

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s 1 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a*.

Sila vyjadruje množstvo podielu interferónu alfa-2a v peginterferóne alfa-2a bez ohľadu na pegyláciu.

*Liečivo peginterferón alfa-2a je kovalentný konjugát bielkoviny interferónu alfa-2a vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli* s bis-[monometoxypolyetylén glykolom].

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s inými pegylovanými alebo nepegylovanými bielkovinami v tej istej terapeutickej skupine. Viac informácií, pozri časť 5.1.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 10 mg benzylalkoholu.

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická hepatitída B

Dospelí pacienti

Pegasys je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B (CHB) s pozitívnym obalovým antigénom hepatitídy B (HBeAg) alebo HBeAg negatívnej chronickej hepatitídy B u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene a s dôkazom vírusovej replikácie, zvýšenou hladinou alanínaminotransferázy (ALT) a histologicky overeným zápalom pečene a/alebo fibrózy (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrickí pacienti vo veku 3 roky a viac

Pegasys je indikovaný na liečbu HbeAg pozitívnej CHB u detí a dospievajúcich bez cirhózy, vo veku 3 roky a viac, s dôkazom vírusovej replikácie a trvale zvýšenou hladinou ALT v sére. Čo sa týka rozhodovania o začatí liečby u pediatrických pacientov, pozri časť 4.2, 4.4. a 5.1.

Chronická hepatitída C

Dospelí pacienti

Pegasys je indikovaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHB) u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1).

Jeho špecifickú aktivitu u chronickej vírusovej hepatitídy C (HCV) podľa genotypu, pozri časti 4.2 a 5.1.

Pediatrickí pacienti vo veku 5 rokov a viac

Pegasys v kombinácii s ribavirínom je indikovaný na liečbu CHC u predtým neliečených detí a dospievajúcich vo veku 5 a viac rokov, u ktorých je prítomná pozitivita sérovej HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či začať v detstve s liečbou, je dôležité vziať do úvahy inhibíciu rastu indukovanú kombinovanou liečbou. Nie je isté, či je inhibícia rastu reverzibilná. Rozhodnutie o liečbe sa má urobiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Pegasysom má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hepatitídou B alebo C.

Prečítajte si súhrny charakteristických vlastností liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Liečba hepatitídy C monoterapiou sa má zvažovať iba v prípade kontraindikácie iných liekov.

Dávkovanie

Chronická hepatitída B – dospelí pacienti

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby Pegasysom u HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov s CHB je 180 mikrogramov raz týždenne počas 48 týždňov. Informácie o prediktívnych hodnotách na stanovenie odpovede na liečbu, pozri časť 5.1.

Chronická hepatitída C – dospelí pacienti

Predtým neliečení dospelí pacienti

Odporúčaná dávka Pegasysu je 180 mikrogramov raz týždenne podaná v kombinácii s perorálnym ribavirínom alebo ako monoterapia.

Dávkovanie ribavirínu pri kombinovanej liečbe s Pegasysom sa uvádza v tabuľke 1. Dávka ribavirínu sa má užívať spolu s jedlom.

Dĺžka liečby – liečba dvojkombináciou Pegasys a ribavirín

U pacientov s CHC závisí dĺžka kombinovanej liečby s ribavirínom od genotypu vírusu. Pacienti infikovaní HCV s genotypom 1, ktorí majú detegovateľnú HCV RNA v 4. týždni, sa majú liečiť 48 týždňov bez ohľadu na vírusovú záťaž pred liečbou.

O liečbe v trvaní 24 týždňov sa môže uvažovať u pacientov infikovaných s

- genotypom 1 a nízkou vírusovou záťažou (LVL) na začiatku liečby ($\leq 800\,000$ IU/ml) alebo
- genotypom 4,

ktorí sa stali HCV RNA negatívni v 4. týždni liečby a zostali HCV RNA negatívni v 24. týždni. Avšak celkove môže byť 24 týždňová liečba spojená s vyšším rizikom relapsu, ako liečba trvajúca 48 týždňov (pozri časť 5.1). Pri rozhodovaní o dĺžke liečby sa u týchto pacientov má brať do úvahy

tolerancia na kombinovanú liečbu a ďalšie prognostické faktory, ako stupeň fibrózy. Ešte s väčšou opatrnosťou sa má uvažovať o skrátení dĺžky trvania liečby u pacientov infikovaných vírusom s genotypom 1 a vysokou vírusovou záťažou ($> 800\,000$ IU/ml) na začiatku liečby, ktorí sa stali HCV RNA negatívni v 4. týždni liečby a zostali negatívni v 24. týždni, pretože obmedzené údaje naznačujú, že môže to signifikantne negatívne ovplyvniť trvalú virologickú odpoveď.

