după tratamentul cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, la pacienții care nu au răspuns la tratamentele anterioare cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

Studiul MV17150			
	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 72 sau 48 săptămâni (N = 942) Pacienți cu RV la săptămâna 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 72 săptămâni (N = 473) RVS la pacienți cu RV la săptămâna 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni (N = 469) RVS la pacienți cu RV la săptămâna 12^b (N = 57)
General			
Încărcătură virală mică	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Încărcătură virală mare	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotip 1/4			
Încărcătură virală mică	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Încărcătură virală mare	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotip 2/3			
Încărcătură virală mică	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Încărcătură virală mare	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Status de ciroză			
Cu ciroză	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Fără ciroză	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Cele mai bune răspunsuri la tratamentele anterioare			
≥2log ₁₀ scădere în ARN VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ scădere în ARN VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Lipsa celui mai bun răspuns la tratamentul anterior	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml, Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml.

^a Pacienții care au obținut supresia virală (ARN VHC nedetectabil, <50 UI/ml) la săptămâna 12 au fost luați în considerare ca având un răspuns virusologic la săptămâna 12. Au fost excluși din analiză pacienții la care au lipsit rezultatele ARN VHC la săptămâna 12.

^b Pacienții care au obținut supresia virală la săptămâna 12, dar la care au lipsit rezultatele ARN VHC la finalul urmăririi studiului, au fost luați în considerare ca fiind pacienți care nu au răspuns la tratament.

În studiul HALT-C, pacienții cu HCC și fibroză avansată sau ciroză care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa sau interferon alfa pegilat în monoterapie sau în terapie asociată cu ribavirină, au fost tratați cu Pegasys 180 µg/săptămână și ribavirină 1 000/1 200 mg zilnic. Pacienții care au atins niveluri de ARN VHC nedetectabile după 20 de săptămâni de tratament, au rămas pe tratamentul asociat de Pegasys plus ribavirină pentru un total de 48 de săptămâni și au fost apoi urmăriți pentru 24 de săptămâni după încheierea tratamentului. Probabilitatea pentru răspunsul virusologic susținut a variat în funcție de schema terapeutică anterioară; vezi tabelul 20.

Tabelul 20: Răspunsul virusologic susținut în studiul HALT-C în schema terapeutică anterioară la pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior

Tratamentul anterior	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Interferon	27% (70/255)
Interferon pegilat	34% (13/38)
Interferon plus ribavirină	13% (90/692)
Interferon pegilat plus ribavirină	11% (7/61)

Pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Răspunsurile virale ale pacienților infectați concomitent cu HIV-VHC, tratați cu Pegasys în monoterapie și cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului sunt prezentate pe scurt, mai jos, în tabelul 21.

Tabelul 21: Răspunsul viral susținut în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului după administrarea Pegasys în terapie asociată cu ribavirină la pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Studiul NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și placebo 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 48 săptămâni
Toți pacienții	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotip 1	7% (12/171)	14% (24/175)*	29% (51/176)
Încărcătură virală mică	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Încărcătură virală mare	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotip 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Încărcătură virală mică	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Încărcătură virală mare	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

* Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg comparativ cu interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg: raportul riscurilor (Î 95%) = 5,40 (3,42-8,54), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg comparativ cu Pegasys 180 µg: raportul riscurilor (Î 95%) = 2,89 (1,93-4,32), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg comparativ cu Pegasys 180 µg: raportul riscurilor (Î 95%) = 0,53 (0,33-0,85), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

Un studiu ulterior (NV18209) efectuat la pacienții infectați concomitent cu VHC genotip 1 și HIV a comparat tratamentul cu Pegasys 180 micrograme/săptămână cu ribavirină 800 mg sau 1 000 mg (la pacienți cu greutatea <75 kg)/1 200 mg (la pacienți cu greutatea ≥75 kg) administrat zilnic timp de 48 de săptămâni. Studiul nu a fost conceput cu putere statistică referitor la eficacitate. Profilele de siguranță în ambele grupuri tratate cu ribavirina au fost similare și în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirina și nu au indicat nicio diferență semnificativă, cu excepția unei ușoare accentuări a anemiei în brațul de tratament la care s-a administrat doza mai mare de ribavirină.

Pacienți cu VHC cu valori normale ale ALT

În studiul NR16071, pacienții cu VHC cu valori normale ale ALT au fost randomizați să li se administreze Pegasys 180 micrograme pe săptămână și ribavirină 800 miligrame pe zi, timp de 24 sau 48 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare fără tratament de 24 săptămâni sau fără niciun tratament timp de 72 de săptămâni. Răspunsurile virale susținute (RVS) raportate în brațele de tratament ale acestui studiu au fost similare cu cele corespunzătoare brațelor de tratament din studiul NV15942.

Hepatită B cronică

Studiul YV25718 a fost efectuat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani (51% < 12 ani), care nu au fost tratați anterior, cu HBC cu HBeAg pozitiv și ALT > LSVN, dar < 10 x LSVN în două probe de sânge recoltate la distanță ≥ 14 zile în timpul celor 6 luni dinaintea administrării primei dozei de medicament din studiu. Pacienții cu ciroză nu au fost înrolați în acest studiu. Un total de 151 de pacienți fără fibroză avansată au fost randomizați 2:1 în grup de tratament cu Pegasys (grup A, n = 101) sau control netratat (grup B, n = 50). Pacienții cu fibroză avansată au fost introduși în grupul de tratament cu Pegasys (grup C, n = 10). Pacienții din grupurile A și C (n=111) a fost tratați cu Pegasys o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni, în funcție de categoriile de BSA, în timp ce pacienții din grupul B au fost monitorizați timp de 48 de săptămâni (perioadă principală de observație). Pacienții din grupul B aveau opțiunea de a trece la tratamentul cu Pegasys după săptămâna 48 a perioadei principale de observație. Toți pacienții au fost monitorizați timp de 24 de săptămâni post-tratament (grupurile A și C) sau după perioada principală de observație (grupul B). După vizita de monitorizare din săptămâna 24, pacienții din grupul A, B și C au intrat într-o perioadă îndelungată de monitorizare (timp de 5 ani după încheierea tratamentului). Ratele de răspuns în grupurile A și B, la finalul perioadei de 24 de săptămâni de monitorizare, sunt prezentate în tabelul 22. Eficacitatea răspunsului la tratamentul cu Pegasys în grupul C s-a aliniat cu răspunsurile notate în grupul A. Pentru pacienții copii și adolescenți, eficacitatea a fost stabilită doar în cazul genotipurilor A-D din genotipul VHB.

Tabelul 22: Răspunsuri serologice, virologice și biochimice la pacienții copii și adolescenți cu HBC

	Grup A (Tratament cu Pegasys) (N=101)	Grup B** Netratat (N=50)	Raportul cotelor (ÎI 95%)	Valoarea p
Seroconversie HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
ADN-VHB < 20 000 UI/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
ADN-VHB < 2 000 UI/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizare ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Seroconversie HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Pierdere de HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Similar în punctul final cu ADN VHB < 10⁵ copii/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ADN VHB (UI/ml) = ADN VHB (copii/ml) / 5,26)

** Pacienții care au trecut la tratamentul cu Pegasys după perioada principală de observație și înainte de monitorizarea din săptămâna 24 au fost considerați non-respondenți.

¹ Testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat pe bază de genotip (A vs. non-A) și ALT inițial (< 5 x LSVN și $\geq 5 \times$ LSVN)

² Testul exact Fisher

Rata de răspuns a seroconversiei AgHBe a fost mai mică atât la pacienții cu VHB genotip D, cât și la pacienții fără sau cu o creștere minimă a valorilor ALT la momentul inițial (vezi tabelul 23).

Tabelul 23: Ratele de seroconversie a AgHBe (%) în funcție de genotipul VHB și de valorile ALT la momentul inițial

	Grup A (tratament cu Pegasys) (N=101)	Grup B** Netratați (N=50)	Raportul cotelor (Î 95%)
VHB genotip 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)
Altele	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xLSVN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xLSVN - <1,5xLSVN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xLSVN - <2xLSVN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xLSVN - <5xLSVN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xLSVN - <10xLSVN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xLSVN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* În subgrupul de pacienți cu genotip D au fost mai mulți pacienți cu valori ale ALT la momentul inițial < 1,5x LSVN (13/31), comparativ cu grupurile de pacienți cu alte tipuri de genotip (16/70)

** Pacienții care au trecut la tratamentul cu Pegasys după perioada principală de observație și înainte de monitorizarea din săptămâna 24 au fost considerați non-respondenți.

Analizele exploratorii bazate pe date limitate arată că datele provenite de la pacienții copii și adolescenți cu o scădere mai mare a ADN-VHB în cea de a 12-a săptămână a tratamentului au avut mai multe șanse de a obține seroconversia AgHBe în cea de a 24-a săptămână din perioada de monitorizare (tabelul 24).

Tabelul 24: Ratele de seroconversie a AgHBe (%) în funcție de scăderea ADN-HBV de la momentul inițial până în cea de a 12-a săptămână a tratamentului cu Pegasys la pacienții copii și adolescenți

	Ratele de seroconversie a AgHBe	ADN-HBV (UI/ml) scădere de la momentul inițial până în săptămâna 12		
		scădere < 1 log ₁₀	scădere 1 - < 2 log ₁₀	scădere ≥ 2 log ₁₀
Toate genotipurile (N=101)				
Pacienți care au răspuns la tratament	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotip-A (N=9)				
Pacienți care au răspuns la tratament	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotip-B (N=21)				
Pacienți care au răspuns la tratament	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotip-C (N=34)				
Pacienți care au răspuns la tratament	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotip-D (N=31)				
Pacienți care au răspuns la tratament	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hepatită C cronică

În studiul CHIPS (Studiul Pediatric Internațional privind Hepatita C cronică), sponsorizat de investigator, 65 de copii și adolescenți (6-18 ani) cu infecție cronică cu VHC au fost tratați cu Pegasys 100 μg/m² administrat subcutanat, o dată pe săptămână, și ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 24 săptămâni (la pacienții cu genotip 2 și 3) sau timp de 48 săptămâni (la pacienții cu toate celelalte

tipuri de genotip). La adulții cu infecție cronică cu VHC, datele de siguranță preliminară și limitate nu au demonstrat o deviere evidentă de la profilul cunoscut de siguranță al asocierii, dar, important, nu a fost raportat impactul potențial asupra creșterii. Rezultatele de eficacitate au fost similare cu cele raportate la adulți.

În studiul NV17424 (PEDS-C), pacienții copii și adolescenți netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani (55% <12 ani), cu HCC compensată și ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² o dată pe săptămână, o perioadă de 48 de săptămâni, în asociere sau nu cu ribavirină 15 mg/kg și zi. Toți pacienții au fost urmăriti o perioadă de 24 de săptămâni după tratament. Un total de 55 de pacienți au primit inițial tratament asociat de Pegasys plus ribavirină, din care 51% au fost femei, 82% au fost caucazieni și 82% au fost infectați cu genotip VHC 1. Rezultatele studiului de eficacitate pentru acești pacienți sunt prezentate în tabelul 25.

Tabelul 25: Răspunsul viral susținut în studiul NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + ribavirină 15 mg/kg (N=55)*
Toate genotipurile VHC**	29 (53%)
Genotip VHC 1	21/45 (47%)
Genotip VHC 2 și 3	8/10 (80%)

*Rezultatele indică ARN-VHC nedetectabil definit ca ARN VHC mai puțin de 50 UI/ml la 24 săptămâni post-tratament utilizând testul v2 AMPLICOR VHC.

**Durata tratamentului programat a fost de 48 săptămâni indiferent de genotip.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După o injecție subcutanată unică a 180 micrograme Pegasys la subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice de peginterferon alfa-2a sunt măsurabile în decurs de 3 până la 6 ore. În decurs de 24 ore se atinge aproximativ 80% din concentrația plasmatică maximă. Absorbția Pegasys este susținută, cu concentrațiile plasmatice maxime atinse după 72 până la 96 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a Pegasys este de 84% și este similară cu cea observată cu interferon alfa-2a.

Distribuție

Peginterferonul alfa-2a se găsește, în special, în plasmă și în lichidul extracelular, după cum indică volumul aparent de distribuție la starea de echilibru (V_d) de 6 până la 14 litri, determinat după administrare intravenoasă la om. Conform studiilor de echilibru a maselor, de distribuție tisulară și de autoradioluminografie a întregului corp efectuate la șobolani, peginterferonul alfa-2a este distribuit în ficat, rinichi și în măduvă osoasă, pe lângă faptul că se acumulează în concentrații mari în sânge.

Metabolizare

Metabolizarea Pegasys nu este complet caracterizată; cu toate acestea, studiile la șobolani arată că rinichiul este principalul organ de excreție a substanței marcate radioactiv.

Eliminare

La om, clearance-ul sistemic al peginterferonului alfa-2a este de aproximativ 100 de ori mai mic decât cel al interferonului alfa-2a nativ. După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică terminal al peginterferonului alfa-2a este de aproximativ 60 până la 80 ore, la subiecții sănătoși, comparativ cu 3-4 ore pentru interferonul standard. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal după administrare subcutanată la pacienți este mai lung, cu o valoare medie de 160 ore (84 până la 353 ore). Timpul de înjumătățire plasmatică terminal poate să reflecte nu numai faza de eliminare a compusului, ci poate să reflecte și absorbția susținută de Pegasys.

Liniaritate/non-liniaritate

S-au observat creșteri proporționale cu doza ale expunerii la Pegasys la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită B sau C cronică după administrarea o dată pe săptămână.

La pacienții cu HBC sau HCC, concentrațiile plasmatice ale peginterferonului alfa-2a cresc de 2 până la 3 ori după 6 până la 8 săptămâni de tratament cu doze săptămânale, față de valorile măsurate după administrarea unei singure doze. Nu mai există acumulare plasmatică suplimentară după 8 săptămâni de administrare o dată pe săptămână. Raportul între concentrația plasmatică maximă și cea minimă după 48 de săptămâni de tratament este de aproximativ 1,5 până la 2. Concentrațiile plasmatice ale peginterferonului alfa-2a sunt susținute de-a lungul unei săptămâni întregi (168 ore).

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu clinic a evaluat 50 de pacienți cu HCC cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei de la 30 la 50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) tratați prin hemodializă cronică (HC). La pacienții cu insuficiență renală moderată cărora li se administrează Pegasys 180 µg o dată pe săptămână, expunerea plasmatică la peginterferon alfa-2a este similară comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală. La pacienții cu insuficiență renală severă cărora li se administrează Pegasys 180 µg o dată pe săptămână, expunerea plasmatică la peginterferon alfa-2a este mai mare cu 60% comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală, ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală severă este recomandată o doză redusă de Pegasys 135 µg, o dată pe săptămână. La 13 pacienți cu BRST, tratați prin hemodializă cronică (HC), administrarea de Pegasys 135 µg o dată pe săptămână a determinat o expunere plasmatică la peginterferon alfa-2a mai mică cu 34% comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală. Cu toate acestea, mai multe studii independente au demonstrat că doza de 135 µg este sigură, eficientă și bine tolerată la pacienții cu BRST (vezi pct. 4.2).

Sex

Farmacocinetica Pegasys după injectarea subcutanată a unei singure doze a fost comparabilă între subiecții sănătoși de sex masculin și feminin.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica Pegasys a fost caracterizată la pacienții copii și adolescenți cu HBC (YV25718), precum și la pacienții cu HCC (NR16141), utilizând farmacocinetica populațională. În ambele studii, clearance-ul aparent al Pegasys și volumul de distribuție aparent au avut valori liniare cu mărimea corpului (și anume, BSA (NR16141) sau greutatea corporală (YV25718)).

În studiul YV25718, 31 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, cu HBC, au participat la substudiul de farmacocinetică și li s-a administrat Pegasys conform schemei de tratament corespunzătoare categoriei de BSA. Pe baza modelului farmacocinetic populațional, media expunerii (ASC) pe durata intervalului de dozaj pentru fiecare categorie de BSA a fost comparabilă cu cea observată la adulții cărora li s-a administrat o doză de 180 µg.

În studiul NR16141, 14 copii cu vârsta între 2 și 8 ani cu HCC au primit Pegasys în monoterapie la o doză de: 180 µg x BSA a copilului/1,73 m². Modelul farmacocinetic dezvoltat pe baza acestui studiu arată o influență liniară a BSA asupra clearance-ului aparent al medicamentului în intervalul de vârstă studiat. Astfel, cu cât BSA a copilului este mai mică, cu atât este mai scăzut clearance-ul medicamentului, iar expunerea rezultată mai mare. Expunerea medie (ASC) în timpul intervalului de dozare se preconizează a fi cu 25% până la 70% mai mare decât cea observată la adulții care au primit o doză fixă de 180 µg.

Vârstnici

La subiecții cu vârsta peste 62 de ani, absorbția Pegasys după o singură injecție subcutanată de 180 micrograme a fost întârziată, dar încă susținută, comparativ cu subiecții sănătoși ($t_{\max}$ de 115 ore față de 82 de ore, la subiecții cu vârsta peste 62 de ani comparativ cu subiecții mai tineri). Valoarea ASC a fost ușor crescută (1 663 față de 1 295 ng/ml și oră), dar concentrațiile plasmatice maxime (9,1 față de 10,3 ng/ml) au fost similare la subiecții peste 62 de ani. Pe baza expunerii la medicament, a răspunsului farmacodinamic și tolerabilității, nu este necesară o doză mai mică de Pegasys la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica Pegasys a fost similară între subiecții sănătoși și pacienții cu hepatită B sau C. S-au observat expuneri și profiluri farmacocinetice comparabile la pacienții cu ciroză (grad A Child-Pugh) și la cei fără ciroză.

Locul administrării

Administrarea subcutanată a Pegasys trebuie limitată la nivelul abdomenului și coapsei, deoarece gradul absorbției, pe baza ASC, a fost cu 20 până la 30% mai mare după injectarea în abdomen și coapsă. Expunerea la Pegasys a fost scăzută în studiile după administrarea Pegasys la nivelul brațului, comparativ cu administrarea în abdomen și coapsă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de toxicitate efectuate cu Pegasys au fost limitate din cauza specificității de specie a interferonilor. Studiile de toxicitate acută și cronică s-au efectuat la maimuța cynomolgus, iar constatările de la animalele care au primit peginterferon au fost similare ca natură cu cele produse de interferonul alfa-2a.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea Pegasys asupra funcției de reproducere. Ca și în cazul altor interferoni alfa, s-a observat prelungirea duratei ciclului menstrual după administrarea peginterferonului alfa-2a la maimuțele femele. Tratamentul cu interferon alfa-2a a dus la creșterea semnificativă statistic a numărului de avorturi la maimuțele rhesus. Cu toate că nu s-au observat efecte teratogene la urmașii născuți la termen, reacțiile adverse la om nu pot fi excluse.

Pegasys plus ribavirină

Când s-a utilizat în asociere cu ribavirină, Pegasys nu a produs la maimuță niciun efect care nu a fost observat anterior în cazul în care fiecare substanță a fost administrată singură. Principala modificare legată de tratament a fost o anemie reversibilă ușoară până la moderată, severitate care a fost mai mare decât cea produsă de fiecare dintre cele două substanțe administrate separat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Alcool benzilic
Acetat de sodiu
Acid acetic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție injectabilă în flacon (sticlă de tip I) cu dop (butil cauciuc). Disponibil în cutii cu 1 sau 4 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția injectabilă este destinată unei singure utilizări. Înaintea administrării, produsul trebuie inspectat vizual pentru a evidenția eventualele particule sau modificări de culoare a soluției.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/003

EU/1/02/221/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 iunie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a* 90 micrograme.

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a* 135 micrograme.

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a* 180 micrograme.

Concentrația indică cantitatea părții de interferon alfa-2a din molecula de peginterferon alfa-2a, fără a lua în considerare pegilarea.

*Substanța activă, peginterferon alfa-2a, este un conjugat covalent al proteinei interferon alfa-2a produsă prin tehnologie ADN recombinant din *Escherichia coli*, cu bi-[monometoxi polietilenglicol].

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu a altei proteine pegilate sau non-pegilate, din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține alcool benzilic 5 mg.
Fiecare seringă preumplută de 0,5 ml conține polisorbat 80 0,025 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Policitemie vera

Pegasys este indicat în monoterapie la adulți pentru tratamentul policitemiei vera.

Trombocitemie esențială

Pegasys este indicat în monoterapie la adulți pentru tratamentul trombocitemiei esențiale.

Hepatită B cronică

Pacienți adulți

Pegasys este indicat pentru tratamentul hepatitei B cronice (HBC) cu antigen e (AgHBe) pozitiv sau AgHBe negativ, la pacienții adulți cu boală hepatică compensată și cu dovada replicării virale, valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT) și cu inflamație hepatică documentată histologic și/sau fibroză (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste

Pegasys este indicat pentru tratamentul HBC cu AgHBe pozitiv, la pacienții necirofici, copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau peste, cu dovezi de replicare virală și valori serice persistent crescute ale ALT. În ceea ce privește decizia de a iniția tratamentul la copii și adolescenți vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

Hepatită C cronică

Pacienți adulți

Pegasys este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienții cu boală hepatică compensată (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitei C (VHC), vezi pct. 4.2 și 5.1.

Adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani sau peste:

Pegasys este indicat în asociere cu ribavirină pentru tratamentul HCC la adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste, care nu au mai fost tratați anterior și care prezintă ARN-VHC în ser.

Când este luată decizia de a iniția tratamentul în copilărie, este important să fie luată în considerare inhibarea creșterii indusă de terapia asociată. Reversibilitatea inhibării creșterii este nesigură. Decizia de a iniția tratamentul trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar de către un medic specializat în tratarea pacienților cu policitemie vera, trombocitemie esențială sau hepatită B sau C.

Consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Monoterapia este indicată pentru tratamentul hepatitei C doar în cazul în care alte medicamente sunt contraindicate.

Doze

Policitemie vera și trombocitemie esențială – pacienți adulți

Doza trebuie titrată individual cu o doză inițială recomandată de 45 micrograme o dată pe săptămână, administrată subcutanat. Doza trebuie crescută treptat cu 45 micrograme pe lună până la stabilizarea parametrilor hematologici. Doza poate fi adaptată și/sau intervalul dintre administrări poate fi prelungit, după cum este necesar pentru pacientul respectiv.

Pentru policitemia vera o stabilizare a parametrilor hematologici se definește printr-o valoare a hematocritului (HCT) < 45% fără flebotomie, o valoare a trombocitelor $\leq 400 \times 10^9/l$ și a leucocitelor < $10 \times 10^9/l$.

Pentru trombocitemia esențială, stabilizarea parametrilor hematologici se definește printr-o valoare a trombocitelor $\leq 400 \times 10^9/l$ și a leucocitelor $< 10 \times 10^9/l$.

Doza unică maximă recomandată este de 180 micrograme administrată o dată pe săptămână prin injecție subcutanată.

Dacă în timpul tratamentului apar reacții adverse, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie oprit temporar până la diminuarea reacțiilor adverse; ulterior, tratamentul trebuie reinițiat cu o doză mai mică decât cea care a cauzat reacțiile adverse (vezi pct. 4.4).

Dacă se observă o creștere a parametrilor hematologici (HCT, trombocite, leucocite), doza și/sau intervalul dintre doze trebuie adaptate individual.