Pacienti infikovaní HCV s genotypom 2 alebo 3, ktorí majú detegovateľnú HCV RNA v 4. týždni, bez ohľadu na vírusovú záťaž pred liečbou majú byť liečení 24 týždňov. 16-týždňová liečba sa môže zvažovať iba u vybraných pacientov, infikovaných genotypom 2 alebo 3 s iniciálnou LVL ($\leq 800\,000$ IU/ml), ktorí sa stanú HCV negatívni v 4. týždni liečby a zostávajú negatívni v 16. týždni. Všeobecne sa liečba trvajúca 16 týždňov môže spájať s nižšou možnosťou odpovede a je spojená s vyšším rizikom relapsu ako 24-týždňová liečba (pozri časť 5.1). U týchto pacientov sa má pri zvažovaní zmeny štandardnej 24 týždňovej liečby vziať do úvahy tolerancia kombinovanej liečby a prítomnosť ďalších klinických alebo prognostických faktorov ako napr. stupeň fibrózy. Skrátenie trvania liečby u pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 s iniciálnou HVL ($> 800\,000$ IU/ml), ktorí sa stanú v 4. týždni liečby HCV negatívni, sa má zvažovať pozornejšie, nakoľko toto môže významne negatívne ovplyvniť trvalú virologickú odpoveď (*Sustained Virological Response*, SVR) (pozri tabuľku 1).

Dostupné údaje o infikovaných pacientoch s genotypom 5 alebo 6 sú obmedzené; preto sa odporúča 48 týždňová kombinovaná liečba s 1 000 mg alebo 1 200 mg ribavirínu.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre kombinovanú liečbu u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C

Genotyp	Dávka Pegasysu	Dávka ribavirínu	Trvanie
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týždňov alebo 48 týždňov
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týždňov
Genotyp 4 s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týždňov alebo 48 týždňov
Genotyp 1 alebo 4 bez RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 bez RVR**	180 mikrogramov	800 mg	24 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 LVL s RVR**	180 mikrogramov	800 mg ^(a)	16 týždňov ^(a) alebo 24 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 HVL s RVR**	180 mikrogramov	800 mg	24 týždňov

*RVR = rýchla virologická odpoveď (nedetegovateľná HCV RNA) v 4. týždni a nedetegovateľná HCV RNA v 24. týždni

**RVR = rýchla virologická odpoveď (HCV RNA negativita) v 4. týždni

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

^(a) V súčasnosti nie je jasné, či vyššia dávka ribavirínu (napr. 1 000/1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) vedie k vyššej trvalej virologickej odpovedi (SVR) než dávka 800 mg/deň, keď je liečba skrátená na 16 týždňov.

Konečný klinický účinok skrátenej 16 týždňovej liečby oproti 24 týždňovej liečbe nie je známy vzhľadom na potrebu opakovanej liečby u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu a pacientov s relapsom ochorenia.

Odporúčaná dĺžka liečby Pegasysom v monoterapii je 48 týždňov.

Predtým liečení dospelí pacienti

Odporúčaná dávka Pegasysu v kombinácii s ribavirínom je 180 mikrogramov raz týždenne podávaná subkutánne. Pacientom s telesnou hmotnosťou < 75 kg sa má podávať 1 000 mg ribavirínu denne a pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg sa má podávať 1 200 mg ribavirínu denne bez ohľadu na genotyp.

U pacientov, ktorí majú v 12. týždni detegovateľné hladiny vírusu, sa má liečba ukončiť. Odporúčaná celková dĺžka liečby je 48 týždňov. Ak sa zvažuje liečba u pacientov infikovaných vírusom genotypu 1, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu peginterferónom a ribavirínom, odporúčaná celková dĺžka liečby je 72 týždňov (pozri časť 5.1).

Súbežná infekcia vírusom HIV a HCV u dospelých pacientov

Odporúčané dávkovanie Pegasysu v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom je 180 mikrogramov raz za týždeň subkutánne počas 48 týždňov. Pre pacientov infikovaných HCV s genotypom 1 a s telesnou hmotnosťou < 75 kg je dávka ribavirínu 1 000 mg denne a s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg je dávka 1 200 mg denne. Pre pacientov infikovaných HCV s iným genotypom ako genotyp 1 je dávka ribavirínu 800 mg denne. Dĺžka liečby kratšia ako 48 týždňov sa dostatočne neskúmala.

Dĺžka liečby, ak sa Pegasys používa v kombinácii s inými liekmi

Prečítajte si súhrny charakteristických vlastností liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Predikcia odpovede alebo chýbania odpovede pri liečbe dvojkombináciou Pegasys a ribavirín – predtým neliečení pacienti

Ukázalo sa, že včasná virologická odpoveď v 12-tom týždni, ktorá je definovaná ako pokles vírusovej záťaže o 2 log alebo nedetekovateľné hladiny HCV RNA, predikuje pretrvávajúcu odpoveď (pozri tabuľky 2 a 13).

Tabuľka 2: Prediktívna hodnota virologickej odpovede v 12. týždni kombinovanej liečby Pegasysom pri odporúčanom dávkovacom režime u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C

Genotyp	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď do 12. týždňa	Odpoveď nepretrváva	Prediktívna hodnota	Odpoveď do 12. týždňa	Odpoveď pretrváva	Prediktívna hodnota
Genotyp 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 a 3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negatívna prediktívna hodnota na trvalú odpoveď u pacientov liečených Pegasysom v monoterapii bola 98 %.

Podobná negatívna prediktívna hodnota sa pozorovala u súčasne HIV-HCV infikovaných pacientov liečených Pegasysom v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom (100 % (130/130) alebo 98 % (83/85)). Pozitívne prediktívne hodnoty na úrovni 45 % (50/110) resp. 70 % (59/84) u súčasne HIV-HCV infikovaných pacientov sa pozorovali pri genotypu 1 a genotypu 2/3, ak títo dostávali kombinovanú liečbu.

Predikcia odpovede alebo chýbania odpovede pri liečbe dvojkombináciou Pegasys a ribavirín – predtým liečení pacienti

U pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu a boli opakovane liečení 48 alebo 72 týždňov, sa ukázalo, že potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni (nedetegovateľná HCV RNA definovaná ako < 50 IU/ml) je prediktívnym faktorom trvalej virologickej odpovede. Ak nebolo dosiahnuté potlačenie vírusovej aktivity v 12. týždni pri režime liečby 48 alebo 72 týždňov, je pravdepodobnosť nedosiahnutia trvalej virologickej odpovede pri 48-týždňovej liečbe 96 % (363 z 380) a pri 72-týždňovej liečbe 96 % (324 z 339). Ak bolo dosiahnuté potlačenie vírusovej aktivity v 12. týždni pri režime liečby 48 alebo 72 týždňov, je pravdepodobnosť dosiahnutia trvalej

virologickej odpovede pri 48-týždňovej liečbe 35 % (20 z 57) a pri 72-týždňovej liečbe 57 % (57 zo 100).

Úprava dávkovania u dospelých pacientov v dôsledku nežiaducich reakcií

Všeobecne

Pri nutnosti úpravy dávkovania v dôsledku stredne ťažkých až ťažkých nežiaducich reakcií (klinickej a/alebo laboratórnej povahy) je vhodné u dospelých pacientov znížiť začiatočnú dávku na 135 mikrogramov. V niektorých prípadoch môže byť potrebné znížiť dávkovanie na 90 mikrogramov alebo 45 mikrogramov. Po ústupe nežiaducich reakcií je možné zvážiť zvýšenie dávkovania až na pôvodnú hodnotu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hematologické nežiaduce reakcie (pozri tiež tabuľku 3)

Pri poklese absolútneho počtu neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) na 500 až < 750 buniek/mm³ u dospelých pacientov sa odporúča znížiť dávkovanie lieku. U pacientov s ANC < 500 buniek/mm³ sa má liečba prerušiť až do návratu hodnôt ANC na > 1 000 buniek /mm³. Liečba Pegasysom sa má opäť začať dávkou 90 mikrogramov a má sa sledovať počet neutrofilov.

Ak počet trombocytov klesne na 25 000 až < 50 000 buniek/mm³, dávkovanie sa má znížiť na 90 mikrogramov. Ak počet trombocytov klesne na hodnotu < 25 000 buniek/ mm³, odporúča sa liečbu ukončiť.

Pre liečbu farmakologicky podmienenej anémie u dospelých platia nasledovné špecifické odporúčania: denná dávka ribavirínu sa má znížiť na 600 mg (200 mg ráno a 400 mg večer), ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií: (1) u pacienta bez závažného kardiovaskulárneho ochorenia dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu na < 10 g/dl a ≥ 8,5 g/dl alebo (2) u pacienta so stabilizovaným kardiovaskulárnym ochorením dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu ≥ 2 g/dl v priebehu ktorýchkoľvek 4 týždňov liečby. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa neodporúča. Liečba ribavirínom sa ukončí, ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií: (1) u pacienta bez závažného kardiovaskulárneho ochorenia dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu < 8,5 g/dl alebo (2) u pacienta so stabilizovaným kardiovaskulárnym ochorením sa hodnoty hemoglobínu udržiavajú < 12 g/dl napriek 4-týždňovej liečbe s redukovaným dávkovaním. Ak sa abnormality upravia, je možné obnoviť liečbu ribavirínom v dennej dávke 600 mg. Ošetrojúci lekár môže zvážiť ďalšie zvýšenie dávkovania na 800 mg denne. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa neodporúča.

Tabuľka 3: Úprava dávkovania v dôsledku nežiaducich účinkov u dospelých pacientov (ďalšie informácie pozri v texte vyššie)

	Znížiť dávkovanie ribavirínu na 600 mg	Vysadiť ribavirín	Znížiť dávkovanie Pegasysu na 135/90/45 mikrogramov	Vysadiť Pegasys	Vysadiť kombinovanú liečbu
Absolútny počet neutrofilov			500 až < 750 buniek/mm ³	< 500 buniek/mm ³	
Počet trombocytov			25 000 až < 50 000 buniek/mm ³		< 25 000 buniek/mm ³
Hemoglobín - bez ochorenia srdca	< 10 g/dl a ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobín - stabilizované ochorenie srdca	pokles o ≥ 2 g/dl počas ľubovoľných 4 týždňov	< 12 g/dl napriek 4 týždňovej liečbe s redukovaným dávkovaním			

Pri neznášanlivosti ribavirínu je možné pokračovať v monoterapii Pegasysom.