Hepatită B cronică - pacienți adulți

Doza recomandată de Pegasys și durata tratamentului, atât pentru HBC cu AgHBe pozitiv, cât și pentru cea cu AgHBe negativ este de 180 micrograme o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni. Pentru informații referitoare la valorile predictive ale răspunsului legat de tratament, vezi pct. 5.1.

Hepatită C cronică – pacienți adulți

Pacienți adulți care nu au mai fost tratați anterior

Doza recomandată de Pegasys este de 180 micrograme o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină administrată oral sau în monoterapie.

Doza de ribavirină care trebuie utilizată în asociere cu Pegasys este dată în tabelul 1.

Doza de ribavirină trebuie administrată în timpul mesei.

Durata tratamentului – tratament dublu cu Pegasys și ribavirină

Durata tratamentului asociat cu ribavirină pentru HCC depinde de genotipul viral. Pacienții infectați cu VHC genotip 1 care au ARN-VHC detectabil în săptămâna 4, indiferent de încărcătura virală anterioară tratamentului, trebuie să fie tratați timp de 48 săptămâni.

Durata tratamentului de 24 săptămâni poate fi luată în considerare la pacienții infectați cu

- genotip 1 cu încărcătura virală inițială mică (LVL) ($\leq 800\,000$ UI/ml) sau
- genotip 4

care ajung la valori ARN-VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori negative ARN-VHC în săptămâna 24. Indiferent de caz, o durată totală a tratamentului de 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere comparativ cu o durată a tratamentului de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, toleranța la terapia asociată și factorii de prognostic suplimentari, cum ar fi gradul de fibroză, trebuie luați în considerare când se stabilește durata tratamentului. La pacienții cu genotip 1, care prezintă inițial încărcătura virală mare (HVL) ($> 800\,000$ UI/ml) și care ajung la valori ARN-VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori negative ARN-VHC în săptămâna 24, scurtarea duratei tratamentului se va face cu cât mai multă precauție, deoarece datele disponibile limitate sugerează că poate influența semnificativ negativ răspunsul viral susținut.

Pacienții infectați cu VHC genotipul 2 sau 3, care au ARN-VHC detectabil în săptămâna 4, indiferent de încărcătura virală anterioară tratamentului, trebuie să fie tratați timp de 24 săptămâni. O durată de tratament de numai 16 săptămâni poate fi luată în considerare la pacienții selectați, infectați cu genotipul 2 sau 3, care prezintă inițial LVL ($\leq 800\,000$ UI/ml) și care ajung la valori VHC negative în săptămâna 4 de tratament și rămân cu valori VHC negative în săptămâna 16. O durată generală de tratament de 16 săptămâni poate fi asociată cu o șansă mai mică de răspuns la tratament și poate fi asociată cu un risc mai mare de recădere, comparativ cu o durată de tratament de 24 săptămâni (vezi pct. 5.1). La acești pacienți trebuie luate în considerare tolerabilitatea la terapia asociată și prezența factorilor de prognostic sau clinici suplimentari, cum este gradul de fibroză, când se ia decizia devierii

de la durata standard de tratament de 24 săptămâni. Scurtarea duratei tratamentului la pacienții infectați cu genotipul 2 sau 3, care prezintă inițial HVL (> 800 000 UI/ml) și care ajung la valori VHC negative în săptămâna 4 de tratament, trebuie făcută cu multă precauție, deoarece poate influența negativ semnificativ răspunsul viral susținut (RVS) (vezi tabelul 1).

Pentru pacienții infectați cu VHC genotip 5 sau 6, datele disponibile sunt limitate; ca urmare, este recomandat tratamentul asociat cu 1 000/1 200 mg ribavirină pentru o durată de 48 de săptămâni.

Tabelul 1: Recomandări cu privire la doze pentru terapia asociată a pacienților adulți, cu hepatită C cronică

Genotip	Doza de Pegasys	Doza de ribavirină	Durata tratamentului
Genotip 1 LVL cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 săptămâni sau 48 săptămâni
Genotip 1 HVL cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 săptămâni
Genotip 4 cu RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 săptămâni sau 48 săptămâni
Genotip 1 sau 4 fără RVR*	180 micrograme	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 săptămâni
Genotip 2 sau 3 fără RVR**	180 micrograme	800 mg	24 săptămâni
Genotip 2 sau 3 LVL cu RVR**	180 micrograme	800 mg ^(a)	16 săptămâni ^(a) sau 24 săptămâni
Genotip 2 sau 3 HVL cu RVR**	180 micrograme	800 mg	24 săptămâni

*RVR = răspuns viral rapid (ARN-VHC nedetectabil) în săptămâna 4 și ARN-VHC nedetectabil în săptămâna 24;

**RVR = răspuns viral rapid (ARN-VHC negativ) în săptămâna 4

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

^(a) În prezent nu este clar dacă o doză mai mare de ribavirină (de exemplu, 1 000/1 200 mg pe zi în funcție de greutatea corporală) determină o rată mai mare a RVS decât cel rezultat după administrarea a 800 mg pe zi, când tratamentul este redus la 16 săptămâni.

Nu se cunoaște impactul clinic final al duratei inițiale a tratamentului, scurtată la 16 săptămâni în loc de 24 săptămâni, luând în considerare necesitatea reinițierii tratamentului la pacienții cu recăderi și la cei care nu au răspuns la tratament.

Durata recomandată de monoterapie cu Pegasys este de 48 de săptămâni.

Pacienți adulți tratați anterior

Doza recomandată de Pegasys în asociere cu ribavirina este de 180 micrograme, o dată pe săptămână, administrată subcutanat. La pacienții cu greutate <75 kg și ≥75 kg, trebuie administrate zilnic doze de 1 000 mg și, respectiv 1 200 mg de ribavirină, indiferent de genotipul viral.

Pacienții care prezintă virus detectabil la săptămâna 12 trebuie să oprească tratamentul. Durata totală recomandată a tratamentului este de 48 de săptămâni. Dacă sunt luați în considerare pentru tratament pacienți infectați cu genotipul 1 de virus hepatitic, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu peginterferon și ribavirină, durata totală recomandată a tratamentului este de 72 de săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienți adulți infectați concomitent cu HIV-VHC

Doza recomandată de Pegasys, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, este de 180 micrograme o dată pe săptămână, administrată subcutanat, timp de 48 de săptămâni. La pacienții infectați cu VHC genotip 1 cu greutatea <75 kg și ≥75 kg, trebuie administrate zilnic doze de ribavirină de 1 000 mg și, respectiv 1 200 mg. Pacienților infectați cu alte genotipuri VHC decât genotipul 1 trebuie să li se administreze zilnic 800 mg ribavirină. O durată a tratamentului mai mică de 48 de săptămâni nu a fost studiată adecvat.

Durata tratamentului în cazul în care Pegasys este utilizat în asociere cu alte medicamente

Consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Predictibilitatea răspunsului virusologic și a lipsei de răspuns la tratamentul dublu cu Pegasys și ribavirină - pacienți care nu au mai fost tratați anterior

Răspunsul virusologic precoce în săptămâna 12, definit ca o descreștere a încărcăturii virale de 2 log sau valori nedetectabile de ARN-VHC, s-a dovedit predictiv pentru răspunsul susținut (vezi tabelele 2 și 14).

Tabelul 2: Valoarea predictivă a răspunsului virusologic în săptămâna 12 la administrarea schemei de dozare recomandate, în cazul administrării Pegasys în terapie asociată la pacienții adulți cu hepatită C cronică

Genotipul viral	Negativ			Pozitiv		
	Absența răspunsului la săptămâna 12	Absența răspunsului susținut	Valoarea predictivă	Răspunsul la săptămâna 12	Răspunsul susținut	Valoarea predictivă
Genotip 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotip 2 și 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Valoarea predictivă negativă pentru răspunsul susținut la pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie a fost de 98%.

O valoare predictivă negativă similară a fost observată la pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC care au fost tratați cu Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (100% (130/130) sau, respectiv, 98% (83/85)). Valori predictive pozitive de 45% (50/110) și 70% (59/84) au fost observate la pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC genotip 1 și genotip 2/3 care au fost tratați cu terapie asociată.

Predictibilitatea răspunsului virusologic și a lipsei de răspuns la tratamentul dublu cu Pegasys și ribavirină - pacienți tratați anterior

La pacienții care nu au răspuns la tratament, tratați din nou timp de 48 sau 72 de săptămâni, supresia virală la săptămâna 12 (valori nedetectabile de ARN VHC definite ca fiind <50 UI/ml) s-a dovedit a fi predictivă pentru răspunsul virusologic susținut. Probabilitatea de a nu se atinge un răspuns virusologic susținut cu 48 sau 72 de săptămâni de tratament dacă supresia virală nu a fost obținută la săptămâna 12 a fost de 96% (363 din 380), respectiv 96% (324 din 339). Probabilitatea de a se atinge un răspuns virusologic susținut cu 48 sau 72 de săptămâni de tratament dacă supresia virală a fost obținută la săptămâna 12 a fost de 35% (20 din 57), respectiv 57% (57 din 100).

Ajustarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse la pacienții adulți

Generale

Dacă ajustarea dozei este necesară din cauza apariției reacțiilor adverse moderate până la severe (clinice și/sau de laborator), scăderea dozei inițiale la 135 micrograme este, în general, adecvată pentru pacienții adulți. În unele cazuri, este necesară reducerea dozei la 90 micrograme sau 45 micrograme. Când reacțiile adverse se remit, se poate lua în considerare creșterea dozei până la sau aproape de valoarea inițială (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Hematologice (vezi, de asemenea, tabelul 3)

La adulți, reducerea dozei este recomandată dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este de 500 până la < 750 celule/mm³. La pacienții cu NAN < 500 celule/mm³, tratamentul trebuie întrerupt până când valorile NAN revin la > 1 000 celule/mm³. Inițial, tratamentul trebuie reinstituit cu doza de 90 micrograme Pegasys, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat.

Este recomandată reducerea dozei la 90 micrograme dacă numărul trombocitelor este de 25 000 până la < 50 000 celule/mm³. Este recomandată oprirea tratamentului dacă numărul trombocitelor scade la valori < 25 000 celule/mm³.

Recomandările specifice privind abordarea terapeutică în cazul anemiei apărute în urma tratamentului la adulți sunt următoarele: doza de ribavirină trebuie scăzută la 600 miligrame pe zi (200 miligrame dimineața și 400 miligrame seara), în oricare dintre următoarele cazuri: (1) pacient fără boală cardiovasculară semnificativă, care prezintă o scădere a valorilor hemoglobinei până la < 10 g/dl și ≥ 8,5 g/dl, sau (2) pacient cu afecțiune cardiovasculară stabilă, care prezintă în oricare interval de 4 săptămâni de tratament o scădere a valorilor hemoglobinei cu ≥ 2 g/dl. În aceste cazuri, nu este recomandată reluarea administrării dozei inițiale. Administrarea ribavirinei trebuie întreruptă în oricare dintre următoarele cazuri: (1) pacient fără boală cardiovasculară semnificativă, care prezintă scăderea confirmată a valorilor hemoglobinei la < 8,5 g/dl; (2) pacient cu boală cardiovasculară stabilă, cu valori ale hemoglobinei care se mențin < 12 g/dl, în ciuda reducerii dozelor timp de 4 săptămâni. Dacă anemia se remite, se poate reîncepe administrarea ribavirinei la doza de 600 miligrame pe zi, apoi aceasta se poate crește la 800 miligrame pe zi, în funcție de decizia medicului terapeut. În aceste cazuri nu este recomandată reluarea administrării dozei inițiale.

Tabelul 3: Ajustarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse la pacienții adulți (pentru informații suplimentare vezi și textul de mai sus)

	Reducerea dozei de ribavirină la 600 mg	Întreruperea ribavirinei	Reducerea dozei de Pegasys la 135/90/45 micrograme	Întreruperea Pegasys	Întreruperea tratamentului asociat
Număr absolut de neutrofile			500 până la < 750 celule/mm ³	< 500 celule/mm ³	
Număr de trombocite			25 000 până la < 50 000 celule/mm ³		< 25 000 celule/mm ³
Hemoglobină - în absența bolii cardiovasculare	< 10 g/dl și ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobină - boală cardiovasculară stabilă	scădere ≥ 2 g/dl în oricare interval de 4 săptămâni	< 12 g/dl deși dozele au fost reduse timp de 4 săptămâni			

În caz de intoleranță la ribavirină, tratamentul trebuie continuat cu Pegasys în monoterapie.

Funcția hepatică

Fluctuațiile valorilor anormale ale testelor pentru evaluarea funcției hepatice sunt frecvente la pacienții cu HCC. La pacienții tratați cu Pegasys s-au observat creșteri ale valorilor ALT peste valoarea inițială (VI), inclusiv la pacienții la care s-a obținut un răspuns virusologic.

În studiile clinice pentru HCC efectuate la pacienții adulți, la 8 dintre cei 451 de pacienți cărora li s-a administrat tratament asociat s-au observat creșteri izolate ale ALT (≥ 10 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN] sau ≥ 2 ori față de VI la pacienții cu VI ale ALT ≥ 10 ori față de LSVN), care s-au remis fără modificarea dozei. Dacă valorile ALT cresc progresiv sau creșterea este persistentă, doza trebuie redusă inițial la 135 micrograme. În cazul în care, în ciuda reducerii dozei, valorile ALT cresc progresiv sau sunt însoțite de creșterea bilirubinei sau de dovezi ale decompensării hepatice, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu HBC, creșterile bruște tranzitorii foarte mari ale valorilor ALT, depășind uneori de 10 ori LSVN, nu sunt neobișnuite și pot reflecta eliminarea imună. În mod normal, tratamentul nu trebuie inițiat dacă valoarea ALT este > 10 ori față de LSVN. În timpul creșterilor bruște tranzitorii foarte mari ale valorilor ALT trebuie avută în vedere continuarea tratamentului, cu monitorizarea mai

frecvență a funcției hepatice. Dacă doza de Pegasys este redusă sau întreruptă, tratamentul poate fi reluat imediat ce această creștere foarte mare se reduce (vezi pct. 4.4).

Hepatită B și C cronică – pacienți copii și adolescenți

Pegasys este contraindicat la nou-născuți și copii cu vârsta până la 3 ani, din cauza excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienții care încep tratamentul înainte de împlinirea vârstei de 18 ani trebuie să mențină dozele pediatrice până la finalizarea tratamentului.

Dozele de Pegasys administrate copiilor și adolescenților se bazează pe suprafața corporală (BSA). Pentru calcularea BSA, se recomandă utilizarea ecuației lui Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}\right)}$$

La pacienții cu HBC, durata de tratament recomandată este de 48 săptămâni.

Înainte de a iniția tratamentul pentru HBC, trebuie documentate creșterile persistente ale valorilor serice ale ALT. Rata de răspuns a fost mai mică la pacienții cu o creștere minimă a valorilor ALT la momentul inițial (vezi pct. 5.1).

La pacienții copii și adolescenți cu HCC, durata tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirină depinde de genotipul viral. La pacienții infectați cu genotip viral 2 sau 3, durata tratamentului este de 24 săptămâni, în timp ce la pacienții infectați cu orice alt tip de genotip, durata tratamentului este de 48 săptămâni.

Pacienții care continuă să prezinte valori detectabile de ARN-VHC după tratamentul inițial de 24 săptămâni trebuie să oprească tratamentul deoarece este puțin probabil să prezinte un răspuns virologic susținut în cazul continuării tratamentului.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 17 ani cu HBC și care au BSA mai mare de 0,54 m² și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 5 și 17 ani cu HCC și care au BSA mai mare de 0,71 m², dozele de Pegasys recomandate sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Recomandări de doze de Pegasys pentru copii și adolescenți cu hepatită B cronică și hepatită C cronică

Intervalul de suprafață corporală (BSA) (m ²)		Doza săptămânală (μg)
HCC	HBC	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

La pacienții copii și adolescenți, în funcție de toxicitate, pot fi efectuate până la trei niveluri de modificări ale dozelor, înainte de a se lua în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Recomandări privind modificarea dozei de Pegasys la pacienții copii și adolescenți cu hepatită B cronică sau hepatită C cronică

Doza inițială (μg)	Primul nivel de reducere al dozei (μg)	Al doilea nivel de reducere al dozei (μg)	Al treilea nivel de reducere al dozei (μg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Recomandările de modificare a dozelor de Pegasys în cazul apariției toxicităților, la pacienții copii și adolescenți cu HBC și HCC, sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: Recomandări privind modificarea dozei din cauza toxicităților la pacienții copii și adolescenți cu hepatită B cronică sau hepatită C cronică

Toxicitate	Modificarea dozei de Pegasys
Neutropenie	500 până la < 750 celule/mm ³ : Ajustare imediată de nivel 1. 250 până la < 500 celule /mm ³ : Întreruperea dozei până la >1 000 celule/mm ³ , apoi reluarea dozei cu ajustare de nivel 2 și monitorizare. < 250 celule/mm ³ (sau neutropenie febrilă) întreruperea tratamentului.
Trombocitopenie	Trombocite 25 000 până la < 50 000 celule/mm ³ : ajustare de nivel 2. Trombocite < 25 000 celule /mm ³ : întreruperea tratamentului
Creșterea alanin aminotransferazei (ALT)	La creșterea progresivă sau persistentă a LSVN $\geq 5x$ dar <10 x, aplicați reducerea dozei cu un nivel de ajustare, și monitorizați săptămânal nivelul ALT pentru a vă asigura că este stabil sau în scădere. Pentru creșteri persistente ale valorilor ALT $\geq 10 x$ LSVN, întrerupeți tratamentul.

Ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți – terapie asociată Pegasys și ribavirină

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani cu HCC, doza recomandată de ribavirină se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului, cu o doză țintă de 15 mg/kg/zi, divizată în două doze zilnice.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea de 23 kg sau mai mare, o schemă de administrare cu comprimate de 200 mg ribavirină este prezentată în tabelul 7. Pacienții sau persoanele care îngrijesc pacienții nu trebuie să rupă comprimatele de 200 mg.

Tabelul 7: Recomandări cu privire la doze pentru ribavirină la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani, cu hepatită C cronică

Greutatea corporală kg (livră)	Doza zilnică de ribavirină (Aproximativ 15 mg/kg/zi)	Numărul de comprimate de ribavirină
23 – 33 (51-73)	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/zi	2 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/zi	2 x 200 mg comprimate A.M. 3 x 200 mg comprimate P.M.
≥ 75 (>165)	1 200 mg/zi	3 x 200 mg comprimate A.M. 3 x 200 mg comprimate P.M.

Notă: A.M.- dimineata, P.M.- seara

Este important de reținut faptul că ribavirina nu trebuie administrată niciodată ca monoterapie. Dacă nu este altfel menționat, abordarea terapeutică a tuturor celorlalte toxicități trebuie să respecte recomandările pentru adulți.

La pacienții copii și adolescenți, toxicitățile asociate tratamentului cu ribavirină, precum anemia rezultată în urma tratamentului, vor fi controlate prin reducerea dozei. Nivelurile de reducere a dozei sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8: Schemă de reducere a dozei pentru ribavirină la pacienții copii și adolescenți cu hepatită C cronică

Doza întreagă (Aproximativ 15 mg/kg și zi)	Modificarea dozei cu o treaptă (Aproximativ 7,5 mg/kg/zi)	Numărul de comprimate de ribavirină
400 mg/zi	200 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M.
600 mg/zi	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
800 mg/zi	400 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 1 x 200 mg comprimate P.M.
1 000 mg/zi	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.
1 200 mg/zi	600 mg/zi	1 x 200 mg comprimate A.M. 2 x 200 mg comprimate P.M.

Notă: A.M - dimineata, P.M.- seara

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La instituirea tratamentului cu Pegasys la pacienții în vârstă, nu este necesară ajustarea dozei recomandate pentru PEG-IFN- α -2a (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. În cazul pacienților adulți cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, este recomandată o doză redusă de 135 micrograme, o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2). Indiferent de doza inițială sau de gradul insuficienței renale, pacienții trebuie monitorizați, iar în cazul apariției reacțiilor adverse, doza de Pegasys trebuie redusă corespunzător pe parcursul tratamentului.

Insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu ciroză compensată (de exemplu, clasificarea Child-Pugh clasa A), Pegasys s-a dovedit a fi eficace și sigur. Nu este necesară ajustarea dozei de PEG-IFN- α -2a la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară. Pegasys nu a fost evaluat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (de exemplu: clasificarea Child-Pugh clasa B sau clasa C sau cu sângerare din varicele esofagiene) și este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Clasificarea Child-Pugh împarte pacienții în grupele A, B și C sau ciroză „ușoară”, „moderată” și „severă”, corespunzând scorurilor 5-6, 7-9, respectiv 10-15.

Evaluare modificată

Evaluare	Grad de afectare	Scor
Encefalopatie	Absentă	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4*	3
Ascită	Absentă	1
	Ușoară	2
	Moderată	3
Bilirubinemie (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
Unități SI (μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albuminemie (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

*Stadializare conform Trey, Burns și Saunders (1966)

Copii și adolescenți (neoplasme mieloproliferative)

Pegasys este contraindicat la nou-născuți și copii cu vârsta până la 3 ani din cauza excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Siguranța și eficacitatea Pegasys la copii și adolescenți cu neoplasme mieloproliferative nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Pegasys al pacienților copii și adolescenți cu HCC cu vârsta cuprinsă între 3 și 5 ani, sau al celor care nu au fost tratați anterior în mod corespunzător. Nu există date referitoare la pacienții copii și adolescenți care prezintă co-infecție VHC/HIV sau insuficiență renală.

Mod de administrare

Pegasys este administrat subcutanat în abdomen sau în coapsă. Expunerea la Pegasys a fost scăzută în studiile clinice după administrarea Pegasys în braț (vezi pct. 5.2).

Pegasys este destinat administrării de către pacient sau de către persoana care îngrijește pacientul. Fiecare seringă trebuie utilizată numai de către o singură persoană și este destinată pentru o singură administrare.

Este recomandat ca persoanele care administrează medicamentul și care nu sunt profesioniști din domeniul sănătății să fie instruite corespunzător. "Instrucțiunile pentru utilizator" furnizate în interiorul cutiei trebuie respectate cu atenție de către pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, interferoni alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Boli autoimune în antecedente sau în prezent
- Boală tiroidiană preexistentă, exceptând cazul în care poate fi controlată cu tratament convențional
- Disfuncție hepatică severă sau ciroză hepatică decompensată
- Antecedente de boală cardiacă severă, incluzând boală cardiacă instabilă sau necontrolată în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4)

- Pacienții cu co-infecție HIV-VHC, cu ciroză hepatică și scor Child-Pugh ≥ 6 , cu excepția cazului în care hiperbilirubinemia indirectă este cauzată de medicamente cum sunt atazanavir și indinavir
- Asocierea cu telbivudină (vezi pct. 4.5)
- Nou-născuți și copii în vârstă de până la 3 ani, din cauza excipientului alcool benzilic (vezi pct. 4.4 pentru alcool benzilic)
- La copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, idei suicidare sau tentativă de suicid.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sistem nervos central (SNC) și tulburări psihice: La unii pacienți s-au observat reacții severe SNC, în special depresie, idei suicidare și tentativă de suicid, în timpul tratamentului cu Pegasys și chiar după întreruperea tratamentului, în principal în perioada de monitorizare de 6 luni. În cazul administrării de alfa interferoni au fost observate alte reacții SNC, incluzând comportament agresiv (uneori orientat către cei din jur cum este ideea de omucidere), tulburări bipolare, manie, confuzie și alterarea stării mintale. Toți pacienții trebuie atent monitorizați pentru orice semne și simptome de tulburări psihice. Dacă apar simptome ale tulburărilor psihice, gravitatea potențială a acestor reacții adverse trebuie avută în vedere de medicul care prescrie medicamentul și trebuie luată în considerare necesitatea unei abordări terapeutice adecvate. Dacă simptomele psihice persistă sau se agravează sau se identifică ideea de suicidare, este recomandată întreruperea tratamentului și monitorizarea pacientului, cu intervenție psihiatrică, dacă este cazul.