Funkcia pečene

U pacientov s CHC sa často vyskytuje kolísanie odchýlok pečeneových testov. U pacientov liečených Pegasysom vrátane pacientov s virologickou odpoveďou sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT nad východiskovú hodnotu (baseline, BL).

V klinických skúšaníach u dospelých pacientov s CHC sa u 8 zo 451 pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu pozorovalo izolované zvýšenie ALT ($\geq 10 \times \text{ULN}$ [upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia] alebo $\geq 2 \times \text{BL}$ u pacientov s $\text{BL ALT} \geq 10 \times \text{ULN}$), ktoré sa upravilo bez nutnosti zmeny dávkovania. Ak je hodnota ALT trvale vyššia alebo naďalej stúpa, dávkovanie sa na začiatku znižuje na 135 mikrogramov. Ak napriek zníženiu dávkovania hodnoty ALT naďalej stúpajú alebo ich sprevádza zvýšenie hladiny bilirubínu alebo známky dekompenzácie funkcie pečene, má sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).

U pacientov s CHB nie je nezvyčajné prechodné zvýšenie hladín ALT, ktoré niekedy prekročí $10 \times \text{ULN}$ a môže odrážať imunitný klírens. Za normálnych okolností sa liečba nemá začať, ak je $\text{ALT} > 10 \times \text{ULN}$. Treba zvážiť pokračovanie liečby s častejším sledovaním funkcie pečene pri náhlom zvýšení hladín ALT. Ak sa dávka Pegasysu zníži, alebo ak sa liek vysadí, pri poklese hladiny ALT sa liečba môže obnoviť (pozri časť 4.4).

Chronická hepatitída B a C – pediatrickí pacienti

Pegasys je kontraindikovaný u novorodencov a malých detí vo veku do 3 rokov z dôvodu prítomnosti pomocnej látky benzylalkoholu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti, ktorí sa začali liečiť pred dosiahnutím 18. roku života, majú pokračovať v pediatrickom dávkovaní až do ukončenia liečby.

Dávkovanie Pegasysu u pediatrických pacientov vychádza z plochy povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Pre výpočet BSA sa odporúča používať Mostellerov vzorec:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnosť (kg)}}{3\,600} \right)}$$

Odporúčaná dĺžka liečby u pacientov s CHB je 48 týždňov.

Pred začatím liečby CHB má byť zdokumentovaná trvale zvýšená hladina ALT v sére. Miera odpovede bola nižšia u pacientov so žiadnym alebo minimálnym zvýšením hladiny ALT v sére v čase pred začatím liečby (pozri časť 5.1).

Dĺžka liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom u pediatrických pacientov s CHC závisí od genotypu vírusu. U pacientov infikovaných genotypom vírusu 2 a 3 má liečba trvať 24 týždňov, u pacientov infikovaných akýmkoľvek iným genotypom má liečba trvať 48 týždňov.

Pacienti, ktorí majú stále detegovateľné hladiny HCV-RNA napriek úvodnej 24-týždňovej liečbe majú liečbu ukončiť, pretože pri pokračovaní v liečbe pravdepodobne nedosiahnu trvalú virologickú odpoveď.

V tabuľke 4 sú uvedené odporúčané dávky Pegasysu pre deti a dospievajúcich vo veku 3 až 17 rokov s CHB a BSA väčším ako $0,54 \text{ m}^2$ a pre deti a dospievajúcich vo veku 5 až 17 rokov s CHC a BSA väčším ako $0,71 \text{ m}^2$.

Tabuľka 4: Odporúčania na dávkovanie Pegasysu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B a chronickou hepatitídou C

Rozsah plochy povrchu tela (BSA) (m ²)		Týždenná dávka (µg)
CHC	CHB	
0,71 – 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
> 1,51		180

Predtým, ako sa u pediatrických pacientov na základe toxicity zväži prerušenie alebo vysadenie dávky, je možné dávku modifikovať až do troch stupňov (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Odporúčania na úpravu dávky Pegasysu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B a chronickou hepatitídou C

Úvodná dávka (µg)	1.stupeň zníženia (µg)	2. stupeň zníženia (µg)	3. stupeň zníženia (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

V tabuľke 6 sú uvedené odporúčania na úpravy dávky Pegasysu z dôvodu toxicity u pediatrických pacientov s CHB a CHC.

Tabuľka 6: Odporúčania na úpravu dávky Pegasysu z dôvodu toxicity u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B alebo chronickou hepatitídou C

Toxicita	Úprava dávky Pegasysu
	500 až < 750 buniek/mm ³ : okamžitá úprava 1. stupňa. 250 až < 500 buniek/mm ³ : prerušte podávanie dávky do dosiahnutia hodnoty ≥ 1 000 buniek/mm ³ , potom pokračujte dávkou s úpravou 2. stupňa a monitorujte. < 250 buniek/mm ³ (alebo febrilná neutropénia): ukončíte liečbu
Trombocytopenia	Trombocyty od 25 000 do < 50 000 buniek/mm ³ : úprava dávky 2. stupňa. Trombocyty < 25 000 buniek/mm ³ : ukončíte liečbu.
Zvýšená hladina alanínaminotransaminázy (ALT)	V prípade pretrvávajúcich alebo narastajúcich zvýšení ≥ 5 ale < 10 x ULN, znížte dávku úpravou 1. stupňa a jedenkrát týždenne monitorujte hladinu ALT, aby sa zaistilo, či je hladina stabilná alebo klesá. V prípade pretrvávajúcich hodnôt ALT ≥ 10 x ULN ukončíte liečbu.

Úprava dávky u pediatrických pacientov – duálna terapia Pegasysom a ribavirínom

Pre deti a dospelujúcich vo veku 5 až 17 rokov s CHC vychádza odporúčaná dávka ribavirínu z telesnej hmotnosti pacienta s cieľovou dávkou 15 mg/kg/deň rozdelenou do dvoch denných dávok. V tabuľke 7 je uvedené dávkovanie pri použití 200 mg tabliet ribavirínu pre deti a dospelujúcich s hmotnosťou 23 kg a viac. Pacienti a ich opatrovatelia sa nesmú pokúšať rozlomiť 200 mg tablety.

Tabuľka 7: Odporúčania na dávkovanie ribavirínu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C vo veku 5 až 17 rokov

Telesná hmotnosť kg (lbs)	Denná dávka ribavirínu (pribl. 15 mg/kg/deň)	Počet tabliet ribavirínu
23 – 33 (51 – 73)	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
34 – 46 (75 – 101)	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer
47 – 59 (103 – 131)	800 mg/deň	2 x 200 mg tablety ráno 2 x 200 mg tablety večer
60 – 74 (132 – 163)	1 000 mg/deň	2 x 200 mg tablety ráno 3 x 200 mg tablety večer
≥ 75 (> 165)	1 200 mg/deň	3 x 200 mg tablety ráno 3 x 200 mg tablety večer

Je dôležité poznamenať, že ribavirín sa nesmie nikdy podávať ako monoterapia. Pokiaľ nie je uvedené inak, v prípade všetkých ostatných prejavov toxicity sa má postupovať podľa odporúčaní pre dospelých.

U pediatrických pacientov sú prejavy toxicity súvisiace s liečbou ribavirínom (ako napríklad anémia, ktorá sa objaví počas liečby) riešiteľné znížením celkovej dávky. Stupne zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Odporúčania na úpravu dávky ribavirínu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C

Celková dávka (približne 15 mg/kg/deň)	Jednokroková úprava dávky (približne 7,5 mg/kg/deň)	Počet tabliet ribavirínu
400 mg/deň	200 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno
600 mg/deň	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
800 mg/deň	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
1 000 mg/deň	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer
1 200 mg/deň	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Na začiatku liečby Pegasysom u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava odporúčaného dávkovania 180 mikrogramov raz týždenne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Znížená dávka 135 mikrogramov raz týždenne sa odporúča u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnej fáze ochorenia obličiek (pozri časť 5.2). Bez ohľadu na začiatočnú dávku alebo stupeň poruchy funkcie obličiek je potrebné pacientov sledovať, a v prípade nežiaducich reakcií je nutné primerane znížiť dávkovanie Pegasysu počas liečebnej kúry.

Porucha funkcie pečene

Ukázalo sa, že Pegasys je účinný a bezpečný u pacientov s kompenzovanou cirhózou (napr. A podľa Child-Pughovej klasifikácie). Pegasys sa nehodnotil u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (napr. B alebo C podľa Child-Pughovej klasifikácie alebo krvácajúce ezofageálne varixy) (pozri časť 4.3).

Podľa Child-Pughovej klasifikácie sa pacienti rozdeľujú do skupín A, B a C resp. s “miernou” “stredne ťažkou” a “ťažkou” poruchou funkcie, čomu zodpovedá skóre 5 - 6, 7 - 9 a 10 - 15.

Upravené hodnotenie

Hodnotenie	Stupeň abnormality	Skóre
Encefalopatia	Žiadny	1
	Stupeň 1 - 2	2
	Stupeň 3 – 4*	3
Ascites	Žiadny	1
	Mierny	2
	Stredný	3
Hladina sérového bilirubínu (mg/dl) v SI jednotkách = µmol/l	< 2	1
	2,0 - 3	2
	> 3	3
	< 34	1
	34 - 51	2
	> 51	3
Hladina sérového albumínu (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

* Hodnotenie stupňa závažnosti podľa autorov Trey, Burns a Saunders (1966)

Pediatrická populácia

Skúsenosti s Pegasysom pri liečbe pediatrických pacientov s CHC vo veku od 3 do 5 rokov alebo tých, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba, sú len obmedzené. Neexistujú žiadne údaje u pediatrických pacientov súčasne infikovaných vírusmi HCV a HIV alebo s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Pegasys sa podáva subkutánne do brucha alebo stehna. V štúdiách s podaním Pegasysu do ramena bola zistená znížená expozícia Pegasysom (pozri časť 5.2).