Pacienți cu afecțiuni psihice severe existente sau antecedente de afecțiuni psihice: Dacă tratamentul cu Pegasys este considerat necesar la pacienții cu afecțiuni psihice existente sau antecedente de afecțiuni psihice, tratamentul trebuie inițiat numai după asigurarea unui diagnostic și a unei abordări terapeutice individualizate, adecvate a afecțiunii psihice.

Este contraindicată utilizarea de Pegasys la copii și adolescenți cu afecțiuni psihice severe existente sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

Pacienți care utilizează/consumă abuziv o substanță: Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool etilic, canabis, etc.) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau pentru exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară, incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

În timpul tratamentului cu Pegasys +/- ribavirină, cu durata de până la 48 săptămâni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, au fost observate frecvent scăderea în greutate și inhibarea creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice, pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.8 și 5.1). Este important să fie luat în considerare faptul că tratamentul cu Pegasys +/- ribavirină induce o inhibare a creșterii în timpul administrării acestuia, a cărei reversibilitate nu este sigură.

Riscul de inhibare a creșterii trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii copilului, cum sunt semnele de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (pentru infecția cu VHB, în special genotipul VHB și valorile ALT; pentru infecția cu VHC, în special genotipul VHC și valorile ARN-VHC) (vezi pct. 5.1).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Teste de laborator efectuate înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu Pegasys, pentru toți pacienții se recomandă testele hematologice și biochimice standard.

Următoarele valori pot fi considerate ca valori inițiale pentru inițierea tratamentului:

- Numărul de trombocite $\geq 90\,000$ celule/mm³
- NAN $\geq 1\,500$ celule/mm³
- Funcția tiroidiană controlată corespunzător (TSH și T4)

Testele hematologice trebuie repetate după 2 și 4 săptămâni, iar testele biochimice trebuie efectuate la 4 săptămâni. În timpul tratamentului, periodic, trebuie efectuate teste suplimentare (inclusiv monitorizarea valorilor glicemiei).

În studiile clinice, tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu scăderi ale numărului total de leucocite (WBC) și ale NAN, de obicei începând din primele 2 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8). Rar, s-au observat scăderi progresive după 8 săptămâni de tratament. Scăderea NAN a fost reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2), atingând valori normale în săptămâna 8 la majoritatea pacienților și revenind la valoarea inițială la toți pacienții după aproximativ 16 săptămâni.

Tratamentul cu Pegasys s-a asociat cu scăderi ale numărului de trombocite, care au revenit la valorile anterioare începerii tratamentului în timpul perioadei de supraveghere post-tratament (vezi pct. 4.8). În unele cazuri poate fi necesară modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Apariția anemiei (hemoglobina < 10 g/dl) a fost observată până la 15% dintre pacienții cu HCC, în studiile clinice referitoare la tratamentul asociat cu Pegasys și ribavirină. Frecvența depinde de durata tratamentului și de doza de ribavirină (vezi pct. 4.8). Riscul dezvoltării anemiei este mai mare la populația de sex feminin.

Este necesară prudență la administrarea Pegasys în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresiv.

În literatură, a fost raportată apariția pancitopeniei și supresia măduvei osoase, în decurs de 3 până la 7 săptămâni după administrarea peginterferonului și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. Această mielotoxicitate a fost reversibilă în decurs de 4 până la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului antiviral al HVC și a tratamentului concomitent cu azatioprină și nu a revenit după reintroducerea oricăruia dintre cele două tratamente în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Administrarea de Pegasys și ribavirină în terapie asociată în tratamentul pacienților cu HCC la care tratamentul inițial nu a dat rezultate, nu a fost studiată adecvat la pacienții la care s-a întrerupt tratamentul înainte de finalizare, din cauza reacțiilor adverse hematologice. Medicii care iau în considerare tratamentul la acești pacienți trebuie să evalueze atent riscul comparativ cu beneficiul reinițierii tratamentului.

Sistem endocrin

În timpul utilizării interferonilor alfa, inclusiv a Pegasys, s-au raportat anomalii ale funcției tiroidiene sau agravarea unor tulburări tiroidiene preexistente. Înainte de începerea tratamentului cu Pegasys trebuie evaluate valorile TSH și T4. Tratamentul cu Pegasys poate fi inițiat sau continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin mijloace farmaceutice. Valorile TSH trebuie determinate în cursul tratamentului dacă pacientul prezintă simptome clinice care sugerează o posibilă disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Pegasys s-a observat apariția hipoglicemiei, hiperglicemiei și a diabetului zaharat (vezi pct. 4.8). La pacienții cu astfel de afecțiuni, care nu pot fi controlate eficace prin medicație, nu trebuie inițiat tratamentul cu Pegasys în monoterapie sau tratamentul cu Pegasys asociat cu ribavirină. Pacienții care dezvoltă aceste afecțiuni în timpul tratamentului, care nu pot fi controlate prin medicație, trebuie să întrerupă terapia cu Pegasys sau tratamentul cu Pegasys asociat cu ribavirină (vezi pct. 4.3).

Aparat cardiovascular

Hipertensiunea arterială, aritmiile supraventriculare, insuficiența cardiacă congestivă, durerea toracică și infarctul miocardic au fost asociate cu tratamentele cu interferon alfa, inclusiv Pegasys. Se recomandă ca la pacienții care au anomalii cardiace preexistente să se efectueze o electrocardiogramă înaintea începerii tratamentului cu Pegasys. Dacă există orice deteriorare a stării cardiovasculare, tratamentul trebuie întrerupt definitiv sau temporar. La pacienții cu boală cardiovasculară, anemia poate necesita reducerea dozei sau întreruperea administrării ribavirinei (vezi pct. 4.2).

Funcție hepatică

La pacienții la care apar semne de decompensare hepatică în timpul tratamentului, Pegasys trebuie întrerupt temporar. La pacienții tratați cu Pegasys, inclusiv la cei cu HCC și HBC la care s-a obținut răspunsul virusologic, s-a observat creșterea valorilor ALT peste valorile inițiale. Valorile enzimelor hepatice și funcția hepatică trebuie controlate periodic la pacienții cu tratament de lungă durată cu Pegasys. Dacă, în ciuda reducerii dozei, creșterea valorilor ALT este progresivă și semnificativă clinic sau este însoțită de bilirubină directă crescută, tratamentul trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Spre deosebire de HCC, în HBC, exacerbările bolii în timpul tratamentului nu sunt neobișnuite și sunt caracterizate de creșteri tranzitorii și potențial semnificative ale valorilor serice ale ALT. În studiile clinice cu Pegasys în HVB, creșterile marcate ale transaminazei au fost acompaniate de schimbări ușoare ale altor parametri ai funcției hepatice, fără dovada decompensării hepatice. În aproximativ jumătate din cazurile de creșteri foarte mari, depășind de 10 ori LSVN, doza de Pegasys a fost redusă sau întreruptă până când valorile crescute ale transaminazei au scăzut, în timp ce în restul tratamentului au rămas nemodificate. În toate cazurile s-a recomandat monitorizarea mai frecventă a funcției hepatice.

Hipersensibilitate

Rar, în timpul tratamentului cu interferon alfa au fost observate reacții acute, grave de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie). Dacă acestea apar, administrarea trebuie întreruptă și trebuie instituit imediat tratamentul adecvat. Erupțiile cutanate tranzitorii nu necesită întreruperea tratamentului.

Boală autoimună

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-au raportat dezvoltarea de autoanticorpi și tulburări autoimune. Pacienții predispuși la apariția tulburărilor autoimune pot prezenta un risc crescut. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar raportul beneficiu-risc al continuării terapiei cu interferon trebuie reevaluat (vezi, de asemenea, *Sistem endocrin* la pct. 4.4 și pct. 4.8).

La pacienții cu HCC tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatoare granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și tegumentul. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Febră/infecții

Deoarece febra se poate asocia cu sindromul pseudogripal raportat frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie excluse alte cauze de febră persistentă, în special infecțiile grave (bacteriene, virale, fungice), mai ales la pacienții cu neutropenie. În timpul tratamentului cu interferoni alfa, inclusiv Pegasys, au fost raportate infecții grave (bacteriene, virale, fungice) și sepsis. Terapia antiinfecțioasă adecvată trebuie inițiată imediat și trebuie luată în considerare întreruperea terapiei.

Modificări oculare

În timpul tratamentului cu Pegasys s-au raportat cazuri rare de retinopatie, incluzând hemoragii retiniene, pete cu aspect de vată, edem papilar, neuropatie optică și obstrucție de arteră sau venă retiniană, care pot determina pierderea vederii. Toți pacienții trebuie să fie examinați inițial oftalmologic. Orice pacient care acuză scăderea sau pierderea vederii trebuie supus unei examinări oftalmologice prompte și complete. Pacienții adulți și copii și adolescenți cu tulburări oftalmologice preexistente (de exemplu, retinopatie diabetică sau hipertensivă) trebuie examinați oftalmologic periodic în timpul tratamentului cu Pegasys. Tratamentul cu Pegasys trebuie întrerupt la pacienții la care apar tulburări oculare noi sau la care se agravează tulburările oculare.

Modificări pulmonare

În timpul tratamentului cu Pegasys s-a raportat apariția simptomelor pulmonare incluzând dispnee, infiltrate pulmonare, pneumonie și pneumonită. În cazul unor infiltrate pulmonare persistente sau neexplicate sau a insuficienței respiratorii, tratamentul trebuie întrerupt.

Afecțiuni cutanate

Utilizarea interferonilor alfa s-a asociat cu exacerbarea sau inducerea psoriazisului și sarcoidozei. Pegasys trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu psoriazis, iar în cazul apariției sau agravării leziunilor psoriazice trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Transplant

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Pegasys și ribavirină nu au fost stabilite la pacienții cu transplant hepatic și alte tipuri de transplant. În cazul administrării Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirina a fost raportat rejetul de grefă în transplantul hepatic sau renal.

Infecție concomitentă HIV-VHC

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului al fiecărui medicament antiretroviral care se administrează concomitent cu tratamentul VHC, pentru conștientizarea și tratarea fenomenelor toxice specifice pentru fiecare medicament și a potențialului de suprapunere a fenomenelor toxice cauzate de Pegasys asociat sau nu cu ribavirină. În studiul NR 15961, pacienții cărora li s-a administrat simultan stavudină și tratament cu interferon asociat sau nu cu ribavirină, incidența pancreatitei și/sau a acidozei lactice a fost de 3% (12/398).

Pacienții infectați concomitent cu HIV cărora li se administrează terapie antiretrovirală foarte activă (HAART) pot prezenta risc crescut de apariție a acidozei lactice. De aceea, este necesară prudență la asocierea Pegasys și a ribavirinei la terapia HAART (vezi RCP pentru ribavirină).

Pacienții infectați concomitent cu ciroză avansată și care primesc terapie HAART pot prezenta, de asemenea, un risc crescut de decompensare hepatică și posibil de deces dacă sunt tratați cu ribavirină în asociere cu interferoni, inclusiv Pegasys. Variabilele inițiale la pacienții cirofici infectați concomitent, care pot fi asociate cu decompensarea hepatică, includ: bilirubină serică crescută, hemoglobină scăzută, fosfatază alcalină crescută sau număr scăzut de trombocite și tratament cu didanozină (ddI).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei și zidovudinei, din cauza riscului crescut de a dezvolta anemie (vezi pct. 4.5).

În timpul tratamentului, pacienții infectați concomitent trebuie atent monitorizați, pentru decelarea semnelor și simptomelor de decompensare hepatică (incluzând ascită, encefalopatie, hemoragie variceală, afectarea funcției de sinteză hepatică; de exemplu, scor Child-Pugh ≥ 7). Clasificarea Child-Pugh poate fi influențată de factori legați de tratament (de exemplu hiperbilirubinemia indirectă, scăderea albuminemiei) și nu este neapărat determinată de decompensarea hepatică. Tratamentul cu Pegasys trebuie întrerupt imediat la pacienții cu decompensare hepatică.

La pacienții cu infecție concomitentă cu HIV-VHC, sunt disponibile date limitate privind eficacitatea și siguranța, pentru pacienții cu număr de celule CD4 mai mic decât 200 celule/ μ l. Prin urmare, este necesară precauție privind administrarea la pacienții cu numărul de celule CD4 mic.

Tulburări dentare și periodontale

La pacienții cărora li se administrează terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, s-au raportat tulburări dentare și periodontale care pot duce la pierderea dinților. În plus, în timpul tratamentului de lungă durată cu asocierea Pegasys și ribavirină, uscăciunea gurii poate avea un efect negativ asupra dinților și asupra mucoaselor de la nivelul cavității bucale. Pacienții trebuie să se spele pe dinți minuțios, de două ori pe zi, și să facă examinări dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aceste reacții apar, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura minuțios după.

Excipienți

Acest medicament conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice. Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la nou-născuți (sindrom gasping). Nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Poate provoca reacții toxice sau anafilactoidale la sugari și la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și numai dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Acest medicament conține polisorbat 80. Polisorbații pot determina reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Administrarea Pegasys 180 micrograme, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, la subiecții sănătoși de sex masculin nu a avut niciun efect asupra profilelor farmacocinetice ale mefenitoinei, dapsoni, debrisochinei și tolbutamidei, ceea ce sugerează că Pegasys nu are efect asupra activității metabolice *in vivo* a izoenzimelor 3A4, 2C9, 2C19 și 2D6 ale citocromului P450.

În același studiu, s-a observat creșterea cu 25% a ASC a teofilinei (marker al activității izoenzimei 1A2 a citocromului P450), ceea ce demonstrează că Pegasys este un inhibitor al activității izoenzimei 1A2 a citocromului P450. La pacienții tratați concomitent cu teofilină și Pegasys se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale teofilinei și ajustarea adecvată a dozei acesteia. Interacțiunea între teofilină și Pegasys pare să fie maximă după mai mult de 4 săptămâni de tratament cu Pegasys.

Pacienți infectați numai cu VHC și pacienți infectați numai cu VHB

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la 24 de pacienți infectați cu VHC, cărora li se administrează concomitent terapie de întreținere cu metadonă (doza mediană 95 mg; interval de la 30 mg până la 150 mg), tratamentul cu Pegasys 180 micrograme s.c., o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 4 săptămâni, a fost asociat cu o concentrație medie de metadonă cu 10% până la 15% mai mare decât concentrația inițială. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută; oricum, pacienții trebuie monitorizați pentru simptome și semne de toxicitate determinate de metadonă. În special, la pacienții cărora li se administrează o doză mare de metadonă, riscul de prelungire al QTc trebuie luat în considerare.

Ribavirina, prin efectul său inhibitor asupra inozin-monofosfat dehidrogenazei, poate interfera cu metabolizarea azatioprinei ducând posibil la acumularea 6-metiltioinozinei monofosfat (6-MTIMP), care a fost asociată cu mielotoxicitate la pacienții tratați cu azatioprină. Trebuie evitată administrarea peginterferonului alfa-2a și a ribavirinei concomitent cu azatioprina. În cazurile individuale în care beneficiul administrării ribavirinei concomitent cu azatioprina depășește riscul potențial, se recomandă ca monitorizarea hematologică atentă să fie realizată în timpul administrării concomitente de azatioprină, pentru a identifica semnele de mielotoxicitate, moment în care tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Rezultatele substudiilor farmacocinetice ale unui studiu pivot de fază III nu au evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică a lamivudinei cu Pegasys la pacienții infectați cu VHB sau între Pegasys și ribavirină la pacienții infectați cu VHC.

Într-un studiu clinic, care a investigat asocierea telbivudinei, 600 mg zilnic, cu interferon alfa-2a pegilat 180 micrograme, o dată pe săptămână, prin administrare subcutanată, pentru tratamentul infecției cu VHB, a indicat că administrarea concomitentă este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul din spatele acestor evenimente; astfel, tratamentul concomitent cu telbivudină și alți interferoni (pegilat sau standard) poate determina, de asemenea, un risc în exces. În plus, beneficiul asocierii telbivudinei cu interferon alfa (pegilat sau standard) nu s-a stabilit până în prezent.

Ca urmare, asocierea de Pegasys cu telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Nu s-a observat nicio dovadă evidentă de interacțiune medicamentoasă la 47 de pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC, care au finalizat un substudiu farmacocinetic de 12 săptămâni pentru examinarea efectului ribavirinei asupra fosforilării intracelulare a unor inhibitori nucleozidici ai

reverstranscriptazei (lamivudina și zidovudina sau stavudina). Cu toate acestea, din cauza variabilității mari, intervalele de încredere au fost foarte mari. Expunerea plasmatică la ribavirină nu pare să fie afectată de administrarea concomitentă a inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT).

Nu se recomandă administrarea concomitentă a ribavirinei și didanozinei. Expunerea la didanozină sau la metabolitul său activ (5'-trifosfat didezoxiadenozină) este crescută *in vitro* dacă didanozina este administrată concomitent cu ribavirina. La utilizarea ribavirinei au fost raportate insuficiență hepatică letală, precum și neuropatie periferică, pancreatită și hiperlactacidemie simptomatică/acidoză lactică.

Exacerbarea anemiei datorită administrării ribavirinei a fost raportată când zidovudina este parte a schemei terapeutice utilizate pentru tratamentul HIV, deși mecanismul exact rămâne a fi elucidat. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei și zidovudinei, din cauza riscului crescut de a dezvolta anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei din schema terapeutică asociată cu terapia antiretrovirală, dacă aceasta este deja stabilită. Acest aspect poate fi important, în special, la pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea peginterferonului alfa-2a la femeile gravide. Studiile cu interferon alfa-2a la animale au evidențiat efecte toxice asupra procesului de reproducere (vezi pct. 5.3); riscul potențial pentru om este necunoscut. Pegasys trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă peginterferon alfa-2a/metaboliții săi sunt excretați în lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, alăptatul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele peginterferonului alfa-2a asupra fertilității la femei. La femelele de maimuță s-a observat o prelungire a ciclului menstrual în timpul tratamentului cu peginterferon alfa-2a (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în asociere cu ribavirină

S-au demonstrat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative la toate speciile de animale expuse la ribavirină. Terapia cu ribavirină este contraindicată la femeile gravide. Este necesară prudență deosebită pentru evitarea sarcinii în cazul pacientelor sau în cazul partenerelor pacienților care utilizează Pegasys în asociere cu ribavirină. Paciente aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de încă 4 luni după terminarea acestuia. Pacienții sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de încă 7 luni după terminarea acestuia. Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru ribavirină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegasys are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețeli, confuzie, somnolență sau oboseală trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Policitemie vera și trombocitemie esențială

Rezultatele provenite din studii clinice și analize retrospective, efectuate la pacienți cu policitemie vera și trombocitemie esențială, nu au evidențiat reacții adverse suplimentare față de cele observate la pacienții cu HCB sau HCC și de cele prezentate în Tabelul 9.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt simptome asemănătoare gripei, reacții la locul de administrare a injecției, neuropatii senzoriale periferice, tulburări de vedere, depresie de gradul 1/2, leucopenie, creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice ASAT, hipertensiune arterială, oboseală, limfopenie, anemie și limfocitopenie, diaree, greață, cefalee, durere musculo-scheletică, toxicitate cutanată, astenie și simptome gastro-intestinale.

Hepatită B cronică la pacienți adulți

În studiile clinice cu durata tratamentului de 48 de săptămâni și perioadă de monitorizare de 24 de săptămâni, profilul de siguranță pentru Pegasys în HBC a fost similar cu cel observat în HCC. Cu excepția pirexiei, frecvența majorității reacțiilor adverse raportate a fost notabil mai mică la pacienții cu HBC cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie, comparativ cu pacienții cu HCC care au urmat tratament cu Pegasys în monoterapie (vezi tabelul 9). Evenimentele adverse au apărut la 88% dintre pacienții tratați cu Pegasys, comparativ cu 53% dintre pacienții din grupul comparator tratați cu lamivudină, în timp ce 6% dintre pacienții care au urmat tratament cu Pegasys și 4% dintre pacienții care au urmat tratament cu lamivudină au prezentat evenimente adverse grave în timpul studiilor clinice. Evenimentele adverse sau valorile anormale ale parametrilor de laborator au dus la retragerea a 5% dintre pacienții care au urmat tratament cu Pegasys, în timp ce, mai puțin de 1% dintre pacienții care au urmat tratament cu lamivudină au întrerupt tratamentul din aceste motive. Procentul de pacienți cu ciroză care au întrerupt tratamentul a fost similar cu cel din populația generală, în fiecare grup de tratament.

Hepatită C cronică la pacienți adulți

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse cel mai frecvent raportate cu Pegasys sunt similare cu cele raportate cu interferon alfa-2a (vezi tabelul 9). Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu Pegasys 180 micrograme au fost, în general, de severitate ușoară până la moderată și nu au necesitat modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului.

Tratamentul hepatitei C cronice la pacienții care nu au răspuns înainte la tratament

În general, profilul de siguranță pentru Pegasys în asociere cu ribavirina a fost similar la pacienții care nu au răspuns înainte la tratament cu cel de la pacienții care nu au mai fost tratați anterior. Într-un studiu clinic, cu pacienți care nu au răspuns înainte la tratamentul cu interferon alfa-2b pegilat/ribavirină, expuși la tratament pentru 48 sau 72 de săptămâni, frecvența retragerii pentru evenimente adverse sau rezultate anormale ale testelor de laborator în urma tratamentului cu Pegasys și ribavirină a fost de 6%, respectiv 7% în brațele de tratament de 48 de săptămâni și de 12%, respectiv 13%, în brațele de tratament de 72 de săptămâni. În mod similar pentru pacienții cu ciroză sau evoluând spre ciroză, frecvența retragerii din tratamentul cu Pegasys plus ribavirină a fost mai mare în brațele de tratament de 72 de săptămâni (13% și 15%) decât în brațele de tratament de 48 de săptămâni (6% și 6%). Pacienții care au fost retrași din tratamentele anterioare cu interferon alfa-2b pegilat/ribavirină din cauza toxicității hematologice au fost excluși din înrolarea în acest studiu clinic.

Într-un alt studiu clinic, pacienții cu fibroză avansată sau ciroză care nu au răspuns la tratament (scorul Ishak de la 3 la 6) și numărul inițial al trombocitelor mai mic de 50 000 celule/mm³ au fost tratați timp de 48 de săptămâni. Rezultatele anormale hematologice ale testelor de laborator, observate în timpul primelor 20 de săptămâni ale studiului clinic, au inclus anemie (26% din pacienți au prezentat un nivel

al hemoglobinei < 10 g/dl), neutropenie (30% din pacienți au prezentat NAN < 750 celule/mm³) și trombocitopenie (13% din pacienți au prezentat un număr de trombocite < 50 000 celule/mm³) (vezi pct. 4.4).