Na prípravu Pegasysu použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

Pegasys je navrhnutý na podávanie samotným pacientom alebo opatrovateľom. Každú injekčnú liekovku má používať len jedna osoba a je určená len na jednorazové použitie.

Pre nezdravotníckych pracovníkov, ktorí podávajú tento liek, sa odporúča primerané školenie. Pacient musí postupovať presne podľa "Pokynov pre používateľa" vložených v škatuľke.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na interferóny alfa alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Autoimunitná hepatitída
- Ťažká dysfunkcia pečene alebo dekompenzovaná cirhóza pečene
- Anamnéza ťažkého kardiovaskulárneho ochorenia vrátane nestabilného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca počas predchádzajúcich 6 mesiacov (pozri časť 4.4)
- HIV-HCV pacienti s cirhózou s Child-Pughovým skóre ≥ 6 , okrem stavu, keď je cirhóza nepriamo spôsobená hyperbilirubinémiou vyvolanou liekmi ako atazanavir a indinavir
- Kombinácia s telbivudínom (pozri časť 4.5)
- Novorodenci a deti do 3 rokov vzhľadom na prítomnosť pomocnej látky – benzylalkoholu (pozri časť 4.4 o benzylalkohole)
- Psychické poruchy, obzvlášť závažná depresia, suicídálne myšlienky alebo pokus o samovraždu u pediatrických pacientov v súčasnosti alebo v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychické poruchy a centrálny nervový systém (CNS): Počas liečby Pegasysom a aj po jej ukončení, najmä počas 6-mesačného sledovania po liečbe, sa pozorovali u niektorých pacientov závažné účinky na CNS, hlavne depresia, samovražedné predstavy a pokus o samovraždu. Pri použití alfa interferónov sa pozorovali ďalšie účinky na CNS s prejavmi ako je agresívne správanie (niekedy namierené proti iným osobám ako je myšlienka na vraždu), bipolárne poruchy, mánia, zmätenosť a poruchy vedomia. U všetkých pacientov majú byť prísne monitorované všetky znaky alebo symptómy psychických porúch. Ak sa objavia symptómy psychických porúch, ošetrojúci lekár musí vziať do úvahy možnú závažnosť týchto príznakov a zvážiť potrebu adekvátnej liečby. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak sa spozorujú samovražedné predstavy, odporúča sa liečbu Pegasysom ukončiť a pacienta odporučiť do príslušajúcej psychiatrickej starostlivosti a/alebo liečby.

Pacienti s už existujúcim psychiatrickým ochorením alebo s údajom o závažnom psychiatrickom ochorení v anamnéze: Ak sa rozhodne, že liečba Pegasysom je nutná u pacienta, ktorý má existujúce alebo v anamnéze prítomné závažné psychiatrické ochorenie, má sa liečba začať až po zaistení vhodnej individuálnej diagnostiky a liečby psychiatrického stavu. Použitie Pegasysu u pediatrických pacientov s psychickými poruchami v súčasnosti alebo v anamnéze je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti, ktorí užívajú/zneužívajú návykové látky: u pacientov infikovaných HCV, ktorí súčasne neprimerane užívajú návykové látky (alkohol, konope, atď.) je zvýšené riziko rozvoja psychiatrických ochorení alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, ak sú liečení interferénom alfa. Ak je potrebná u týchto pacientov liečba interferénom alfa, treba u nich pred začatím liečby dôkladne posúdiť prítomnosť súčasne sa vyskytujúcich psychických porúch a možnosť užívania ďalších návykových látok. Ak je potrebné, má sa zvážiť interdisciplinárny prístup, vrátane posúdenia, liečenia a sledovania pacienta psychiatrom alebo špecialistom na liečbu závislostí. Pacientov treba dôsledne sledovať počas liečby a dokonca aj po jej prerušení. Odporúča sa včasná intervencia v prípade opätovného objavenia sa akútneho stavu, rozvoja psychickej poruchy alebo užívania návykových látok.

Rast a vývoj (deti a dospievajúci):

Úbytok hmotnosti a inhibícia rastu boli bežné počas liečby Pegasysom +/- ribavirínom trvajúcej až 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1).

Očakávaný prínos liečby sa má od prípadu k prípadu starostlivo zvažovať, berúc pritom do úvahy zistenia z klinických skúšaní týkajúce sa bezpečnosti pozorované u pediatrických pacientov (pozri časti 4.8 a 5.1). Je dôležité vziať do úvahy, že liečba Pegasysom +/- ribavirínom spôsobila inhibíciu rastu počas liečby, ktorej reverzibilita nie je istá.

Má sa zvážiť riziko inhibície rastu, berúc do úvahy charakter ochorenia dieťaťa, akým je dôkaz o progresii ochorenia (najmä fibróza), komorbidity, ktoré môžu negatívne ovplyvniť priebeh ochorenia (napr. súčasná infekcia vírusom HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (pri infekcii HBV najmä genotyp HBV a hladiny ALT; pri infekcii HCV najmä genotyp HCV a hladiny HCV-RNA) (pozri časť 5.1).