Infecție cronică cu virusul hepatitic C concomitent cu HIV

La pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC, profilele reacțiilor adverse clinice raportate pentru Pegasys, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, au fost similare celor observate la pacienții monoinfectați cu VHC. La pacienții infectați cu HIV-VHC, cărora li se administrează terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, alte reacții adverse au fost raportate la $\geq 1\%$ până la $\leq 2\%$ dintre pacienți: hiperlactacidemie/acidoză lactică, gripă, pneumonie, labilitate emoțională, apatie, tinitus, durere faringolaringiană, cheilită, lipodistrofie dobândită și cromaturie. Tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu scăderi ale numărului absolut de celule CD4+ în cursul primelor 4 săptămâni, fără reducerea procentului de celule CD4+. Scăderea numărului de celule CD4+ a fost reversibilă după reducerea dozei sau întreruperea terapiei. Utilizarea Pegasys nu a avut efect negativ observabil asupra controlului viremiei HIV în timpul terapiei sau a perioadei de monitorizare. La pacienții infectați concomitent, cu număr de celule CD4+ < 200/μl, sunt disponibile date de siguranță limitate.

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 9 rezumă reacțiile adverse raportate la pacienții adulți cu HBC sau HCC cărora li se administrează Pegasys în monoterapie și la pacienții cu HCC cărora li se administrează Pegasys în asociere cu ribavirină. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt grupate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$). În raportările spontane ale reacțiilor adverse din experiența ulterioară punerii pe piață a medicamentului, frecvența este necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse raportate în cazul monoterapiei cu Pegasys sau în cazul asocierii cu ribavirina în studiile clinice și în perioada după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Bronșită, infecții ale tractului respirator superior, candidoză orală, herpes simplex, infecții fungice, virale și bacteriene	Pneumonie, infecții cutanate	Endocardită, otită externă		Sepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Neoplasm hepatic			
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, anemie, limfadenopatie		Pancitopenie	Anemie aplastică	Aplazie pură a celulelor roșii

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Sarcoidoză, tiroidită	Anafilaxie, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă	Purpură trombocitopenică trombotică sau idiopatică	Rejet de greță în transplantul renal și hepatic, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada
Tulburări endocrine		Hipotiroidism, hipertirodism	Diabet zaharat	Cetoacidoză diabetică		
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie		Deshidratare			
Tulburări psihice	Depresie*, anxietate, insomnie*	Agresivitate, modificări ale dispoziției, tulburări emoționale, nervozitate, scăderea libidoului	Ideație suicidară, halucinații	Suicid, tulburări psihotice		Manie, tulburări bipolare, ideație de omucidere
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli*, tulburări de concentrare	Sincopă, migrenă, afectarea memoriei, slăbiciune, hipoestezie, hiperestezie, parestezie, tremor, tulburări ale gustului, coșmaruri, somnolență	Neuropatie periferică	Comă, convulsii, paralizie facială		Ischemie cerebrală
Tulburări oculare		Încețoșarea vederii, dureri oculare, inflamație oculară, xeroftalmie	Hemoragie retiniană	Neuropatie optică, edem papilar, tulburări vasculare retiniene, retinopatie, ulcer cornean	Pierdere a vederii	Dezlipire seroasă de retină, nevrta optică
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij, otalgie	Pierdere a auzului			

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		Tahicardie, edeme periferice, palpitații		Infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatii, angină pectorală, aritmie, fibrilație atrială, pericardită, tahicardie supraventriculară		
Tulburări vasculare		Eritem facial tranzitor	Hipertensiune arterială	Hemoragie cerebrală, vasculită		Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, tuse	Dispnee de efort, epistaxis, rinofaringită, congestie sinusală, congestie nazală, rinită, durere faringiană	Wheezing	Pneumonie interstițială, inclusiv cu evoluție letală, embolism pulmonar,		Hipertensiune arterială pulmonară ^s
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, greață*, durere abdominală *	Vărsături, dispepsie, disfagie, ulcerații bucale, gingivoragie, glosită, stomatită, flatulență, xerostomie	Hemoragie gastro-intestinală,	Ulcer peptic, pancreatită		Colită ischemică, pigmentare a limbii
Tulburări hepatobiliare			Disfuncție hepatică	Insuficiență hepatică, colangită, steatoză hepatică		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, dermatită, prurit, xerodermie	Psoriazis, urticarie, eczeme, erupție cutanată tranzitorie, transpirație abundentă, afecțiuni cutanate, reacție de fotosensibilitate, transpirații nocturne			Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem, eritem polimorf	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, artralgie	Dorsalgie, artrită, slăbiciune musculară, dureri osoase, cervicalgie, dureri musculo-scheletice, crampe musculare		Miozită		Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare				Insuficiență renală		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Impotență				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, frisoane*, durere*, astenie, oboseală, reacții la nivelul locului de administrare*, iritabilitate*	Durere toracică, sindrom asemănător infecției cu virusul gripal, stare generală de rău, letargie, bufeuri, sete				
Investigații diagnostice		Scădere în greutate				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Supradozaj		

*Acele reacții adverse sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) la pacienții cu HBC care urmează tratament cu Pegasys în monoterapie.

§ Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

Valori ale parametrilor de laborator

Tratamentul cu Pegasys a determinat valori anormale ale testelor de laborator: creștere a ALT, creșterea bilirubinemiei, tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipocalcemie, hipofosfatemie), hiperglicemie, hipoglicemie și valori crescute ale trigliceridemiei (vezi pct. 4.4). Atât în cazul monoterapiei cu Pegasys, cât și al tratamentului asociat cu ribavirină, până la 2% dintre pacienți au prezentat valori crescute ale ALT, care au determinat modificarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu Pegasys a determinat scăderi ale parametrilor hematologici (leucopenie, neutropenie, limfopenie, trombocitopenie și ale hemoglobinemiei) care, în general, s-au ameliorat după modificarea dozei și au revenit la valorile dinaintea tratamentului în decurs de 4-8 săptămâni de la întreruperea terapiei (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

La pacienții tratați cu Pegasys 180 micrograme și ribavirină 1 000/1 200 miligrame timp de 48 de săptămâni s-a observat neutropenie moderată (număr absolut de neutrofile: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) în 24% din cazuri (216/887) și severă (număr absolut de neutrofile $<0,5 \times 10^9/l$) în 5% din cazuri (41/887).

Anticorpi anti-interferon

La 1-5% dintre pacienții tratați cu Pegasys au apărut anticorpi neutralizanti anti-interferon. Similar altor interferoni, în HBC s-a observat o incidență mai mare a anticorpilor neutralizanti. Totuși, în nicio afecțiune acest fapt nu a fost corelat cu absența răspunsului terapeutic.

Funcția tiroidiană

Tratamentul cu Pegasys a fost asociat cu valori anormale semnificative clinic ale testelor de laborator care evaluează funcția tiroidiană, modificări care au impus intervenție terapeutică (vezi pct. 4.4). Frecvențele observate (4,9%) la pacienții tratați cu Pegasys/ribavirină (NV15801) sunt similare cu cele observate în cazul altor interferoni.

Valori ale parametrilor de laborator la pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Deși toxicitatea hematologică a neutropeniei, trombocitopeniei și anemiei, a apărut mai frecvent la pacienții infectați cu HIV-VHC, majoritatea au putut fi rezolvate prin modificarea dozei și prin utilizarea factorilor de creștere și, mai puțin frecvent, au necesitat întreruperea prematură a tratamentului. Scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm^3 a fost observată la 13% și 11% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată. Scăderea numărului de trombocite sub $50\,000 \text{ celule/mm}^3$ a fost observată la 10% și 8% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată. Anemia (hemoglobinemia $< 10 \text{ g/dl}$) a fost raportată la 7% și 14% dintre pacienții tratați cu Pegasys în monoterapie, respectiv în terapie asociată.

Copii și adolescenți

Hepatită B cronică

Într-un studiu clinic (YV25718) cu 111 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 3 și 17 ani), tratați cu Pegasys timp de 48 de săptămâni, profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți cu HBC și la copiii și adolescenții cu HCC.

Valorile medii ale modificărilor, comparativ cu momentul inițial, ale scorurilor Z pentru înălțime și greutate în funcție de vârstă, în săptămâna 48 de tratament, în studiul YV25718, au fost de -0,07 și -0,21 ($n=108$ și, respectiv, $n=106$) pentru pacienții tratați cu Pegasys, comparativ cu -0,01 și -0,08 ($n=47$, fiecare) la pacienții netratați. În săptămâna 48 de tratament cu Pegasys, s-a observat o scădere procentuală a percentilelor de greutate și înălțime cu peste 15 procente peste curbele normative de creștere, la 6% dintre pacienți pentru înălțime și la 13% dintre pacienți pentru greutate, în timp ce scăderea înregistrată la grupul netratat a fost de 2% dintre pacienți pentru înălțime și 9% pentru greutate. Recuperarea creșterii post-tratament a fost observată la majoritatea pacienților în studiile de urmărire pe termen scurt (81% până la 2 ani) și pe termen lung (82% până la 5 ani).

Hepatită C cronică

Într-un studiu clinic cu 114 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 5 și 17 ani), tratați cu Pegasys în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (vezi pct. 5.1), a fost necesară modificarea dozei la aproximativ o treime dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza apariției neutropeniei și anemiei. În general, profilul de siguranță observat la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți. În studiul pediatric, cele mai răspândite reacții adverse la pacienții tratați cu terapie asociată cu Pegasys și ribavirină, o perioadă de până la 48 de săptămâni, au fost sindromul asemănător infecției cu virusul gripal (91%), cefaleea (64%), tulburarea gastro-intestinală (56%) și reacția la nivelul locului de administrare (45%). Lista completă a reacțiilor adverse raportate în acest grup de tratament ($n = 55$) este prezentată în tabelul 10. Șapte pacienți care au primit tratament asociat cu Pegasys și ribavirină o perioadă de 48 de săptămâni, au întrerupt tratamentul din motive de siguranță (depresie, evaluare psihiatrică cu rezultate anormale, orbire tranzitorie, exudat retinian, hiperglicemie, diabet zaharat de

tip I și anemie). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost ușoare sau moderate ca severitate. Reacții adverse severe au fost raportate la 2 pacienți din grupul de tratament cu terapie asociată cu Pegasys și ribavirină (hiperglicemie și colecistectomie).

La pacienții copii și adolescenți a fost observată inhibarea creșterii (vezi pct. 4.4). Pacienții copii și adolescenți tratați cu terapia asociată cu Pegasys și ribavirină au prezentat o întârziere în creșterea în greutate și înălțime după 48 de săptămâni de tratament, comparativ cu momentul inițial. Percentilele de “greutate în funcție de vârstă” și “înălțime în funcție de vârstă” ale pacienților din populația normativă au scăzut în timpul tratamentului. După o perioadă de monitorizare de 2 ani după tratament, majoritatea pacienților au revenit la percentilele curbelor normative de creștere pentru greutate și înălțime de la începutul tratamentului (percentila medie de greutate a fost de 64% la momentul inițial și de 60% la 2 ani după tratament; percentila medie de înălțime a fost de 54% la momentul inițial și de 56% la 2 ani după tratament). La finalul tratamentului, 43% dintre pacienți au prezentat o scădere a percentilei de greutate cu 15 percentile sau mai mult, iar 25% (13 din 53) au prezentat o scădere a percentilei de înălțime cu 15 percentile sau mai mult pe curbele normative de creștere. La 2 ani de la terminarea tratamentului, 16% (6 din 38) dintre pacienți au rămas 15 percentile sau mai mult sub curba lor de greutate inițială și 11% (4 din 38) au rămas 15 percentile sau mai mult sub curba lor de înălțime inițială.

Un procent de 55% (21 din 38) din subiecții care au finalizat studiul inițial au fost înrolați în programul de monitorizare pe termen lung care s-a extins până la 6 ani după tratament. Studiul a arătat că recuperarea ulterioară tratamentului cu privire la creștere, la 2 ani după tratament, a fost menținută până la 6 ani după tratament. Unii pacienți, a căror înălțime era cu mai mult de 15 percentile sub curba inițială de înălțime la 2 ani după tratament, fie au revenit la percentile de creștere comparabile cu cele de referință la 6 ani după tratament, fie în cazul lor a fost identificat un factor cauzal nelegat de tratament. Volumul de date disponibile nu este suficient pentru a stabili că inhibarea creșterii determinată de expunerea la Pegasys este întotdeauna reversibilă.

Tabelul 10: Reacții adverse raportate la pacienții copii și adolescenți infectați cu VHC și care au fost repartizați pentru tratamentul cu Pegasys plus ribavirină în studiul clinic NV17424

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Mononucleoză infecțioasă, faringită streptococică, gripă, gastroenterită virală, candidoză, gastroenterită, abces dentar, hordeolum, infecție a tractului urinar, rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Hiperglicemie, diabet zaharat de tip 1
Tulburări psihice	Insomnie	Depresie, anxietate, halucinații, comportament anormal, agresivitate, furie, deficit de atenție /hiperactivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, tulburări ale atenției, migrenă
Tulburări oculare		Orbire tranzitorie, exudate retiniene, afectarea acuității vizuale iritații ale ochilor, durere oculară, prurit ocular
Tulburări acustice și vestibulare		Otalgie

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Tulburare gastro-intestinală	Dureri abdominale superioare, stomatită, greață, stomatită aftoasă, afecțiuni la nivelul mucoasei bucale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie	Umflare a feței, erupție medicamentoasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică	Dorsalgie, durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, incontinență urinară, tulburări ale tractului urinar
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui		Secreții vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiune asemănătoare gripei, reacții la locul de administrare, iritabilitate, fatigabilitate	Febră, hematom la nivelul puncției vasului de sânge, durere
Investigații diagnostice		Evaluare psihiatrică cu rezultate anormale
Proceduri medicale și chirurgicale		Extracție dentară, colecistectomie
Circumstanțe sociale		Probleme educaționale

Valori ale parametrilor de laborator

Scăderi ale hemoglobinei, neutrofilelor și trombocitelor sau creșteri ale valorilor ALT pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). Majoritatea rezultatelor anormale ale testelor de laborator observate în timpul studiilor clinice revin la valorile inițiale la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj începând de la două injecții în zile consecutive (în loc de intervalul săptămânal) până la injecții zilnice timp de o săptămână (de exemplu, 1 260 micrograme pe săptămână). Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat evenimente neobișnuite, grave sau care să limiteze tratamentul. Doze săptămânale de până la 540 și 630 micrograme au fost administrate în studii clinice pentru carcinom renal, respectiv pentru leucemie mieloidă cronică. Reacțiile toxice care au limitat doza au fost: oboseală, valori crescute ale enzimelor hepatice, neutropenie și trombocitopenie, concordante cu terapia cu interferoni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, interferoni, cod ATC: L03AB11

Mecanism de acțiune

Conjugarea reactivului PEG (bi-monometoxipoliethylenglicol) cu interferonul alfa-2a formează interferonul alfa-2a pegilat (Pegasys). *In vitro*, Pegasys are acțiune antivirală și antiproliferativă care sunt caracteristice interferonului alfa-2a.

Interferon alfa-2a este conjugat cu bi-[monometoxi polietilenglicol] cu un raport de substituție de un mol polimer/mol proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 60 000, din care restul de proteină constituie aproximativ 20 000.

Efecte farmacodinamice

Valorile ARN-VHC scad în manieră bifazică la pacienții cu hepatită C care au răspuns la tratamentul cu 180 micrograme Pegasys. Prima fază de scădere apare la 24 până la 36 ore de la administrarea primei doze de Pegasys și este urmată de a doua fază de scădere care continuă în următoarele 4 până la 16 săptămâni la pacienții care obțin un răspuns susținut. Ribavirina nu a avut efect semnificativ asupra cineticii virale inițiale în primele 4 până la 6 săptămâni la pacienții tratați cu asociere de ribavirină și interferon alfa-2a pegilat sau interferon alfa.

Eficacitate și siguranță clinică

Policitemie vera și trombocitemie esențială

Rezultatele de eficacitate se bazează în principal pe datele bibliografice provenite din două studii în regim deschis, prospective, inițiate de investigator, MPD-RC 112 și MPD-RC 111.

Studiul MPD-RC 112

Studiul multicentric de fază III randomizat, inițiat de investigator, în regim deschis, realizat de Consorțiul de Cercetare a Tulburărilor Mieloproliferative (Myeloproliferative Disorders Research Consortium, MPD-RC) a comparat hidroxiurea (HU) cu PEG-IFN- α -2a la pacienți cu risc crescut, cu trombocitoză esențială (TE; n=81), netratați anterior (NA) sau cu policitemie vera (PV; n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Criteriul final principal de evaluare l-a reprezentat rata de răspuns complet (RC) conform criteriilor European LeukaemiaNet (ELN) la 12 luni de tratament. RC a fost definit ca un număr de trombocite $< 400 \times 10^9/l$, HCT $< 45\%$ fără flebotomie la pacienții cu PV exclusiv, număr de leucocite $< 10 \times 10^9/l$, remisiunea splenomegaliei și remisiunea simptomelor asociate bolii (tulburări microvasculare, cefalee și prurit). PEG-IFN- α -2a a fost autoadministrat s.c. în doză de 45 micrograme/săptămână și titrat în trepte a câte 45 micrograme lunar până la o doză maximă de 180 micrograme/săptămână. Administrarea HU a fost inițiată cu doza de 500 mg de două ori pe zi. În total, 168 pacienți au fost înrolați și randomizați la grupurile de tratament (86 HU, 82 PEG-IFN- α -2a). La momentul inițial, vârsta medie era 63, respectiv 60 ani, iar durata medie a TE/PV era 3,1, respectiv 2,6 luni în grupul cu HU, respectiv cu PEG-IFN- α -2a. Durata mediană a tratamentului a fost 81,0 săptămâni în grupul cu HU, respectiv 94,6 săptămâni în grupul cu PEG-IFN- α -2a. 74% dintre pacienții cărora li s-a administrat HU și 87% dintre pacienții cărora li s-a administrat PEG-IFN- α -2a au fost tratați timp de 12 luni sau mai mult. Tabelul 11 prezintă răspunsul în funcție de grupul de tratament.

Tabelul 11: Răspuns în funcție de grupul de tratament după 12 luni în studiul MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Răspuns complet (RC)	32 (37%)	29 (35%)
TE	19 (45%)	17 (44)%
PV	13 (30%)	12 (28%)

Studiul MPD-RC 111

Acest studiu multicentric de fază II, în regim deschis, cu un singur grup de tratament, realizat de asemenea de MPD-RC, a evaluat răspunsul hematologic la PEG-IFN- α -2a la 50 pacienți cu PV și 65 pacienți cu TE care prezentau rezistență sau intoleranță la HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Criteriul final principal de evaluare l-a reprezentat rata de RC sau RP la 12 luni de tratament conform criteriilor ELN. PEG-IFN- α -2a a fost autoadministrat s.c. în doză de 45 micrograme/săptămână și titrat în trepte a câte 45 micrograme lunar, până la o doză maximă de 180 micrograme/săptămână. Durata mediană a tratamentului a fost 78,5 luni la pacienții cu TE, respectiv 82 luni la pacienții cu PV.

La pacienții cu TE, RC și RP la 12 luni au fost observate la 28 (43,1%), respectiv 17 (26,2%) pacienți, pentru o rată de răspuns global (RRG) de 69,2% (ÎI 95%, 56,6%-80,0%). La pacienții cu PV, 11 (22%) au atins un RC și 19 (38%) un RP, pentru o RRG de 60% (ÎI 95%, 45,2%-73,6%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pegasys la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul policitemiei vera și al trombocitemiei esențiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Hepatită B cronică

Predictibilitatea răspunsului

O meta-analiză la nivelul pacienților din 9 studii clinice cu Pegasys (n=1 423), la pacienții cu VHC AgHBe pozitiv și cu AgHBe negativ, a demonstrat că nivelurile de ADN VHB și AgHBs în a 12-a săptămână de tratament sunt predictive pentru rezultatul final al tratamentului în a 24-a săptămână post-tratament, pentru anumite genotipuri. Caracteristicile de funcționare ale acestor biomarkeri sunt prezentate în tabelul 12. Nu poate fi identificat niciun biomarker la momentul închiderii analizei datelor care să optimizeze toate caracteristicile de funcționare (valoare predictivă negativă [VPN], sensibilitate, specificitate) și caracteristicile practice (simplicitate, convenabilitate). Considerentele pentru întreruperea timpurie a tratamentului trebuie evaluate în contextul unei situații clinice particulare.

În cazul pacienților cu AgHBe pozitiv în cadrul infecției cu VHB genotip B și C, valoarea AgHBs > 20 000 UI/ml sau ADN-VHB > 8 log₁₀ UI/ml în săptămâna a 12-a după începerea tratamentului este asociată cu o probabilitate mai ridicată de eșec de obținere a seroconversiei AgHBe și ADN-VHB < 2 000 UI/ml în a 24-a săptămână post-tratament (VPN > 90%). Pentru genotipurile HBV A și D, mărimea subgrupe a fost insuficientă pentru analiză.

În cazul pacienților cu AgHBe negativ în cadrul infecției cu VHB genotip D, valoarea AgHBs > 20 000 UI/ml sau ADN-VHB > 6,5 log₁₀ UI/ml în săptămâna a 12-a după începerea tratamentului, este asociată cu o probabilitate mai ridicată de eșec de obținere a valorilor ADN-VHB < 2 000 UI/ml și normalizarea valorilor ALT în a 24-a săptămână post-tratament. Pentru genotipul VHB genotip A, mărimea subgrupe a fost insuficientă pentru analiză. Nu poate fi identificat niciun biomarker cu performanță acceptabilă în cazul pacienților cu AgHBe negativ în cadrul infecției cu VHB genotip B sau C.

Pot fi luați în considerare și alți biomarkeri publicați pe parcursul tratamentului și care prognozează rezultatul final al tratamentului cu Pegasys.

Tabelul 12: Performanța biomarkerilor individuali în a 12-a săptămână de tratament la pacienții cu HBC cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ în funcție de genotip

Genotip	Momentul închiderii analizei datelor (UI/ml)	VPN	Sensibilitate	Specificitate
AgHBe^(a) pozitiv				
B	AgHBe > 20 000	0,93	0,96	0,23
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	AgHBe > 20 000	0,96	0,97	0,22
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
AgHBe^(a) negativ				
D	AgHBe > 20 000	0,91	0,94	0,16
	ADN VHB > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

VPN= valoare predictivă negativă; Sensibilitate = % dintre pacienții care au răspuns la tratament și nu au respectat regula de întrerupere; Specificitate = % dintre pacienții care nu au răspuns la tratament și au respectat regula de întrerupere

(a) Răspunsul la tratament în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv a fost definit ca seroconversia AgHBe (definită ca dispariția AgHBe și prezența anti-HBe) + ADN VHB <2 000 UI/ml la 6 luni post-tratament, iar răspunsul la tratament în

cazul pacienților cu AgHBe negativ la a fost definit ca ADN VHB < 2 000 UI/ml + normalizarea valorilor ALT la 6 luni post-tratament.