Pokiaľ je to možné, dieťa sa má liečiť až po pubertálnej akcelerácii rastu, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Neexistujú žiadne údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dozrievanie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Laboratórne vyšetrenia pred liečbou a počas nej

Pred začiatkom liečby Pegasysom sa u všetkých pacientov odporúča vykonať štandardné hematologické a biochemické laboratórne vyšetrenia.

Pred začiatkom liečby Pegasysom musia byť východiskové hodnoty sledovaných parametrov nasledovné:

- počet trombocytov $\geq 90\,000$ buniek/mm³,
- ANC $\geq 1\,500$ buniek/mm³,
- primerane kontrolovaná funkcia štítnej žľazy (TSH a T4).

Hematologické vyšetrenia sa majú opakovať každé 2 - 4 týždne a biochemické vyšetrenia každé 4 týždne. Počas liečby sa má periodicky robiť doplnkové vyšetrenie vyšetrenie (vrátane monitorovania glukózy).

V klinických štúdiách sa počas liečby Pegasysom pozorovalo zníženie celkového počtu leukocytov (white blood cell, WBC) ako aj ANC, ku ktorému obyčajne došlo počas prvých dvoch týždňov liečby (pozri časť 4.8). Progresívne znížovanie po 8 týždňoch liečby sa zistilo len v zriedkavých prípadoch. Pokles ANC bol obyčajne reverzibilný po znížení dávkovania alebo ukončení liečby (pozri časť 4.2), normálne hodnoty sa dosiahli u väčšiny pacientov za 8 týždňov a na základné hodnoty sa vrátili u všetkých pacientov približne po 16 týždňoch.

Liečbu Pegasysom sprevádzalo zníženie počtu trombocytov, ktorý sa vrátil na úroveň pred liečbou počas obdobia sledovania po liečbe (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bola potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách sa u 15 % pacientov s CHC liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom pozoroval výskyt anémie (hemoglobín <10 g/dl). Frekvencia závisí na dĺžke trvania liečby a na dávke ribavirínu (pozri časť 4.8). U ženskej populácie je vyššie riziko vývoja anémie.

Pri podávaní Pegasysu v kombinácii s inými potenciálne myelosupresívnymi látkami je potrebná opatrnosť.

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopénie a o útlme kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

Použitie kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom u pacientov s CHC, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba, sa dostatočne nesledovalo u pacientov, ktorí predchádzajúcu liečbu predčasne ukončili kvôli hematologickým nežiaducim reakciám. Lekári, ktorí uvažujú o liečbe týchto pacientov, majú starostlivo zvážiť riziká opakovanej liečby oproti jej prínosom.

Endokrinný systém

Pri používaní interferónov alfa vrátane Pegasysu sa popísali poruchy funkcie štítnej žľazy, resp. zhoršenie predchádzajúcich ochorení štítnej žľazy. Pred začiatkom liečby Pegasysom sa majú vyšetriť hladiny TSH a T4. Liečbu Pegasysom je možné zahájiť alebo je možné v nej pokračovať, ak sa hodnoty TSH počas liečby udržia v normálnom rozmedzí. Počas liečebnej kúry sa majú vyšetriť hladiny TSH, ak sa u pacienta objavia klinické príznaky svedčiacie o novej poruche funkcie štítnej žľazy (pozri časť 4.8). Pri liečbe Pegasysom sa môže pozorovať hypoglykémia, hyperglykémia a diabetes mellitus (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa tieto stavy nemôžu účinne kontrolovať liekmi, sa nemajú začať liečiť Pegasysom alebo Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. U pacientov, u ktorých sa toto ochorenie rozvinulo počas liečby a nemôžu sa liečiť liekmi, má sa liečba Pegasysom alebo Pegasysom v kombinácii s ribavirínom ukončiť.

Kardiovaskulárny systém

Liečbu interferónmi alfa vrátane Pegasysu sprevádzala hypertenzia, supraventrikulárne arytmie, kongestívne srdcové zlyhanie, bolesť na hrudníku a infarkt myokardu. Odporúča sa, aby sa pacienti so srdcovými abnormalitami v predchorobí podrobili elektrokardiografickému vyšetreniu pred začiatkom liečby Pegasysom. Pri akomkoľvek zhoršení kardiovaskulárneho stavu sa musí liečba prerušiť resp. ukončiť. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením si môže anémia vyžadovať zníženie dávkovania alebo vysadenie liečby ribavirínom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

Liečba Pegasysom sa musí ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby objavia známky dekompenzácie pečene. Pri liečbe Pegasysom sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT oproti východiskovej hodnote, ku ktorému došlo aj u pacientov s virologickou odpoveďou na liečbu. Ak napriek zníženiu dávkovania hodnota ALT naďalej stúpa a je klinicky významná resp. ju sprevádza zvýšenie hladiny priameho bilirubínu, liečba sa musí ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

V prípade CHB, na rozdiel od CHC, nie je nezvyčajné zhoršenie ochorenia počas liečby, ktoré je charakterizované prechodným a potenciálne významným zvýšením sérovej ALT. V klinických štúdiách s Pegasysom pri HBV sa pozorovalo výrazné zvýšenie hladiny transaminázy, sprevádzané miernymi zmenami v ďalších parametroch hepatálnej funkcie, pričom sa nedokázala dekompenzácia pečene. Približne v polovici prípadov zvýšenia ALT prekračujúceho 10x ULN sa dávkovanie Pegasysu znížilo alebo liek sa vysadil, až kým neklesli hodnoty transaminázy, zatiaľ čo u zvyšku pacientov liečba ostala nezmenená. Vo všetkých prípadoch sa odporučilo častejšie sledovanie hepatálnej funkcie.