Toate studiile clinice au înrolat pacienți cu HBC cu replicare virală activă măsurată prin ADN VHB, valori crescute ale ALT și biopsie hepatică concordantă cu hepatita cronică. Studiul WV16240 a înrolat pacienți cu AgHBe pozitiv, în timp ce studiul WV16241 a înrolat pacienți cu AgHBe negativ și cu anticorpi anti-HBe pozitivi. În ambele studii, durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu 24 de săptămâni de monitorizare fără tratament. Ambele studii au comparat Pegasys plus placebo față de Pegasys plus lamivudină, față de lamivudină în monoterapie. Niciunul dintre pacienții infectați concomitent cu HIV-VHB nu au fost incluși în aceste studii clinice.

Pentru cele două studii, ratele de răspuns la sfârșitul perioadei de monitorizare sunt prezentate în tabelul 13. În studiul WV16240, criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost seroconversia AgHBe și ADN VHB sub 10^5 multiplicări/ml. În studiul WV16241, criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost normalizarea valorilor ALT și ADN-VHB sub 2×10^4 multiplicări/ml. ADN-VHB a fost măsurat prin testul COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limita de detecție 200 multiplicări/ml).

Un total de 283/1 351 (21%) dintre pacienți au avut fibroză avansată sau ciroză, 85/1 351 (6%) dintre pacienți au avut ciroză. Nu a existat diferență în rata de răspuns între acești pacienți și cei fără fibroză avansată sau ciroză.

Tabelul 13: Răspunsurile serologic, virusologic și biochimic în HBC

	AgHBe pozitiv Studiul WV16240			AgHBe negativ/Anticorpi anti-HBe prezenți Studiul WV16241		
Parametrul răspuns	Pegasys 180 µg și Placebo (N=271)	Pegasys 180 µg și Lamivudină 100 mg (N=271)	Lamivudină 100 mg (N=272)	Pegasys 180 µg și Placebo (N=177)	Pegasys 180 µg și Lamivudină 100 mg (N=179)	Lamivudină 100 mg (N=181)
Seroconversie AgHBe	32% [#]	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Răspuns ADN VHB*	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
Normalizare valori ALT	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
Seroconversie AgHBs	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Pentru pacienți cu AgHBe pozitiv: ADN VHB < 10^5 multiplicări/ml

Pentru pacienți cu AgHBe negativ/anticorpi anti-Hbe prezenți: ADN VHB < 2×10^4 multiplicări/ml

[#] valoarea p (comparativ cu lamivudină) ≤ 0,01 (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel)

Răspunsul histologic a fost similar în cele trei grupuri de tratament din fiecare studiu; cu toate acestea, la pacienții care au avut un răspuns susținut 24 de săptămâni după sfârșitul tratamentului, probabilitatea de a prezenta și îmbunătățire histologică a fost semnificativ mai mare.

Toți pacienții care au finalizat studiile de fază III au fost eligibili pentru intrarea într-un studiu de monitorizare pe termen lung (WV16866). La pacienții din studiul WV16240 cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie și care au fost înrolați în studiul de monitorizare pe termen lung, rata seroconversiei susținute a AgHBe la 12 luni după sfârșitul tratamentului a fost de 48% (73/153). La pacienții din studiul WV16241 cărora li s-a administrat Pegasys în monoterapie, rata răspunsului ADN VHB și normalizarea valorilor ALT la 12 luni după sfârșitul tratamentului a fost de 42% (41/97), respectiv de 59% (58/99).

Hepatită C cronică

Predictibilitatea răspunsului

Vezi la pct. 4.2, în tabelul 2.

Relația doză-răspuns în cazul monoterapiei

Într-o comparație directă cu doza de 90 micrograme, doza de 180 micrograme s-a asociat cu un răspuns virusologic susținut mai bun la pacienții cu ciroză, dar într-un studiu la pacienți fără ciroză s-au obținut rezultate foarte asemănătoare la doze de 135 micrograme și 180 micrograme.

Studii clinice de confirmare în tratamentul pacienților adulți care nu au mai fost tratați

Toate studiile clinice au înrolat pacienți netratați anterior cu interferon, cu HCC confirmată de valori serice detectabile de ARN VHC, valori crescute ale ALT (cu excepția studiului NR16071) și o biopsie hepatică concordantă cu hepatita cronică. Studiul NV15495 a înrolat în mod specific pacienți cu diagnostic histologic de ciroză (aproximativ 80%) sau evoluând spre ciroză (aproximativ 20%). Doar pacienții infectați concomitent cu HIV-VHC au fost incluși în studiul NR15961 (vezi tabelul 22). Acești pacienți au avut boală HIV stabilă, iar media numărului de celule T CD4 a fost aproximativ de 500 celule/μl.

În cazul pacienților monoinfectați cu VHC și al pacienților infectați concomitent cu HIV-VHC, pentru schemele de tratament, durata tratamentului și rezultatele studiului, vezi tabelele 14, 15, 16, respectiv tabelul 22. Răspunsul virusologic a fost definit ca ARN VHC nedetectabil măsurat prin testul COBAS AMPLICOR™ HCV, versiunea 2.0 (limita de detecție 100 multiplicări/ml echivalent cu 50 Unități Internaționale/ml) și răspunsul susținut ca o probă negativă la aproximativ 6 luni după sfârșitul tratamentului.

Tabelul 14: Răspunsul virusologic la pacienții cu HCC

	Pegasys în monoterapie				Pegasys în terapie asociată		
	fără ciroză și cu ciroză		cu ciroză		fără ciroză și cu ciroză		
	Studiul NV15496 + NV15497 + NV15801		Studiul NV15495		Studiul NV15942	Studiul NV15801	
	Pegasys 180 μg (N=701) 48 săptămâni	Interferon alfa-2a 6 milioane UI/ 3 milioane UI și 3 milioane UI (N=478) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg (N=87) 48 săptămâni	Interferon alfa-2a 3 milioane UI (N=88) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=436) 48 săptămâni	Pegasys 180 μg și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=453) 48 săptămâni	Interferon alfa-2b 3 milioane UI și ribavirină 1 000/1 200 mg (N=444) 48 săptămâni
Răspunsul la sfârșitul tratamentului	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Răspunsul susținut general	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*Î 95% pentru diferență: 11% până la 33%; valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

**Î 95% pentru diferență: 3% până la 16%; valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Răspunsurile virusologice ale pacienților monoinfectați cu VHC, tratați cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului și în funcție de genotip, încărcătura virală anterioară tratamentului și răspunsul viral rapid în săptămâna 4 sunt prezentate pe scurt în tabelul 15 și respectiv tabelul 16. Rezultatele studiului NV15942 oferă rațiunea pentru recomandarea schemelor de tratament în funcție de genotipul viral, încărcătura virală inițială și răspunsul viral în săptămâna 4 (vezi tabelele 1, 15 și 16).

În general, diferența între schemele de tratament nu a fost influențată de prezența sau absența cirozei; de aceea, recomandările de tratament pentru genotipul 1, 2 sau 3 sunt independente de aceste caracteristici de bază.

Tabelul 15: Răspunsul virusologic susținut în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului după administrarea Pegasys în terapie asociată cu ribavirină la pacienți cu HCC

	Studiul NV15942				Studiul NV15801	
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Interferon alfa-2b 3 milioane UI și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Genotip 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)	52% (147/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Încărcătură virală mică	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Încărcătură virală mare	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotip 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Încărcătură virală mică	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Încărcătură virală mare	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

* Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 48 săptămâni comparativ cu Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg, 48 săptămâni:

raportul riscurilor (Î 95%) = 1,52 (1,07-2,17); valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 48 săptămâni comparativ cu Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg, 24 săptămâni:

raportul riscurilor (Î 95%) = 2,12 (1,30-3,46); valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Posibilitatea scurtării duratei tratamentului la 24 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 1 și 4 a fost analizat pe baza răspunsului viral rapid susținut observat la pacienții cu răspuns viral rapid în săptămâna 4, în studiile NV15942 și ML 17131 (vezi tabelul 16).

Tabelul 16: Răspuns viral susținut pe baza răspunsului viral rapid în săptămâna 4 pentru genotipul 1 și 4 după terapia asociată Pegasys cu ribavirină la pacienții infectați cu HCC

	Studiul NV15942		Studiul ML17131
	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni
Genotip 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Încărcătura virală mică	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Încărcătura virală mare	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotip 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Încărcătura virală mică	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Încărcătura virală mare	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotip 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotip 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Încărcătura virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătura virală mare = > 800 000 UI/ml

*RVR = răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) în săptămâna 4 și ARN VHC nedetectabil în săptămâna 24.

Datele disponibile, deși limitate, au arătat că scurtarea duratei tratamentului la 24 săptămâni poate fi asociată cu un risc crescut de recădere (vezi tabelul 17).

Tabelul 17: Cazuri de recădere a răspunsului viral la sfârșitul tratamentului pentru pacienții cu răspuns viral rapid

	Studiul NV15942		Studiul NV15801
	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 24 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Genotip 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Încărcătură virală scăzută	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Încărcătură virală mare	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotip 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La pacienții cu genotip 2 sau 3, posibilitatea scurtării tratamentului la 16 săptămâni a fost analizată pe baza unui răspuns viral susținut observat la pacienții cu răspuns viral rapid în săptămâna 4, în studiul NV17317 (vezi tabelul 18).

În studiul NV17317 efectuat la pacienții infectați cu genotipul viral 2 sau 3, toți pacienții au fost tratați cu Pegasys 180 µg administrat s.c. o dată pe săptămână și o doză de ribavirină de 800 mg și au fost repartizați prin randomizare pentru perioade de tratament de 16 sau 24 de săptămâni. În general, durata tratamentului de 16 săptămâni a determinat scăderea răspunsului viral susținut (65%), comparativ cu tratamentul pentru o perioadă de 24 de săptămâni (76%) ($p < 0,0001$).

Răspunsul viral susținut obținut cu o durată a tratamentului de 16 săptămâni și cu 24 de săptămâni a fost examinat într-o analiză retrospectivă a unui subgrup de pacienți care au prezentat ARN VHC negativ în săptămâna 4 și LVL inițial (vezi tabelul 18).

Tabelul 18: Răspuns viral susținut general și pe baza răspunsului viral rapid în săptămâna 4 pentru genotipul 2 sau 3 la pacienții infectați cu HCC după terapia asociată Pegasys și ribavirină

	Studiul NV17317			
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 16 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Diferență între tratamente [ÎI 95 %]	valoarea p
Genotip 2 sau 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$p < 0,0001$
Genotip 2 sau 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$p = 0,0006$
Încărcătură virală mică	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$p = 0,11$
Încărcătură virală mare	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$p = 0,002$

Încărcătură virală mică = $\leq 800\,000$ UI/ml; Încărcătură virală mare = $> 800\,000$ UI/ml

RVR = răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) la săptămâna 4

În prezent nu este clar dacă o doză mai mare de ribavirină (de exemplu 1 000/1 200 mg pe zi în funcție de greutatea corporală) determină o rată mai mare a RVS decât cel rezultat după administrarea a 800 mg pe zi, când tratamentul este redus la 16 săptămâni.

Datele arată că scurtarea duratei tratamentului la 16 săptămâni este asociată cu un risc crescut de recădere (vezi tabelul 19).

Tabelul 19: Recidiva răspunsului viral după sfârșitul tratamentului la pacienții cu genotip 2 sau 3, cu răspuns viral rapid

Studiul NV17317				
	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 16 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 24 săptămâni	Diferență între tratamente [Î 95 %]	valoarea p
Genotip 2 sau 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Încărcătură virală mică	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p=0,04
Încărcătură virală mare	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

RVR = răspuns viral rapid (ARN VHC nedetectabil) la săptămâna 4

Eficacitatea superioară a Pegasys în comparație cu interferonul alfa-2a s-a demonstrat și în termeni de răspuns histologic, inclusiv la pacienții cu ciroză și/sau infecții concomitente cu HIV-VHC.

Tratamentul hepatitei C cronice la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul anterior

În studiul MV17150, pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferonul alfa-2b pegilat plus ribavirină au fost randomizați în patru tratamente diferite:

- Pegasys 360 µg/săptămână, timp de 12 săptămâni, urmat de 180 µg/săptămână pentru următoarele 60 de săptămâni
- Pegasys 360 µg/săptămână timp de 12 săptămâni, urmat de 180 µg/săptămână pentru următoarele 36 de săptămâni
- Pegasys 180 µg/săptămână timp de 72 săptămâni
- Pegasys 180 µg/săptămână timp de 48 săptămâni

Tuturor pacienților li s-a administrat ribavirină (1 000 sau 1 200 mg pe zi) în asociere cu Pegasys.

Toate brațele de tratament au avut o perioadă de monitorizare fără tratament de 24 săptămâni.

Regresia multiplă și analiza eșantionului de grup au evaluat influența duratei tratamentului și administrarea dozei de inducție identificând clar durata tratamentului de 72 săptămâni ca obiectiv primar pentru atingerea răspunsului virusologic susținut. Diferențele în răspunsul virusologic susținut (RVS), bazate pe durata tratamentului, factorii demografici și cele mai bune răspunsuri la tratamentele anterioare sunt prezentate în tabelul 20.

Tabelul 20: Răspunsul virusologic (RV) și răspunsul virusologic susținut (RVS) la pacienții cu răspuns virusologic la săptămâna 12 după tratamentul cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, la pacienții care nu au răspuns la tratamentele anterioare cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

Studiul MV17150			
	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 72 sau 48 săptămâni (N = 942) Pacienți cu RV la săptămâna 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 72 săptămâni (N = 473) RVS la pacienți cu RV la săptămâna 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 sau 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni (N = 469) RVS la pacienți cu RV la săptămâna 12^b (N = 57)
General			
Încărcătură virală mică	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Încărcătură virală mare	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotip 1/4			
Încărcătură virală mică	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Încărcătură virală mare	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotip 2/3			
Încărcătură virală mică	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Încărcătură virală mare	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Status de ciroză			
Cu ciroză	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Fără ciroză	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Cele mai bune răspunsuri la tratamentele anterioare			
≥2log ₁₀ scădere în ARN VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ scădere în ARN VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Lipsa celui mai bun răspuns la tratamentul anterior	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml, Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml.

^a Pacienții care au obținut supresia virală (ARN VHC nedetectabil, <50 UI/ml) la săptămâna 12 au fost luați în considerare ca având un răspuns virusologic la săptămâna 12. Au fost excluși din analiză pacienții la care au lipsit rezultatele ARN VHC la săptămâna 12.

^b Pacienții care au obținut supresia virală la săptămâna 12, dar la care au lipsit rezultatele ARN VHC la finalul urmăririi studiului, au fost luați în considerare ca fiind pacienți care nu au răspuns la tratament.

În studiul HALT-C, pacienții cu HCC și fibroză avansată sau ciroză care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa sau interferon alfa pegilat în monoterapie sau în terapie asociată cu ribavirină, au fost tratați cu Pegasys 180 µg/săptămână și ribavirină 1 000/1 200 mg zilnic. Pacienții care au atins niveluri de ARN VHC nedetectabile după 20 de săptămâni de tratament au rămas pe tratamentul asociat de Pegasys plus ribavirină pentru un total de 48 de săptămâni și au fost apoi urmăriți pentru 24 de săptămâni după încheierea tratamentului. Probabilitatea pentru răspunsul virusologic susținut a variat în funcție de schema terapeutică anterioară; vezi tabelul 21.

Tabelul 21: Răspunsul virusologic susținut în studiul HALT-C în schema terapeutică anterioară la pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior

Tratamentul anterior	Pegasys 180 µg și ribavirină 1 000/1 200 mg 48 săptămâni
Interferon	27% (70/255)
Interferon pegilat	34% (13/38)
Interferon plus ribavirină	13% (90/692)
Interferon pegilat plus ribavirină	11% (7/61)

Pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Răspunsurile virale ale pacienților infectați concomitent cu HIV-VHC, tratați cu Pegasys în monoterapie și cu Pegasys și ribavirină în terapie asociată, în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului sunt prezentate pe scurt, mai jos, în tabelul 22.

Tabelul 22: Răspunsul viral susținut în funcție de genotip și încărcătura virală anterioară tratamentului după administrarea Pegasys în terapie asociată cu ribavirină la pacienți infectați concomitent cu HIV-VHC

Studiul NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și placebo 48 săptămâni	Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg 48 săptămâni
Toți pacienții	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotip 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Încărcătură virală mică	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Încărcătură virală mare	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotip 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Încărcătură virală mică	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Încărcătură virală mare	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Încărcătură virală mică = ≤ 800 000 UI/ml; Încărcătură virală mare = > 800 000 UI/ml

* Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg comparativ cu interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg: raportul riscurilor (Î 95%) = 5,40 (3,42-8,54), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg și ribavirină 800 mg comparativ cu Pegasys 180 µg: raportul riscurilor (Î 95%) = 2,89 (1,93-4,32), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Interferon alfa-2a 3 milioane UI și ribavirină 800 mg comparativ cu Pegasys 180 µg: raportul riscurilor (Î 95%) = 0,53 (0,33-0,85), valoarea p (testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

Un studiu ulterior (NV18209) efectuat la pacienții infectați concomitent cu VHC genotip 1 și HIV a comparat tratamentul cu Pegasys 180 micrograme/săptămână cu ribavirină 800 mg sau 1 000 mg (la pacienți cu greutatea <75 kg)/1 200 mg (la pacienți cu greutatea ≥75 kg) administrat zilnic timp de 48 de săptămâni. Studiul nu a fost conceput cu putere statistică referitor la eficacitate. Profilele de siguranță în ambele grupuri tratate cu ribavirina au fost similare și în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirina și nu au indicat nicio diferență semnificativă, cu excepția unei ușoare accentuări a anemiei în brațul de tratament la care s-a administrat doza mai mare de ribavirină.

Pacienți cu VHC cu valori normale ale ALT

În studiul NR16071, pacienții cu VHC cu valori normale ale ALT au fost randomizați să li se administreze Pegasys 180 micrograme pe săptămână și ribavirină 800 miligrame pe zi, timp de 24 sau 48 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare fără tratament de 24 săptămâni sau fără niciun tratament timp de 72 de săptămâni. Răspunsurile virale susținute (RVS) raportate în brațele de tratament ale acestui studiu au fost similare cu cele corespunzătoare brațelor de tratament din studiul NV15942.

Hepatită B cronică

Studiul YV25718 a fost efectuat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani (51% < 12 ani), care nu au fost tratați anterior, cu HBC cu HBeAg pozitiv și ALT > LSVN, dar < 10 x LSVN în două probe de sânge recoltate la distanță ≥ 14 zile în timpul celor 6 luni dinaintea administrării primei dozei de medicament din studiu. Pacienții cu ciroză nu au fost înrolați în acest studiu. Un total de 151 de pacienți fără fibroză avansată au fost randomizați 2:1 în grup de tratament cu Pegasys (grup A, n = 101) sau control netratat (grup B, n = 50). Pacienții cu fibroză avansată au fost introduși în grupul de tratament cu Pegasys (grup C, n = 10). Pacienții din grupurile A și C (n=111) a fost tratați cu Pegasys o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni, în funcție de categoriile de BSA, în timp ce pacienții din grupul B au fost monitorizați timp de 48 de săptămâni (perioadă principală de observație). Pacienții din grupul B aveau opțiunea de a trece la tratamentul cu Pegasys după săptămâna 48 a perioadei principale de observație. Toți pacienții au fost monitorizați timp de 24 de săptămâni post-tratament (grupurile A și C) sau după perioada principală de observație (grupul B). După vizita de monitorizare din săptămâna 24, pacienții din grupul A, B și C au intrat într-o perioadă îndelungată de monitorizare (timp de 5 ani după încheierea tratamentului). Ratele de răspuns în grupurile A și B, la finalul perioadei de 24 de săptămâni de monitorizare, sunt prezentate în tabelul 23. Eficacitatea răspunsului la tratamentul cu Pegasys în grupul C s-a aliniat cu răspunsurile notate în grupul A. Pentru pacienții copii și adolescenți, eficacitatea a fost stabilită doar în cazul genotipurilor A-D din genotipul VHB.

Tabelul 23: Răspunsuri serologice, virologice și biochimice la pacienții copii și adolescenți cu HBC

	Grup A (Tratament cu Pegasys) (N=101)	Grup B** Netratat (N=50)	Raportul cotelor (Î 95%)	Valoarea p
Seroconversie HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
ADN VHB < 20 000 UI/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
ADN VHB < 2 000 UI/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizare ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Seroconversie HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Pierdere de HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Similar în punctul final cu ADN VHB < 10⁵ copii/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ADN-VHB (UI/ml) = ADN-VHB (copii/ml) /5,26)

** Pacienții care au trecut la tratamentul cu Pegasys după perioada principală de observație și înainte de monitorizarea din săptămâna 24 au fost considerați non-respondenți.

¹Testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat pe bază de genotip (A vs. non-A) și ALT inițial (< 5 x LSVN și $\geq$ 5 x LSVN)

²Testul exact Fisher

Rata de răspuns a seroconversiei AgHBe a fost mai mică atât la pacienții cu VHB genotip D, cât și la pacienții fără sau cu o creștere minimă a valorilor ALT la momentul inițial (vezi tabelul 24).

Tabelul 24: Ratele de seroconversie a AgHBe (%) în funcție de genotipul VHB și de valorile ALT la momentul inițial

	Grup A (tratament cu Pegasys) (N=101)	Grup B** Netratați (N=50)	Raportul cotelor (Î 95%)
VHB genotip 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)
Altele	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xLSVN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>=1xLSVN - <1,5xLSVN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>=1,5xLSVN - <2xLSVN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>=2xLSVN - <5xLSVN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1, 383,0)
>=5xLSVN - <10xLSVN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06, 20,7)
>=10xLSVN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* În subgrupul de pacienți cu genotip D au fost mai mulți pacienți cu valori ale ALT la momentul inițial < 1,5x LSVN (13/31), comparativ cu grupurile de pacienți cu alte tipuri de genotip (16/70)

** Pacienții care au trecut la tratamentul cu Pegasys după perioada principală de observație și înainte de monitorizarea din săptămâna 24 au fost considerați non-respondenți.

Analizele exploratorii bazate pe date limitate arată că datele provenite de la pacienții copii și adolescenți cu o scădere mai mare a ADN-VHB în cea de a 12-a săptămână a tratamentului au avut mai multe șanse de a obține seroconversia AgHBe în cea de a 24-a săptămână din perioada de monitorizare (tabelul 25).

Tabelul 25: Ratele de seroconversie a AgHBe (%) în funcție de scăderea ADN-HBV de la momentul inițial până în cea de a 12-a săptămână a tratamentului cu Pegasys la pacienții copii și adolescenți

	Ratele de seroconversie a AgHBe	ADN-HBV (UI/ml) scădere de la momentul inițial până în săptămâna 12		
		scădere < 1 log ₁₀	scădere 1 - < 2 log ₁₀	scădere ≥ 2 log ₁₀
Toate genotipurile (N=101)				
Pacienți care au răspuns la tratament	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotip-A (N=9)				
Pacienți care au răspuns la tratament	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotip-B (N=21)				
Pacienți care au răspuns la tratament	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotip-C (N=34)				
Pacienți care au răspuns la tratament	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotip-D (N=31)				
Pacienți care au răspuns la tratament	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hepatită C cronică

În studiul CHIPS (Studiul Pediatric Internațional privind Hepatita C cronică), sponsorizat de investigator, 65 de copii și adolescenți (6-18 ani) cu infecție cronică cu VHC au fost tratați cu Pegasys 100 µg/m² administrat subcutanat, o dată pe săptămână și ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 24 săptămâni (la pacienții cu genotip 2 și 3) sau timp de 48 săptămâni (la pacienții cu toate celelalte

tipuri de genotip). La adulții cu infecție cronică cu VHC, datele de siguranță preliminară și limitate nu au demonstrat o deviere evidentă de la profilul cunoscut de siguranță al asocierii, dar, important, nu a fost raportat impactul potențial asupra creșterii. Rezultatele de eficacitate au fost similare cu cele raportate la adulți.

În studiul NV17424 (PEDS-C), pacienții copii și adolescenți netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani (55% <12 ani), cu HCC compensată și ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² o dată pe săptămână, o perioadă de 48 de săptămâni, în asociere sau nu cu ribavirină 15 mg/kg și zi. Toți pacienții au fost urmăriti o perioadă de 24 de săptămâni după tratament. Un total de 55 de pacienți au primit inițial tratament asociat de Pegasys plus ribavirină, din care 51% au fost femei, 82% au fost caucazieni și 82% au fost infectați cu genotip VHC 1. Rezultatele studiului de eficacitate pentru acești pacienți sunt prezentate în tabelul 26.

Tabelul 26: Răspunsul viral susținut în studiul NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + ribavirină 15 mg/kg (N=55)*
Toate genotipurile VHC**	29 (53%)
Genotip VHC 1	21/45 (47%)
Genotip VHC 2 și 3	8/10 (80%)

*Rezultatele indică ARN-VHC nedetectabil definit ca ARN-VHC mai puțin de 50 UI/ml la 24 săptămâni post-tratament utilizând testul v2 AMPLICOR VHC.

**Durata tratamentului programat a fost de 48 săptămâni indiferent de genotip.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După o injecție subcutanată unică a 180 micrograme Pegasys la subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice de peginterferon alfa-2a sunt măsurabile în decurs de 3 până la 6 ore. În decurs de 24 ore se atinge aproximativ 80% din concentrația plasmatică maximă. Absorbția Pegasys este susținută, cu concentrațiile plasmatice maxime atinse după 72 până la 96 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a Pegasys este de 84% și este similară cu cea observată cu interferon alfa-2a.

Distribuție

Peginterferonul alfa-2a se găsește, în special, în plasmă și în lichidul extracelular, după cum indică volumul aparent de distribuție la starea de echilibru (V_d) de 6 până la 14 litri, determinat după administrare intravenoasă la om. Conform studiilor de echilibru a maselor, de distribuție tisulară și de autoradioluminografie a întregului corp efectuate la șobolani, peginterferonul alfa-2a este distribuit în ficat, rinichi și în măduvă osoasă, pe lângă faptul că se acumulează în concentrații mari în sânge.

Metabolizare

Metabolizarea Pegasys nu este complet caracterizată; cu toate acestea, studiile la șobolani arată că rinichiul este principalul organ de excreție a substanței marcate radioactiv.

Eliminare

La om, clearance-ul sistemic al peginterferonului alfa-2a este de aproximativ 100 de ori mai mic decât cel al interferonului alfa-2a nativ. După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire plasmatică terminal al peginterferonului alfa-2a este de aproximativ 60 până la 80 ore, la subiecții sănătoși, comparativ cu 3-4 ore pentru interferonul standard. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal după administrare subcutanată la pacienți este mai lung, cu o valoare medie de 160 ore (84 până la 353 ore).

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal poate să reflecte nu numai faza de eliminare a compusului, ci poate să reflecte și absorbția susținută de Pegasys.

Liniaritate/non-liniaritate

S-au observat creșteri proporționale cu doza ale expunerii la Pegasys la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită B sau C cronică după administrarea o dată pe săptămână.

La pacienții cu HBC sau HCC, concentrațiile plasmatice ale peginterferonului alfa-2a cresc de 2 până la 3 ori după 6 până la 8 săptămâni de tratament cu doze săptămânale, față de valorile măsurate după administrarea unei singure doze. Nu mai există acumulare plasmatică suplimentară după 8 săptămâni de administrare o dată pe săptămână. Raportul între concentrația plasmatică maximă și cea minimă după 48 de săptămâni de tratament este de aproximativ 1,5 până la 2. Concentrațiile plasmatice ale peginterferonului alfa-2a sunt susținute de-a lungul unei săptămâni întregi (168 ore).

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu clinic a evaluat 50 de pacienți cu HCC cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei de la 30 la 50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) tratați prin hemodializă cronică (HC). La pacienții cu insuficiență renală moderată cărora li se administrează Pegasys 180 µg o dată pe săptămână, expunerea plasmatică la peginterferon alfa-2a este similară comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală. La pacienții cu insuficiență renală severă cărora li se administrează Pegasys 180 µg o dată pe săptămână, expunerea plasmatică la peginterferon alfa-2a este mai mare cu 60% comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală, ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală severă este recomandată o doză redusă de Pegasys 135 µg, o dată pe săptămână. La 13 pacienți cu BRST, tratați prin hemodializă cronică (HC), administrarea de Pegasys 135 µg o dată pe săptămână a determinat o expunere plasmatică la peginterferon alfa-2a mai mică cu 34% comparativ cu cea de la pacienții cu funcția renală normală. Cu toate acestea, mai multe studii independente au demonstrat că doza de 135 µg este sigură, eficientă și bine tolerată la pacienții cu BRST (vezi pct. 4.2).

Sex

Farmacocinetica Pegasys după injectarea subcutanată a unei singure doze a fost comparabilă între subiecții sănătoși de sex masculin și feminin.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica Pegasys a fost caracterizată la pacienții copii și adolescenți cu HBC (YV25718), precum și la pacienții cu HCC (NR16141), utilizând farmacocinetica populațională. În ambele studii, clearance-ul aparent al Pegasys și volumul de distribuție aparent au avut valori liniare cu mărimea corpului (și anume, BSA (NR16141) sau greutatea corporală (YV25718)).

În studiul YV25718, 31 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani, cu HBC, au participat la substudiul de farmacocinetică și li s-a administrat Pegasys conform schemei de tratament corespunzătoare categoriei de BSA. Pe baza modelului farmacocinetic populațional, media expunerii (ASC) pe durata intervalului de dozaj pentru fiecare categorie de BSA a fost comparabilă cu cea observată la adulții cărora li s-a administrat o doză de 180 µg.

În studiul NR16141, 14 copii cu vârsta între 2 și 8 ani cu HCC au primit Pegasys în monoterapie la o doză de: 180 µg x BSA a copilului/1,73 m². Modelul farmacocinetic dezvoltat pe baza acestui studiu arată o influență liniară a BSA asupra clearance-ului aparent al medicamentului în intervalul de vârstă studiat. Astfel, cu cât BSA a copilului este mai mică, cu atât este mai scăzut clearance-ul medicamentului, iar expunerea rezultată mai mare. Expunerea medie (ASC) în timpul intervalului de dozare se preconizează a fi cu 25% până la 70% mai mare decât cea observată la adulții care au primit o doză fixă de 180 µg.

Parametrii farmacocinetici ai Pegasys nu au fost caracterizați la pacienți copii și adolescenți cu policitemie vera și trombocitemie esențială.

Vârstnici

La subiecții cu vârsta peste 62 de ani, absorbția Pegasys după o singură injecție subcutanată de 180 micrograme a fost întârziată, dar încă susținută, comparativ cu subiecții sănătoși ($t_{\max}$ de 115 ore față de 82 de ore, la subiecții cu vârsta peste 62 de ani comparativ cu subiecții mai tineri). Valoarea ASC a fost ușor crescută (1 663 față de 1 295 ng/ml și oră), dar concentrațiile plasmatice maxime (9,1 față de 10,3 ng/ml) au fost similare la subiecții peste 62 de ani. Pe baza expunerii la medicament, a răspunsului farmacodinamic și tolerabilității, nu este necesară o doză mai mică de Pegasys la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica Pegasys a fost similară între subiecții sănătoși și pacienții cu hepatită B sau C. S-au observat expuneri și profiluri farmacocinetice comparabile la pacienții cu ciroză (grad A Child-Pugh) și la cei fără ciroză.

Locul administrării

Administrarea subcutanată a Pegasys trebuie limitată la nivelul abdomenului și coapsei, deoarece gradul absorbției, pe baza ASC, a fost cu 20 până la 30% mai mare după injectarea în abdomen și coapsă. Expunerea la Pegasys a fost scăzută în studiile după administrarea Pegasys la nivelul brațului, comparativ cu administrarea în abdomen și coapsă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de toxicitate efectuate cu Pegasys au fost limitate din cauza specificității de specie a interferonilor. Studiile de toxicitate acută și cronică s-au efectuat la maimuța cynomolgus, iar constatările de la animalele care au primit peginterferon au fost similare ca natură cu cele produse de interferonul alfa-2a.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea Pegasys asupra funcției de reproducere. Ca și în cazul altor interferoni alfa, s-a observat prelungirea duratei ciclului menstrual după administrarea peginterferonului alfa-2a la maimuțele femele. Tratamentul cu interferon alfa-2a a dus la creșterea semnificativă statistic a numărului de avorturi la maimuțele rhesus. Cu toate că nu s-au observat efecte teratogene la urmașii născuți la termen, reacțiile adverse la om nu pot fi excluse.

Pegasys plus ribavirină

Când s-a utilizat în asociere cu ribavirină, Pegasys nu a produs la maimuță niciun efect care nu a fost observat anterior în cazul în care fiecare substanță a fost administrată singură. Principala modificare legată de tratament a fost o anemie reversibilă ușoară până la moderată, severitate care a fost mai mare decât cea produsă de fiecare dintre cele două substanțe administrate separat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Alcool benzilic
Acetat de sodiu
Acid acetic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
3 ani

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
4 ani

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută (sticlă siliconată de tip I) cu piston și dop (cauciuc butilic laminat cu fluororezină pe fețele laterale ale produsului), prevăzută cu ac.

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru doze de 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg și 10 µg. Disponibil în cutii cu 1 seringă preumplută.

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru doze de 135 µg, 90 µg și 45 µg. Disponibil în cutii cu 1, 4 sau un ambalaj multiplu cu 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru doze de 180 µg, 135 µg și 90 µg. Disponibil în cutii cu 1, 4 sau un ambalaj multiplu cu 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția injectabilă este destinată unei singure utilizări. Înaintea administrării, produsul trebuie inspectat vizual pentru a evidenția eventualele particule sau modificări de culoare a soluției.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iunie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Germania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 1 FLACON x 180 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu 1 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă
1 flacon
180 micrograme/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 180 mcg flacon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 4 FLACOANE x 180 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon cu 1 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbat 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă
4 flacoane
180 micrograme/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 180 mcg flacon

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 180 µg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pegasys 180 µg soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

180 µg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE– 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ x 90 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 90 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare

90 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/017

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 90 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ 90 µg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pegasys 90 µg soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

90 µg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE– 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ x 135 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 135 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare

135 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 135 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 4 SERINGI PREUMPLUTE x 135 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 135 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

4 seringi preumplute + 4 ace pentru injectare

135 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 135 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 6 SERINGI PREUMPLUTE x 135 µg (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) - Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 135 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbat 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

6 seringi preumplute + 6 ace pentru injectare

135 micrograme/0,5 ml

Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

pegasys 135 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – 12 SERINGI PREUMPLUTE x 135 µg (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 135 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbat 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute + 12 ace pentru injectare
135 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 135 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ 135 µg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pegasys 135 µg soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

135 µg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 1 SERINGĂ PREUMPLUTĂ x 180 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare

180 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 180 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 4 SERINGI PREUMPLUTE x 180 µg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic(vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

4 seringi preumplute + 4 ace pentru injectare

180 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 180 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 6 SERINGI PREUMPLUTE x 180 µg (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) - Ambalaj multiplu****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbat 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

6 seringi preumplute + 6 ace pentru injectare

180 micrograme/0,5 ml

Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

pegasys 180 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – 12 SERINGI PREUMPLUTE x 180 µg (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbate 80, alcool benzilic (vezi prospectul pentru informații suplimentare), acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute + 12 ace pentru injectare
180 micrograme/0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/221/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pegasys 180 mcg seringă preumplută

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ 180 µg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pegasys 180 µg soluție injectabilă
peginterferon alfa-2a
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

180 µg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă peginterferon alfa-2a

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pegasys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pegasys
3. Cum să utilizați Pegasys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pegasys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pegasys și pentru ce se utilizează

Pegasys conține substanța activă peginterferon alfa-2a care este un interferon cu acțiune de lungă durată. Interferonul este o proteină care modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutându-l în lupta împotriva infecțiilor și bolilor severe. Pegasys este utilizat pentru a trata hepatita B cronică sau hepatita C cronică la adulți. Este, de asemenea, utilizat pentru a trata hepatita B cronică la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau mai mare și hepatita C cronică la copii și adolescenți, cu vârsta de 5 ani sau mai mare, care nu au fost tratați anterior. Ambele hepatite cronice B și C sunt infecții virale ale ficatului.

Hepatită B cronică: de regulă, Pegasys este utilizat singur.

Hepatită C cronică: Pegasys este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC).

Citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pegasys

Nu utilizați Pegasys

- dacă sunteți alergic la peginterferon alfa-2a, la oricare dintre interferoni sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați suferit vreodată un infarct miocardic sau dacă ați fost vreodată spitalizat, în ultimele șase luni, din cauza unor dureri grave la nivelul pieptului.
- dacă suferiți de așa numita hepatită autoimună.
- dacă aveți o boală hepatică avansată, iar ficatul dumneavoastră nu funcționează normal (de exemplu, vi s-a îngălbenit pielea).
- dacă pacientul este un copil cu vârsta mai mică de 3 ani.
- dacă pacientul este un copil care are sau a avut afecțiuni psihice grave, cum sunt depresie severă sau gânduri de suicid.

- dacă sunteți infectat atât cu virusul hepatitei C cât și cu virusul imunodeficienței umane, iar ficatul dumneavoastră nu mai funcționează normal (de exemplu, vi s-a îngălbenit pielea).
- dacă sunteți în tratament cu telbivudină, un medicament pentru infecția cu virusul hepatitei B (vezi “Pegasys împreună cu alte medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Pegasys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă ați avut o tulburare nervoasă sau mintală severă.
- dacă ați suferit vreodată de depresie sau dacă ați avut simptome asociate cu depresia (de exemplu, sentimente de tristețe, respingere, etc.).
- dacă sunteți un adult care are sau a avut în trecut probleme cu abuzul de substanțe (de exemplu, alcool sau droguri).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în timpul tratamentului cu Pegasys.
- dacă aveți o problemă cu ficatul, alta decât hepatita B sau C.
- dacă aveți diabet zaharat sau tensiune arterială mare, medicul dumneavoastră s-ar putea să vă recomande un examen al ochilor.
- dacă vi s-a spus că aveți sindromul VKH.
- dacă aveți o boală tiroidiană care nu este bine controlată cu medicamente.
- dacă ați avut vreodată anemie.
- dacă ați avut un transplant de organ (ficat sau rinichi) sau aveți unul planificat în viitorul apropiat.
- dacă sunteți infectat și cu HIV și sunteți tratat cu medicamente anti-HIV.
- dacă ați fost retras din tratamentul anterior pentru hepatita C din cauza anemiei sau a numărului mic de celule în sânge.

Odată ce ați început tratamentul cu Pegasys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă dezvoltăți simptome asociate cu depresia (de exemplu, sentimente de tristețe, respingere etc.) (vezi pct. 4).
- dacă observați o modificare a vederii.
- dacă vă apar simptome asociate cu răceala sau altă infecție respiratorie (cum sunt tuse, febră sau orice dificultate în respirație).
- dacă credeți că aveți o infecție (cum este pneumonia) deoarece în timpul tratamentului cu Pegasys, temporar, puteți prezenta un risc mai mare de apariție a infecțiilor.
- dacă vă apar orice semne de sângerare sau vânătăi neobișnuite, verificați imediat cu medicul dumneavoastră.
- dacă în timpul tratamentului vă apar semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie), solicitați imediat asistență medicală.
- dacă prezentați simptome ale sindromului Vogt-Koyanagi-Harada; o asociere de simptome cum sunt rigiditate a gâtului, durere de cap, pierdere a culorii pielii sau a părului, tulburări la nivelul ochilor (cum este vederea încețoșată) și/sau tulburări ale auzului (cum este țiuitul în urechi).

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va recolta probe de sânge în mod regulat, pentru a verifica modificările celulelor albe din sângele dumneavoastră (celule care luptă împotriva infecției), celulelor roșii (celule care transportă oxigenul), trombocitelor (celule care formează cheagul de sânge), funcția ficatului, valorile glicemiei (cantitatea de zahăr din sânge) sau modificările altor valori de laborator.

La pacienții cărora li s-a administrat terapie asociată de Pegasys și ribavirină s-au raportat tulburări la nivelul dinților și gingiilor, care pot duce la pierderea dinților. În plus, în timpul tratamentului de lungă durată cu terapia asociată cu Pegasys și ribavirină, uscăciunea gurii poate avea un efect negativ asupra dinților și asupra mucoasei de la nivelul gurii. Trebuie să vă spălați pe dinți minuțios, de două ori pe zi, și să faceți examinări dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă prezentați aceste reacții, clătiți-vă minuțios gura după.

Copii și adolescenți

Utilizarea Pegasys este restricționată la copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani sau mai mari, cu hepatită C cronică și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau mai mari, cu hepatită B cronică. Pegasys nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 ani deoarece conține alcool benzilic și poate cauza reacții toxice și reacții alergice la acești copii.

- **Dacă copilul dumneavoastră are sau a avut în trecut tulburări psihice, spuneți medicului dumneavoastră, care va urmări copilul dumneavoastră pentru semnele sau simptomele depresiei (vezi pct. 4).**
- **Atunci când i se administrează Pegasys, copilul dumneavoastră poate avea o creștere sau o dezvoltare mai lentă (vezi pct. 4).**

Pegasys împreună cu alte medicamente

Nu utilizați Pegasys dacă sunteți în tratament cu telbivudină (vezi “Nu utilizați Pegasys”) deoarece asocierea acestor medicamente crește riscul dezvoltării neuropatiei periferice (amorteală, furnicăături și/sau senzații de arsură în brațe și/sau picioare). Ca urmare, asocierea de Pegasys cu telbivudină este contraindicată. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți în tratament cu telbivudină.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru astm bronșic, deoarece poate fi necesar ca doza acestora să fie modificată.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați tratament anti-HIV. Acidoza lactică și deteriorarea funcției ficatului sunt reacțiile adverse asociate terapiei antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament pentru HIV. Dacă urmați terapie antiretrovirală foarte activă, adăugarea de Pegasys + ribavirină poate crește riscul dumneavoastră de acidoză lactică sau de insuficiență hepatică. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa apariția semnelor și simptomelor acestor tulburări. Pacienții care sunt tratați cu zidovudină în asociere cu ribavirină și interferoni alfa prezintă un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care sunt tratați cu azatioprină în asociere cu ribavirină și peginterferon prezintă un risc crescut de a dezvolta tulburări sanguine severe. Vă rugăm să citiți neapărat și prospectul pentru ribavirină.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Când Pegasys este utilizat în asociere cu ribavirină, pacienții de ambele sexe trebuie să ia măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală dacă există orice posibilitate de instalare a unei sarcini, deoarece ribavirina poate fi foarte dăunătoare fătului:

- dacă sunteți o **femeie** aflată în perioada fertilă care ia Pegasys în asociere cu ribavirină, testul dumneavoastră de sarcină trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 4 luni după întreruperea tratamentului. Dumneavoastră trebuie să utilizați un contraceptiv eficace în timpul tratamentului și timp de 4 luni după întreruperea acestuia. Acest lucru poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.
- dacă sunteți un **bărbat** care ia Pegasys în asociere cu ribavirină, nu întrețineți relații sexuale neprotejate cu o femeie gravidă. Astfel se micșorează riscul ca ribavirina să fie introdusă în organismul femeii. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă în prezent, dar se află în perioada fertilă, aceasta trebuie testată pentru identificarea prezenței unei sarcini în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 7 luni după întreruperea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați un contraceptiv eficace în timpul tratamentului și timp de 7 luni după întreruperea acestuia. Acest lucru poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Nu se cunoaște dacă acest medicament este prezent în laptele uman. De aceea, nu alăptați dacă luați Pegasys. În cazul terapiei asociate cu ribavirină, citiți textele de informare ale medicamentelor care conțin ribavirină.

Citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă sunteți somnolent, obosit sau confuz în timpul tratamentului cu Pegasys.

Pegasys conține alcool benzilic, polisorbitat 80 și sodiu

Acest medicament conține 10 mg alcool benzilic per fiecare flacon care este echivalent cu 10 mg/ml.

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți de respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici. Pegasys nu trebuie administrat la prematuri, nou-născuți sau la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți o boală de ficat sau de rinichi. Aceasta deoarece cantități mari de alcool benzilic se pot acumula în organismul dumneavoastră și pot cauza reacții adverse (denumită “acidoza metabolică”).

Acest medicament conține 0,05 mg de polisorbitat 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbitații pot cauza reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Pegasys

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozajul Pegasys

Medicul dumneavoastră a stabilit doza exactă de Pegasys și vă va spune cât de frecvent să îl utilizați. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului. Nu depășiți doza recomandată.

Pegasys se utilizează singur doar dacă, dintr-un anumit motiv, nu puteți lua ribavirină.

Pegasys utilizat singur sau în asociere cu ribavirina se administrează, de obicei, în doză de 180 micrograme, o dată pe săptămână.

Durata tratamentului asociat variază de la 4 la 18 luni, în funcție de tipul de virus cu care sunteți infectat, de răspunsul la tratament și dacă ați mai fost tratat înainte. Vă rugăm să verificați cu medicul dumneavoastră și să respectați durata recomandată a tratamentului. De regulă, injecția cu Pegasys se administrează seara la culcare.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră a stabilit doza exactă de Pegasys pentru copilul dumneavoastră și vă va spune cât de frecvent să îl utilizați. Doza uzuală de Pegasys se stabilește în funcție de înălțimea și greutatea copilului dumneavoastră. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului. La copii și adolescenți, se recomandă să se utilizeze Pegasys seringă preumplută deoarece permite ajustarea dozelor. Nu depășiți doza recomandată.

La copii cu hepatită C cronică, durata tratamentului asociat variază de la 6 la 12 luni, în funcție de tipul de virus cu care este infectat copilul dumneavoastră și de răspunsul lui la tratament. În cazul hepatitei B cronice, tratamentul cu Pegasys este de 48 de săptămâni. Vă rugăm să verificați cu medicul

dumneavoastră și să respectați durata recomandată a tratamentului. De regulă, injecția cu Pegasys se administrează seara la culcare.

Pegasys este destinat administrării subcutanate (sub piele). Aceasta înseamnă că Pegasys se injectează cu un ac scurt, în țesutul gras de sub pielea de pe abdomen sau coapsă. Dacă vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. Instrucțiuni detaliate se găsesc la sfârșitul acestui prospect (vezi „Cum să vă administrați Pegasys”).

Utilizați Pegasys exact așa cum v-a recomandat medicul, atât timp cât v-a fost prescris de medicul dumneavoastră.

Dacă aveți impresia că efectul Pegasys este prea puternic sau prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Tratamentul asociat cu ribavirină în hepatita C cronică

În cazul unui tratament asociat cu Pegasys și ribavirină, vă rugăm să respectați schema de dozare recomandată de către medicul dumneavoastră.

Tratamentul asociat cu alte medicamente în hepatita C cronică

În cazul unui tratament asociat cu Pegasys, vă rugăm să respectați schema de dozare recomandată de către medicul dumneavoastră și să citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Dacă utilizați mai mult Pegasys decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Pegasys

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 1 sau 2 zile față de momentul la care era programată, trebuie să vă injectați doza recomandată cât mai curând posibil. Faceți următoarea injecție în ziua în care este programată.

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 3 sau 5 zile față de momentul la care era programată, trebuie să vă administrați injecția în doza recomandată cât mai curând posibil.

Administrați următoarele doze la intervale de 5 zile până reveniți la acea zi din săptămână în care vă administrați de obicei doza.

De exemplu: Injecția dumneavoastră săptămânală obișnuită cu Pegasys este programată luni.

V-ați amintit vineri că ați uitat să vă administrați luni injecția (4 zile mai târziu). Trebuie să vă injectați doza obișnuită imediat, vineri, și să vă administrați următoarea injecție miercuri (5 zile după doza de vineri). Următoarea dumneavoastră injecție va fi luni, la 5 zile după injecția de miercuri. V-ați întors acum la programul dumneavoastră obișnuit și trebuie să vă continuați injecțiile în fiecare luni.

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 6 zile față de momentul programat, va trebui să așteptați și să vă injectați doza în ziua următoare, adică în ziua dumneavoastră obișnuită de administrare.

Dacă aveți nevoie de ajutor în orice problemă legată de administrarea Pegasys după omiterea unei doze, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La unii oameni a apărut depresie când au utilizat Pegasys singur sau în tratament asociat cu ribavirină și, în unele cazuri, pacienții au avut idei de sinucidere sau comportament agresiv (uneori orientat către cei din jur cum ar fi gânduri de amenințare a vieții altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Solicitați ajutor de urgență dacă observați că deveniți depresiv, aveți idei de sinucidere sau vă schimbați comportamentul. Puteți ruga un membru al familiei sau un prieten apropiat să vă ajute să observați semnele de depresie sau a modificărilor de comportament.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Unii copii și adolescenți tratați cu Pegasys pentru hepatită B cronică timp de 48 de săptămâni nu au luat în greutate sau nu au crescut în înălțime conform standardelor specifice vârstei lor. Nu se știe încă dacă vor reveni la înălțimea sau greutatea estimată, după finalizarea tratamentului.

În timpul tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirină, cu durata de până la un an, unii copii și adolescenți cu hepatită C cronică nu au crescut în înălțime și nu au luat în greutate la fel de mult cum era de așteptat. În timp ce majoritatea copiilor a revenit la înălțimea așteptată în decursul a doi ani după finalizarea tratamentului, iar cei mai mulți din restul copiilor în decurs de șase ani după finalizarea tratamentului, rămâne posibilitatea ca Pegasys să afecteze înălțimea finală a adultului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse: durere severă la nivelul pieptului, tuse persistentă, bătăi neregulate ale inimii, respirație dificilă, confuzie, depresie, durere severă la nivelul stomacului, sânge în scaun (sau scaune de culoare neagră), sângerare nazală severă, febră sau frisoane, afectarea vederii. Aceste reacții adverse pot fi grave și puteți avea nevoie urgent de asistență medicală.

Reacții adverse foarte frecvente din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) sunt:

Tulburări metabolice: pierdere a poftei de mâncare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos: sentimente depresive (a te simți mic, a avea sentimente neplăcute față de propria persoană sau lipsa speranței), anxietate, incapacitate de a dormi, durere de cap, dificultăți de concentrare și amețeli

Tulburări ale respirației: tuse, scurtare a respirației

Tulburări ale sistemului digestiv: diaree, greață, durere abdominală

Afecțiuni cutanate: cădere a părului și reacții la nivelul pielii (incluzând mâncărime, dermatită și uscare a pielii)

Tulburări ale mușchilor și oaselor: durere la nivelul articulațiilor și mușchilor

Tulburări generale: febră, slăbiciune, oboseală, convulsii, frisoane, durere, iritație la nivelul locului de injectare și iritabilitate (a deveni supărat cu ușurință)

Reacții adverse frecvente din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 10 pacienți) sunt:

Infecții: infecții fungice, virale și bacteriene. Infecții la nivelul tractului respirator superior, bronșită, infecția fungică a gurii și herpes (o infecție virală recurentă, frecventă, care apare la nivelul buzelor, gurii)

Tulburări hematologice: număr mic de trombocite (afectează capacitatea de coagulare a sângelui), anemie (număr mic de celule roșii) și mărirea în volum a glandelor limfatice

Tulburări ale sistemului hormonal: glandă tiroidă hiperactivă sau hipoactivă

Tulburări psihice și ale sistemului nervos: modificări ale dispoziției/emoționale, agresivitate, nervozitate, scădere a apetitului sexual, memorie deficitară, leșin, scădere a puterii musculare, migrenă, amorteți, furnicături, senzație de arsură, tremor, modificări ale gustului, coșmaruri, insomnie

Tulburări oculare: vedere încețoșată, durere la nivelul ochilor, ochi inflamați și uscați

Tulburări acustice și vestibulare: dureri la nivelul urechii

Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: ritm rapid al inimii, pulsații ale bătailor inimii, umflare a extremităților, înroșire a feței
Tulburări ale respirației: scurtare a respirației la efort, sângerări la nivelul nasului, inflamație a nasului și gâtului, infecții la nivelul nasului și sinusurilor (spațiile cu aer din oasele capului și feței), secreție nazală abundentă, durere în gât
Tulburări ale sistemului digestiv: vărsături, indigestie, dificultăți la înghițire, ulcerăție la nivelul gurii, sângerări la nivelul gingiilor, inflamație a limbii și gurii, flatulență (cantitate în exces de aer sau gaze), gură uscată și scădere în greutate
Afecțiuni cutanate: erupție trecătoare pe piele, transpirații abundente, psoriazis, urticarie, eczeme, sensibilitate la lumină, transpirații nocturne
Tulburări ale mușchilor și oaselor: durere de spate, inflamație a articulațiilor, slăbiciune musculară, durere osoasă, durere în gât, durere musculară, crampe musculare
Tulburări ale aparatului genital: impotență (incapacitate de a menține o erecție)
Tulburări generale: durere în piept, simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău (a nu te simți bine), letargie, bufeuri, sete

Reacții adverse mai puțin frecvente, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți) sunt:

Infecții: infecții la nivelul plămânilor, infecții ale pielii
Tumori benigne și maligne: tumoră hepatică
Tulburări ale sistemului imunitar: sarcoidoză (zone de țesut inflammat care apar pe tot corpul), inflamație a tiroidei
Tulburări ale sistemului hormonal: diabet zaharat (concentrație mare de zahăr în sânge)
Tulburări metabolice: deshidratare
Tulburări psihice și ale sistemului nervos: gânduri de suicid, halucinații, neuropatie periferică (tulburare a nervilor care afectează extremitățile)
Tulburări oculare: sângerare retiniană (în spatele ochiului)
Tulburări acustice și vestibulare: pierdere a auzului
Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: tensiune arterială mare
Tulburări ale respirației: respirație șuierătoare
Tulburări ale sistemului digestiv: sângerare gastro-intestinală
Tulburări hepatice: funcționare deficitară a ficatului

Reacții adverse rare, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți) sunt:

Infecții: infecții la nivelul inimii, infecții la nivelul urechii externe
Tulburări hematologice: reducere severă a numărului celulelor roșii ale sângelui, celulelor albe și trombocitelor
Tulburări ale sistemului imunitar: reacție alergică severă, lupus eritematos sistemic (o boală în care organismul atacă propriile celule), poliartrită reumatoidă (o boală autoimună)
Tulburări ale sistemului hormonal: cetoacidoză diabetică, o complicație a diabetului zaharat necontrolat
Tulburări psihice și ale sistemului nervos: suicid, tulburare psihotică (probleme severe de personalitate și deteriorarea comportării sociale normale), comă (o stare de pierdere a conștienței profundă, prelungită), convulsii, paralizie facială (slăbiciune a mușchilor feței)
Tulburări oculare: inflamație și umflare a nervului optic, inflamație retiniană, ulcerăție corneană
Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: infarct miocardic, insuficiență cardiacă, durere la nivelul inimii, ritm rapid al inimii, tulburări ale ritmului inimii sau inflamație a învelișului inimii și a mușchiului cardiac, hemoragii cerebrale și inflamație a vaselor de sânge
Tulburări ale respirației: pneumonie interstițială (inflamație a plămânilor inclusiv cu deces), cheaguri de sânge în plămân
Tulburări ale sistemului digestiv: ulcer gastric, inflamație a pancreasului
Tulburări hepatice: insuficiență hepatică, inflamație a ductului biliar, ficat gras
Tulburări ale mușchilor și oaselor: inflamație a mușchilor
Tulburări ale rinichilor: insuficiență a rinichilor

Leziuni sau intoxicații: supradozaj

Reacții adverse foarte rare, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 10 000 de pacienți) sunt:

Tulburări hematologice: anemie aplastică (incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii ale sângelui, celule albe ale sângelui și trombocite)

Tulburări ale sistemului imunitar: purpură trombocitopenică idiopatică (sau trombocică) (număr crescut de vânătași, sângerare, scădere a numărului de trombocite, anemie și slăbiciune extremă)

Tulburări oculare: pierdere a vederii

Afecțiuni cutanate: necroză epidermică toxică/sindrom Stevens Johnson/eritem polimorf (o serie de erupții trecătoare pe piele cu grade diferite de severitate, incluzând deces, care pot fi asociate cu vezicule la nivelul gurii, nasului, ochilor și la nivelul altor membrane mucoase și descumare a pielii în zona afectată), angioedem (umflare a pielii și mucoasei)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Tulburări hematologice: aplazie pură a celulelor roșii (o formă severă de anemie în care are loc scăderea sau întreruperea producției de celule roșii); aceasta poate duce la apariția unor simptome, cum este aceea de a vă simți foarte obosit, fără energie

Tulburări ale sistemului imunitar: sindrom Vogt Koyanagi Harada – o boală rară caracterizată prin pierderea vederii, auzului și pigmentarea pielii; respingerea transplantului hepatic sau renal

Tulburări psihice și ale sistemului nervos: manie (episoade de creștere exagerată a stării de dispoziție) și tulburări bipolare (episoade de creștere exagerată a stării de dispoziție alternând cu tristețe și disperare); gânduri de amenințare a vieții altora, accident vascular cerebral

Tulburări oculare: o formă rară de dezlipire de retină cu lichid în retină

Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: ischemie periferică (aprovizionarea insuficientă cu sânge a extremităților)

Tulburări ale sistemului digestiv: colită ischemică (aprovizionarea insuficientă cu sânge a intestinelor), modificări de culoare a limbii

Tulburări ale mușchilor și oaselor: deteriorare gravă a mușchilor și durere

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu Pegasys.

Când Pegasys este utilizat singur la pacienții cu hepatită B sau C, este mai puțin probabil să apară unele dintre aceste reacții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pegasys

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul sau cutia sunt deteriorate, dacă soluția este tulbure, dacă prezintă particule în suspensie sau dacă medicamentul are o altă culoare decât de la incolor până la galben deschis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pegasys

- Substanța activă este peginterferon alfa-2a. Fiecare flacon cu 1,0 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 180 micrograme.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Pegasys și conținutul ambalajului

Pegasys se prezintă sub formă de soluție injectabilă în flacon (1 ml). Acest medicament este disponibil în cutii conținând 1 sau 4 flacoane unidoză. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Fabricantul

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Cum să vă administrați Pegasys

Următoarele instrucțiuni vă explică cum trebuie utilizate flacoanele unidoză de Pegasys pentru auto-administrare sau pentru administrarea la copilul dumneavoastră. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră și asistentul/asistenta acestuia vă vor instrui asupra modului în care trebuie administrate injecțiile.

Pregătirea

Spălați-vă cu atenție pe mâini înainte de a atinge vreunul dintre obiecte.

Procurați-vă materialele necesare înainte de a începe:

Incluse în cutie:

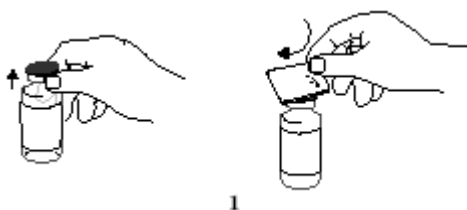
- un flacon cu Pegasys soluție injectabilă

Neincluse în cutie:

- o seringă a 1 ml
- un ac lung pentru a trage Pegasys din flacon
- un ac scurt pentru injecția subcutanată
- un tampon pentru dezinfectare
- un bandaj mic sau tifon steril
- un bandaj adeziv
- un recipient pentru deșeuri

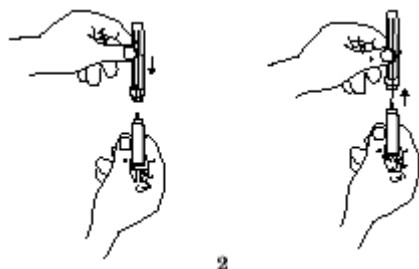
Măsurarea dozei de Pegasys

- Îndepărtați capacul de protecție al flaconului de Pegasys (1).



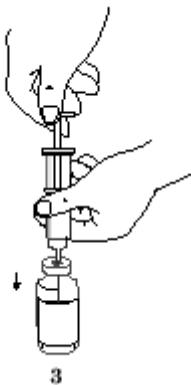
- Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu tamponul pentru dezinfectare. Puteți să păstrați tamponul pentru dezinfectarea zonei de piele unde vă veți injecta Pegasys.

- Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii.
- Luați acul lung și atașați-l bine la vârful seringii (2).



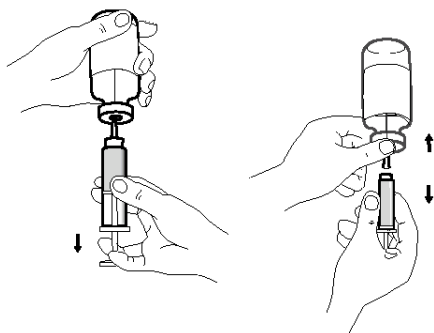
- Scoateți protecția acului fără să-l atingeți și țineți seringă cu acul în mână.

- Introduceți acul prin dopul de cauciuc al flaconului de Pegasys (3).



3

- Țineți flaconul și seringă într-o mână și întoarceți flaconul și seringă în jos (4).



4

Ținând seringă cu acul îndreptat în sus, asigurați-vă că vârful acului se găsește în soluția de Pegasys. Cealaltă mână vă este liberă să miște pistonul seringii.

- Trageți încet înapoi pistonul pentru a trage în seringă puțin mai mult decât doza prescrisă de medicul dumneavoastră.
- Țineți seringă cu acul în flacon îndreptat în sus, detașați seringă de la acul lung, păstrând acul în flacon și fără să atingeți vârful seringii.
- Luați acul scurt și atașați-l bine la vârful seringii (5).

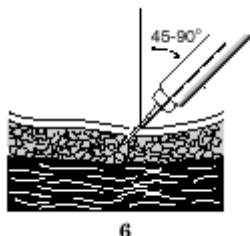


5

- Scoateți protecția acului de pe acul seringii.
- Verificați prezența bulelor de aer din seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi. Pentru a scoate bulele de aer din seringă, țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Loviți ușor cu degetul seringă pentru a aduce bulele la vârful acesteia. Împingeți pistonul ușor în sus până la doza corectă. Puneți la loc protecția acului și așezați seringă în poziție orizontală până când este gata de utilizare.
- Înainte de injectare, așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei sau încălziți seringă între palme.
- Inspectați vizual soluția înainte de administrare: nu o utilizați dacă prezintă modificări de culoare sau particule. Acum sunteți gata să vă injectați doza.

Injectarea soluției

- Alegeți locul pentru injectare la nivelul abdomenului sau coapsei (exceptând ombilicul sau linia taliei). Schimbați de fiecare dată locul în care injectați.
- Curățați și dezinfectați pielea din locul în care veți efectua injecția cu tamponul de dezinfectare.
- Așteptați ca zona să se usuce.
- Îndepărtați protecția acului.
- Cu o mână formați un pli de piele. Cu cealaltă mână țineți seringă ca și cum ați ține un creion.
- Introduceți acul pe toată lungimea lui în pliul de piele sub un unghi de 45° până la 90° (6).



- Injectați soluția împingând ușor pistonul până la capăt.
- Retrageți brusc acul din piele.
- Dacă este nevoie, presăți locul de injectare cu un mic bandaj sau cu un tifon steril timp de câteva secunde.

Nu masați locul de injectare. Dacă sângerează, acoperiți cu un bandaj adeziv.

Eliminarea materialelor folosite pentru injectare

Seringa, acul și toate materialele pentru injectare sunt de unică folosință și trebuie aruncate după injectare. Aruncați seringă și acul în siguranță, într-un recipient închis. Cereți medicului, spitalului sau farmacistului dumneavoastră să vă indice un recipient adecvat.

Prospect: Informații pentru utilizator

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
peginterferon alfa-2a

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pegasys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pegasys
3. Cum să utilizați Pegasys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pegasys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pegasys și pentru ce se utilizează

Pegasys conține substanța activă peginterferon alfa-2a care este un interferon cu acțiune de lungă durată. Interferonul este o proteină care modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutându-l în lupta împotriva infecțiilor și bolilor severe, precum și în blocarea dezvoltării celulelor canceroase.

Pegasys se utilizează pentru tratarea policitemiei vera sau a trombocitemiei esențiale la adulți. Policitemia vera și trombocitemia esențială sunt tipuri rare de cancer în care măduva osoasă produce prea multe celule roșii, celule albe și trombocite (celule care ajută sângele să se coaguleze).

Policitemie vera și trombocitemie esențială: Pegasys se utilizează singur.

De asemenea, Pegasys este utilizat pentru a trata hepatita B cronică sau hepatita C cronică la adulți. Este, de asemenea, utilizat pentru a trata hepatita B cronică la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau mai mare și hepatita C cronică la copii și adolescenți, cu vârsta de 5 ani sau mai mare, care nu au fost tratați anterior. Ambele hepatite cronice B și C sunt infecții virale ale ficatului.

Hepatită B cronică: de regulă, Pegasys este utilizat singur.

Hepatită C cronică: Pegasys este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC).

Citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pegasys

Nu utilizați Pegasys

- dacă sunteți alergic la peginterferon alfa-2a, la oricare dintre interferoni sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă ați suferit vreodată un infarct miocardic sau dacă ați fost vreodată spitalizat, în ultimele șase luni, din cauza unor dureri grave la nivelul pieptului.
- dacă ați avut vreodată sau aveți o boală autoimună (de exemplu poliartrită reumatoidă, psoriazis sau boală inflamatorie intestinală).
- dacă aveți o boală la nivelul glandei tiroide care nu este menținută sub control cu medicamente.
- dacă aveți o boală hepatică avansată, iar ficatul dumneavoastră nu funcționează normal (de exemplu, vi s-a îngălbenit pielea).
- dacă pacientul este un copil cu vârsta mai mică de 3 ani.
- dacă pacientul este un copil care are sau a avut afecțiuni psihice grave, cum sunt depresie severă sau gânduri de suicid.
- dacă sunteți infectat atât cu virusul hepatitei C cât și cu virusul imunodeficienței umane, iar ficatul dumneavoastră nu mai funcționează normal (de exemplu, vi s-a îngălbenit pielea).
- dacă sunteți în tratament cu telbivudină, un medicament pentru infecția cu virusul hepatitei B (vezi “Pegasys împreună cu alte medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Pegasys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă ați avut o tulburare nervoasă sau mintală severă.
- dacă ați suferit vreodată de depresie sau dacă ați avut simptome asociate cu depresia (de exemplu, sentimente de tristețe, respingere etc.).
- dacă sunteți un adult care are sau a avut în trecut probleme cu abuzul de substanțe (de exemplu, alcool sau droguri).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în timpul tratamentului cu Pegasys.
- dacă aveți o problemă cu ficatul, alta decât hepatita B sau C.
- dacă aveți diabet zaharat sau tensiune arterială mare, medicul dumneavoastră s-ar putea să vă recomande un examen al ochilor.
- dacă vi s-a spus că aveți sindromul VKH.
- dacă aveți o boală tiroidiană care nu este bine controlată cu medicamente.
- dacă ați avut vreodată anemie.
- dacă ați avut un transplant de organ (ficat sau rinichi) sau aveți unul planificat în viitorul apropiat.
- dacă sunteți infectat și cu HIV și sunteți tratat cu medicamente anti-HIV.
- dacă ați fost retras din tratamentul anterior pentru hepatita C din cauza anemiei sau a numărului mic de celule în sânge.

Odată ce ați început tratamentul cu Pegasys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă dezvoltăți simptome asociate cu depresia (de exemplu, sentimente de tristețe, respingere etc.) (vezi pct. 4).
- dacă observați o modificare a vederii.
- dacă vă apar simptome asociate cu răceala sau altă infecție respiratorie (cum sunt tuse, febră sau orice dificultate în respirație).
- dacă credeți că aveți o infecție (cum este pneumonia) deoarece în timpul tratamentului cu Pegasys, temporar, puteți prezenta un risc mai mare de apariție a infecțiilor.
- dacă vă apar orice semne de sângerare sau vânătăi neobișnuite, verificați imediat cu medicul dumneavoastră.
- dacă în timpul tratamentului vă apar semne ale unei reacții alergice severe (cum sunt dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie), solicitați imediat asistență medicală.
- dacă prezentați simptome ale sindromului Vogt-Koyanagi-Harada; o asociere de simptome cum sunt rigiditate a gâtului, durere de cap, pierdere a culorii pielii sau a părului, tulburări la nivelul ochilor (cum este vederea încețoșată) și/sau tulburări ale auzului (cum este țiuitul în urechi).

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va recolta probe de sânge în mod regulat, pentru a verifica modificările celulelor albe din sângele dumneavoastră (celule care luptă împotriva infecției),

celulelor roșii (celule care transportă oxigenul), trombocitelor (celule care formează cheagul de sânge), funcția ficatului, valorile glicemiei (cantitatea de zahăr din sânge) sau modificările altor valori de laborator.

La pacienții cărora li s-a administrat terapie asociată de Pegasys și ribavirină s-au raportat tulburări la nivelul dinților și gingiilor, care pot duce la pierderea dinților. În plus, în timpul tratamentului de lungă durată cu terapia asociată cu Pegasys și ribavirină, uscăciunea gurii poate avea un efect negativ asupra dinților și asupra mucoasei de la nivelul gurii. Trebuie să vă spălați pe dinți minuțios, de două ori pe zi, și să faceți examinări dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă prezentați aceste reacții, clătiți-vă minuțios gura după.

Copii și adolescenți

Indicație pentru policitemie vera și trombocitemie esențială:

Pegasys nu trebuie administrat la copii și adolescenți, întrucât nu sunt disponibile informații privind utilizarea Pegasys la această grupă de vârstă pentru aceste indicații.

Indicație pentru hepatita B și C cronică:

Utilizarea Pegasys este restricționată la copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani sau mai mari, cu hepatită C cronică și la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani sau mai mari, cu hepatită B cronică.

Pegasys nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 3 ani deoarece conține alcool benzilic și poate cauza reacții toxice și reacții alergice la acești copii.

- **Dacă copilul dumneavoastră are sau a avut în trecut tulburări psihice, spuneți medicului dumneavoastră, care va urmări copilul dumneavoastră pentru semnele sau simptomele depresiei (vezi pct. 4).**
- **Atunci când i se administrează Pegasys, copilul dumneavoastră poate avea o creștere sau o dezvoltare mai lentă (vezi pct. 4).**

Pegasys împreună cu alte medicamente:

Nu utilizați Pegasys dacă sunteți în tratament cu telbivudină (vezi “Nu utilizați Pegasys”) deoarece asocierea acestor medicamente crește riscul dezvoltării neuropatiei periferice (amorteală, furnicături și/sau senzații de arsură în brațe și/sau picioare). Ca urmare, asocierea de Pegasys cu telbivudină este contraindicată. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți în tratament cu telbivudină.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru astm bronșic, deoarece poate fi necesar ca doza acestora să fie modificată.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați tratament anti-HIV. Acidoza lactică și deteriorarea funcției ficatului sunt reacțiile adverse asociate terapiei antiretrovirale foarte active (HAART), un tratament pentru HIV. Dacă urmați terapie antiretrovirală foarte activă, adăugarea de Pegasys + ribavirină poate crește riscul dumneavoastră de acidoză lactică sau de insuficiență hepatică. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a observa apariția semnelor și simptomelor acestor tulburări. Pacienții care sunt tratați cu zidovudină în asociere cu ribavirină și interferoni alfa prezintă un risc crescut de a dezvolta anemie. Pacienții care sunt tratați cu azatioprină în asociere cu ribavirină și peginterferon prezintă un risc crescut de a dezvolta tulburări sanguine severe. Vă rugăm să citiți neapărat și prospectul pentru ribavirină.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Când Pegasys este utilizat în asociere cu ribavirină, pacienții de ambele sexe trebuie să ia măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală dacă există orice posibilitate de instalare a unei sarcini, deoarece ribavirina poate fi foarte dăunătoare fătului:

- dacă sunteți **o femeie** aflată în perioada fertilă care ia Pegasys în asociere cu ribavirină, testul dumneavoastră de sarcină trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 4 luni după întreruperea tratamentului. Dumneavoastră trebuie să utilizați un contraceptiv eficace în timpul tratamentului și timp de 4 luni după întreruperea acestuia. Acest lucru poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.
- dacă sunteți **un bărbat** care ia Pegasys în asociere cu ribavirină, nu întrețineți relații sexuale neprotejate cu o femeie gravidă. Astfel se micșorează riscul ca ribavirina să fie introdusă în organismul femeii. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă în prezent, dar se află în perioada fertilă, aceasta trebuie testată pentru identificarea prezenței unei sarcini în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 7 luni după întreruperea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați un contraceptiv eficace în timpul tratamentului și timp de 7 luni după întreruperea acestuia. Acest lucru poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Nu se cunoaște dacă acest medicament este prezent în laptele uman. De aceea, nu alăptați dacă luați Pegasys. În cazul terapiei asociate cu ribavirină, citiți textele de informare ale medicamentelor care conțin ribavirină.

Citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă sunteți somnolent, obosit sau confuz în timpul tratamentului cu Pegasys.

Pegasys conține alcool benzilic, polisorbato 80 și sodiu

Acest medicament conține 5 mg alcool benzilic per fiecare seringă preumplută care este echivalent cu 10 mg/ml.

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți de respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici. Pegasys nu trebuie administrat la prematuri, nou-născuți sau la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți o boală de ficat sau de rinichi. Aceasta deoarece cantități mari de alcool benzilic se pot acumula în organismul dumneavoastră și pot cauza reacții adverse (denumită “acidoza metabolică”).

Acest medicament conține 0,025 mg de polisorbato 80 per fiecare seringă preumplută echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbati pot cauza reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Pegasys

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozajul Pegasys

Medicul dumneavoastră a stabilit doza exactă de Pegasys și vă va spune cât de frecvent să îl utilizați. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului. Nu depășiți doza recomandată.

Policitemie vera și trombocitemie esențială – la adulți

Pentru tratamentul policitemiei vera sau al trombocitemiei esențiale, Pegasys se administrează singur, subcutanat, în doza inițială recomandată de 45 micrograme o dată pe săptămână și de regulă se crește doza în trepte cu câte 45 micrograme pe lună, până la maxim 180 micrograme o dată pe săptămână, administrate subcutanat.

Medicul dumneavoastră poate stabili adaptarea dozei și/sau prelungirea intervalului dintre administrări.

Hepatita B și C – la adulți

Pegasys se utilizează singur doar dacă, dintr-un anumit motiv, nu puteți lua ribavirină.

Pegasys utilizat singur sau în asociere cu ribavirina se administrează de obicei în doză de 180 micrograme o dată pe săptămână. Vezi și punctele de mai jos pentru tratamentele asociate. Durata tratamentului asociat variază de la 4 la 18 luni, în funcție de tipul de virus cu care sunteți infectat, de răspunsul la tratament și dacă ați mai fost tratat înainte.

Vă rugăm să verificați cu medicul dumneavoastră și să respectați durata recomandată a tratamentului. De regulă, injecția cu Pegasys se administrează seara la culcare.

Utilizarea la copii și adolescenți

Hepatita B (vârsta minimă 3 ani) și hepatita C (vârsta minimă 5 ani)

Medicul dumneavoastră a stabilit doza exactă de Pegasys pentru copilul dumneavoastră și vă va spune cât de frecvent să îl utilizați. Doza uzuală de Pegasys se stabilește în funcție de înălțimea și greutatea copilului dumneavoastră. Dacă este necesar, doza poate fi modificată în timpul tratamentului. La copii și adolescenți, se recomandă să se utilizeze Pegasys seringă preumplută deoarece permite ajustarea dozelor. Nu depășiți doza recomandată.

La copii cu hepatită C cronică, durata tratamentului asociat variază de la 6 la 12 luni, în funcție de tipul de virus cu care este infectat copilul dumneavoastră și de răspunsul lui la tratament. În cazul hepatitei B cronice, tratamentul cu Pegasys este de 48 de săptămâni. Vă rugăm să verificați cu medicul dumneavoastră și să respectați durata recomandată a tratamentului. De regulă, injecția cu Pegasys se administrează seara la culcare.

Pegasys este destinat administrării subcutanate (sub piele). Aceasta înseamnă că Pegasys se injectează cu un ac scurt, în țesutul gras de sub pielea de pe abdomen sau coapsă. Dacă vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. Instrucțiuni detaliate se găsesc la sfârșitul acestui prospect (vezi „Cum să vă administrați Pegasys”).

Utilizați Pegasys exact așa cum v-a recomandat medicul, atât timp cât v-a fost prescris de medicul dumneavoastră.

Dacă aveți impresia că efectul Pegasys este prea puternic sau prea slab, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Tratamentul asociat cu ribavirină în hepatita C cronică (toți pacienții cu vârsta minimă 5 ani)

În cazul unui tratament asociat cu Pegasys și ribavirină, vă rugăm să respectați schema de dozare recomandată de către medicul dumneavoastră.

Tratamentul asociat cu alte medicamente în hepatita C cronică (toți pacienții cu vârsta minimă 5 ani)

În cazul unui tratament asociat cu Pegasys, vă rugăm să respectați schema de dozare recomandată de către medicul dumneavoastră și să citiți, de asemenea, prospectele medicamentelor care sunt utilizate în asociere cu Pegasys.

Dacă utilizați mai mult Pegasys decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Pegasys

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 1 sau 2 zile față de momentul la care era programată, trebuie să vă injectați doza recomandată cât mai curând posibil. Faceți următoarea injecție în ziua în care este programată.

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 3 sau 5 zile față de momentul la care era programată, trebuie să vă administrați injecția în doza recomandată cât mai curând posibil.

Administrați următoarele doze la intervale de 5 zile până reveniți la acea zi din săptămână în care vă administrați de obicei doza.

De exemplu: Injecția dumneavoastră săptămânală obișnuită cu Pegasys este programată luni. V-ați amintit vineri că ați uitat să vă administrați luni injecția (4 zile mai târziu). Trebuie să vă injectați doza obișnuită imediat, vineri, și să vă administrați următoarea injecție miercuri (5 zile după doza de vineri). Următoarea dumneavoastră injecție va fi luni, la 5 zile după injecția de miercuri. V-ați întors acum la programul dumneavoastră obișnuit și trebuie să vă continuați injecțiile în fiecare luni.

Dacă vă dați seama că ați uitat să vă administrați injecția după 6 zile față de momentul programat, va trebui să așteptați și să vă injectați doza în ziua următoare, adică în ziua dumneavoastră obișnuită de administrare.

Dacă aveți nevoie de ajutor în orice problemă legată de administrarea Pegasys după omiterea unei doze, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La unii oameni a apărut depresie când au utilizat Pegasys singur sau în tratament asociat cu ribavirină și, în unele cazuri, pacienții au avut idei de sinucidere sau comportament agresiv (uneori orientat către cei din jur cum ar fi gânduri de amenințare a vieții altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Solicitați ajutor de urgență dacă observați că deveniți depresiv, aveți idei de sinucidere sau vă schimbați comportamentul. Puteți ruga un membru al familiei sau un prieten apropiat să vă ajute să observați semnele de depresie sau a modificărilor de comportament.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Unii copii și adolescenți tratați cu Pegasys pentru hepatită B cronică timp de 48 de săptămâni, nu au luat în greutate sau nu au crescut în înălțime conform standardelor specifice vârstei lor. Nu se știe încă dacă vor reveni la înălțimea sau greutatea estimată, după finalizarea tratamentului.

În timpul tratamentului cu Pegasys în asociere cu ribavirină, cu durata de până la un an, unii copii și adolescenți cu hepatită C cronică nu au crescut în înălțime și nu au luat în greutate la fel de mult cum era de așteptat. În timp ce majoritatea copiilor a revenit la înălțimea așteptată în decursul a doi ani după finalizarea tratamentului, iar cei mai mulți din restul copiilor în decurs de șase ani după finalizarea tratamentului, rămâne posibilitatea ca Pegasys să afecteze înălțimea finală a adultului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse: durere severă la nivelul pieptului, tuse persistentă, bătăi neregulate ale inimii, respirație dificilă, confuzie, depresie, durere severă la nivelul stomacului, sângerare în scaun (sau scaune de culoare neagră), sângerare nazală severă, febră sau frisoane, afectarea vederii. Aceste reacții adverse pot fi grave și puteți avea nevoie urgent de asistență medicală.

Reacții adverse foarte frecvente din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) sunt:

Tulburări metabolice: pierdere a poftei de mâncare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos: sentimente depresive (a te simți mic, a avea sentimente neplăcute față de propria persoană sau lipsa speranței), anxietate, incapacitate de a dormi, durere de cap, dificultăți de concentrare și amețeli

Tulburări ale respirației: tuse, scurtare a respirației

Tulburări ale sistemului digestiv: diaree, greață, durere abdominală

Afecțiuni cutanate: cădere a părului și reacții la nivelul pielii (incluzând mâncărime, dermatită și uscare a pielii)

Tulburări ale mușchilor și oaselor: durere la nivelul articulațiilor și mușchilor

Tulburări generale: febră, slăbiciune, oboseală, convulsii, frisoane, durere, iritație la nivelul locului de injectare și iritabilitate (a deveni supărat cu ușurință)

Reacții adverse frecvente din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

Infecții: infecții fungice, virale și bacteriene. Infecții la nivelul tractului respirator superior, bronșită, infecția fungică a gurii și herpes (o infecție virală recurentă, frecventă, care apare la nivelul buzelor, gurii)

Tulburări hematologice: număr mic de trombocite (afectează capacitatea de coagulare a sângelui), anemie (număr mic de celule roșii) și mărirea în volum a glandelor limfatice

Tulburări ale sistemului hormonal: glandă tiroidă hiperactivă sau hipoactivă

Tulburări psihice și ale sistemului nervos: modificări ale dispoziției/emoționale, agresivitate, nervozitate, scădere a apetitului sexual, memorie deficitară, leșin, scădere a puterii musculare, migrenă, amorțeli, furnicături, senzație de arsură, tremor, modificări ale gustului, coșmaruri, insomnie

Tulburări oculare: vedere încețoșată, durere la nivelul ochilor, ochi inflamați și uscați

Tulburări acustice și vestibulare: dureri la nivelul urechii

Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: ritm rapid al inimii, pulsații ale bătăilor inimii, umflare a extremităților, înroșire a feței

Tulburări ale respirației: scurtare a respirației la efort, sângerări la nivelul nasului, inflamație a nasului și gâtului, infecții la nivelul nasului și sinusurilor (spațiile cu aer din oasele capului și feței), secreție nazală abundentă, durere în gât

Tulburări ale sistemului digestiv: vărsături, indigestie, dificultăți la înghițire, ulceratie la nivelul gurii, sângerări la nivelul gingiilor, inflamație a limbii și gurii, flatulență (cantitate în exces de aer sau gaze), gură uscată și scădere în greutate

Afecțiuni cutanate: erupție trecătoare pe piele, transpirații abundente, psoriazis, urticarie, eczeme, sensibilitate la lumină, transpirații nocturne

Tulburări ale mușchilor și oaselor: durere de spate, inflamație a articulațiilor, slăbiciune musculară, durere osoasă, durere în gât, durere musculară, crampe musculare

Tulburări ale aparatului genital: impotență (incapacitate de a menține o erecție)

Tulburări generale: durere în piept, simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău (a nu te simți bine), letargie, bufeuri, sete

Reacții adverse mai puțin frecvente, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți) sunt:

Infecții: infecții la nivelul plămânilor, infecții ale pielii

Tumori benigne și maligne: tumoră hepatică

Tulburări ale sistemului imunitar: sarcoidoză (zone de țesut inflammat care apar pe tot corpul), inflamație a tiroidei
Tulburări ale sistemului hormonal: diabet zaharat (concentrație mare de zahăr în sânge)
Tulburări metabolice: deshidratare
Tulburări psihice și ale sistemului nervos: gânduri de suicid, halucinații, neuropatie periferică (tulburare a nervilor care afectează extremitățile)
Tulburări oculare: sângerare retiniană (în spatele ochiului)
Tulburări acustice și vestibulare: pierdere a auzului
Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: tensiune arterială mare
Tulburări ale respirației: respirație șuierătoare
Tulburări ale sistemului digestiv: sângerare gastro-intestinală
Tulburări hepatice: funcționare deficitară a ficatului

Reacții adverse rare, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 1 000 de pacienți) sunt:

Infecții: infecții la nivelul inimii, infecții la nivelul urechii externe
Tulburări hematologice: reducere severă a numărului celulelor roșii ale sângelui, celulelor albe și trombocitelor
Tulburări ale sistemului imunitar: reacție alergică severă, lupus eritematos sistemic (o boală în care organismul atacă propriile celule), poliartrită reumatoidă (o boală autoimună)
Tulburări ale sistemului hormonal: cetoacidoză diabetică, o complicație a diabetului zaharat necontrolat
Tulburări psihice și ale sistemului nervos: suicid, tulburare psihotică (probleme severe de personalitate și deteriorarea comportării sociale normale), comă (o stare de pierdere a conștiinței profundă, prelungită), convulsii, paralizie facială (slăbiciune a mușchilor feței)
Tulburări oculare: inflamație și umflare a nervului optic, inflamație retiniană, ulcerăție corneană
Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: infarct miocardic, insuficiență cardiacă, durere la nivelul inimii, ritm rapid al inimii, tulburări ale ritmului inimii sau inflamație a învelișului inimii și a mușchiului cardiac, hemoragii cerebrale și inflamație a vaselor de sânge
Tulburări ale respirației: pneumonie interstițială (inflamație a plămânilor inclusiv cu deces), cheaguri de sânge în plămân
Tulburări ale sistemului digestiv: ulcer gastric, inflamație a pancreasului
Tulburări hepatice: insuficiență hepatică, inflamație a ductului biliar, ficat gras
Tulburări ale mușchilor și oaselor: inflamație a mușchilor
Tulburări ale rinichilor: insuficiență a rinichilor
Leziuni sau intoxicații: supradozaj

Reacții adverse foarte rare, din timpul tratamentului asociat cu Pegasys și ribavirină (pot afecta până la 1 din 10 000 de pacienți) sunt:

Tulburări hematologice: anemie aplastică (incapacitatea măduvei osoase de a produce celule roșii ale sângelui, celule albe ale sângelui și trombocite)
Tulburări ale sistemului imunitar: purpură trombocitopenică idiopatică (sau trombocică) (număr crescut de vânătăi, sângerare, scădere a numărului de trombocite, anemie și slăbiciune extremă);
Tulburări oculare: pierdere a vederii
Afecțiuni cutanate: necroliză epidermică toxică/sindrom Stevens Johnson/eritem polimorf (o serie de erupții trecătoare pe piele cu grade diferite de severitate, incluzând deces, care pot fi asociate cu vezicule la nivelul gurii, nasului, ochilor și la nivelul altor membrane mucoase și descuamare a pielii în zona afectată), angioedem (umflare a pielii și mucoasei)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Tulburări hematologice: aplazie pură a celulelor roșii (o formă severă de anemie în care are loc scăderea sau întreruperea producției de celule roșii); aceasta poate duce la apariția unor simptome, cum este aceea de a vă simți foarte obosit, fără energie

Tulburări ale sistemului imunitar: sindrom Vogt Koyanagi Harada – o boală rară caracterizată prin pierderea vederii, auzului și pigmentarea pielii; respingerea transplantului hepatic sau renal
Tulburări psihice și ale sistemului nervos: manie (episoade de creștere exagerată a stării de dispoziție) și tulburări bipolare (episoade de creștere exagerată a stării de dispoziție alternând cu tristețe și disperare); gânduri de amenințare a vieții altora, accident vascular cerebral
Tulburări oculare: o formă rară de dezlipire de retină cu lichid în retină
Tulburări ale inimii și ale vaselor de sânge: ischemie periferică (aprovizionarea insuficientă cu sânge a extremităților)
Tulburări ale sistemului digestiv: colită ischemică (aprovizionarea insuficientă cu sânge a intestinelor), modificări de culoare a limbii
Tulburări ale mușchilor și oaselor: deteriorare gravă a mușchilor și durere
Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză hepatică). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu Pegasys.

Când Pegasys este utilizat singur la pacienții cu hepatită B sau C, este mai puțin probabil să apară unele dintre aceste reacții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pegasys

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că seringă sau ambalajul acului sunt deteriorate, dacă soluția este tulbură, dacă prezintă particule în suspensie sau dacă medicamentul are o altă culoare decât de la incolor până la galben deschis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pegasys

- Substanța activă este peginterferon alfa-2a. Fiecare seringă preumplută cu 0,5 ml soluție conține peginterferon alfa-2a 90, 135 sau 180 micrograme.
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, polisorbitat 80, alcool benzilic, acetat de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Pegasys și conținutul ambalajului

Pegasys se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută (0,5 ml) cu ac separat pentru injectare.

Pegasys 90 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru 90 micrograme (μg), 65 μg, 45 μg, 30 μg, 20 μg și 10 μg. Acest medicament este disponibil în cutii care conțin 1 seringă preumplută.

Pegasys 135 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru 135 micrograme (μg), 90 μg și 45 μg. Acest medicament este disponibil în cutii care conțin 1, 4 sau un ambalaj multiplu cu 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pegasys 180 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa este marcată cu gradații corespunzătoare pentru 180 micrograme (μg), 135 μg și 90 μg. Acest medicament este disponibil în cutii care conțin 1, 4 sau un ambalaj multiplu cu 12 (2 cutii a câte 6) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Fabricantul

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Cum să vă administrați Pegasys

Următoarele instrucțiuni vă explică cum trebuie utilizate seringile preumplute de Pegasys pentru auto-administrare sau pentru administrarea la copilul dumneavoastră. Vă rugăm să citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră și asistentul/asistenta acestuia vă vor instrui asupra modului în care trebuie administrate injecțiile.

Pregătirea

Spălați-vă cu atenție pe mâini înainte de a atinge vreunul dintre obiecte.

Procurați-vă materialele necesare înainte de a începe:

Incluse în cutie:

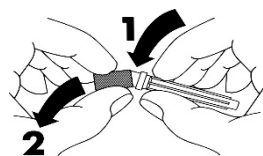
- o seringă preumplută de Pegasys
- un ac pentru injectare

Neincluse în cutie:

- un tampon pentru dezinfectare
- un bandaj mic sau tifon steril
- un bandaj adeziv
- un recipient pentru deșeuri

Pregătirea seringii și acului pentru injectare

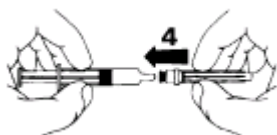
- Îndepărtați capacul care acoperă acul (1-2).



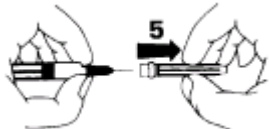
- Îndepărtați dopul de cauciuc al seringii (3). Nu atingeți vârful seringii.



- Fixați bine acul în vârful seringii (4).



- Îndepărtați protecția acului (5).

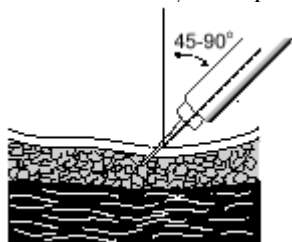


- Pentru a scoate bulele de aer din seringă, țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Loviți ușor cu degetul seringă pentru a aduce bulele la vârful acesteia. Împingeți ușor în sus pistonul până la doza corectă, unde muchia pistonului atinge seringă. Puneți la loc protecția acului și așezați seringă în poziție orizontală până când este gata de utilizare.
- Înainte de injectare, așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei sau încălziți seringă între palme.
- Inspectați vizual soluția înainte de administrare: nu o utilizați dacă prezintă modificări de culoare sau particule.

Acum sunteți gata să vă injectați doza.

Injectarea soluției

- Alegeți locul pentru injectare la nivelul abdomenului sau coapsei (exceptând ombilicul sau linia taliei). Schimbați de fiecare dată locul în care injectați.
- Curățați și dezinfectați pielea din locul în care veți efectua injecția cu tamponul de dezinfectare.
- Așteptați ca zona să se usuce.
- Îndepărtați protecția acului.
- Cu o mână formați un pli de piele. Cu cealaltă mână țineți seringă ca și cum ați ține un creion.
- Introduceți acul pe toată lungimea lui în pliul de piele sub un unghi de 45° până la 90° (6).



6

- Injectați soluția împingând ușor pistonul până la capăt, de la gradația corespunzătoare.
- Retrageți brusc acul din piele.
- Dacă este nevoie, presați locul cu un mic bandaj sau un tifon steril timp de câteva secunde.

Nu masați locul de injectare. Dacă sângerează, acoperiți cu un bandaj adeziv.

Eliminarea materialelor folosite pentru injectare

Seringa, acul și toate materialele pentru injectare sunt de unică folosință și trebuie aruncate după injectare. Aruncați seringă și acul în siguranță, într-un recipient închis. Cereți medicului, spitalului sau farmacistului dumneavoastră să vă indice un recipient adecvat.