Precitlivosť

V zriedkavých prípadoch sa počas liečby interferónom alfa môžu vyskytnúť závažné akútne reakcie z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa vyskytnú, musí sa liečba ukončiť a okamžite zahájiť príslušná farmakoterapia. Prechodný exantém si nevyžaduje nutnosť prerušenia liečby.

Autoimunitné ochorenie

Popísal sa vznik autoprotílátok a autoimunitných porúch počas liečby interferónmi alfa. Zvýšené riziko môžu mať pacienti predisponovaní na rozvoj autoimunitných porúch. Pacientov, ktorí majú znaky alebo príznaky zlučiteľné s autoimunitnými poruchami, sa má starostlivo vyšetriť a potom prehodnotiť pomer prínosu a rizika pokračovania liečby interferónom (pozri tiež *Endokrinný systém* v častiach 4.4 a 4.8).

U pacientov s CHC liečených interferónom boli hlásené prípady Vogt-Koyanagi-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie, ktoré postihuje oči, sluchový systém, meningy a kožu. Ak je podozrenie na VKH syndróm, má sa antivirotická liečba ukončiť a uvažovať o liečbe kortikoidmi (pozri časť 4.8).

Horúčka/infekcie

Zatiaľ čo horúčka môže byť spojená so syndrómom podobným chrípke, čo sa často uvádza pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky, zvlášť závažné infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové), najmä u pacientov s neutropéniou. V priebehu liečby interferónmi alfa, vrátane Pegasysu sa zaznamenal vznik závažných infekcií (bakteriálnych, vírusových, plesňových) a sepsa. Okamžite sa má začať odpovedajúca liečba proti infekcii a má sa zvážiť prerušenie liečby.

Očné zmeny

Pri liečbe Pegasysom sa zriedkavo popisala retinopatia, vrátane krvácania do sietnice, vatových škvŕn, edému papily, neuropatie zrakového nervu a uzáveru retinálnej artérie alebo vény, ktorý môže viesť k strate zraku. Všetci pacienti sa majú pred začiatkom liečby podrobiť očnému vyšetreniu. Každý pacient udávajúci zhoršenie alebo stratu zraku sa musí okamžite podrobiť kompletnému očnému vyšetreniu. Dospelí a pediatrickí pacienti s očnými poruchami v predchorobí (napr. diabetickou alebo hypertenznou retinopatiou), sa majú počas liečby Pegasysom podrobiť pravidelným očným vyšetreniam. Liečba Pegasysom sa má ukončiť u pacientov s novovzniknutými alebo zhoršenými poruchami zraku.

Pľúcne zmeny

Počas liečby Pegasysom sa opísali pľúcne zmeny vrátane dýchavice, pľúcnych infiltrátov, pneumónie a pneumonitídy. V prípade pretrvávajúcich alebo nevysvetlených pľúcnych infiltrátov alebo zhoršenia funkcie pľúc sa má liečba ukončiť.

Kožné poruchy

Liečba interferónmi alfa bola sprevádzaná exacerbáciou alebo rozvojom psoriázy a sarkoidózy. Pegasys sa musí opatrne používať u pacientov s psoriázou a v prípadoch vzniku resp. zhoršenia psoriatických lézií sa musí liečba ukončiť.

Transplantácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby Pegasysom a ribavirínom sa u pacientov po transplantácii pečene a iných orgánov nehodnotila. Boli hlásené odvrhnutia transplantátov pečene a obličiek po liečbe Pegasysom samotným alebo po kombinovanej liečbe s ribavirínom.

Súbežná infekcia HIV- HCV

Prosím, pozrite si súhrny charakteristických vlastností pre antiretrovírusové lieky, ktoré sa užívajú súbežne s HCV liečbou pre porozumenie a zvládnutie toxických účinkov každého lieku a možnosti prekryvania sa toxických účinkov pri liečbe Pegasysom s ribavirínom alebo bez ribavirínu. V štúdií NR15961 u pacientov, ktorí boli súbežne liečení so stavudínom a interferónom s alebo bez ribavirínu, bol výskyt pankreatitídy a/alebo laktátovej acidózy 3 % (12/398).

U pacientov súčasne infikovaných HCV a HIV, ktorí dostávajú vysoko-účinnú liečbu anti-retrovírusovými látkami (HAART), môže byť vyššie riziko vzniku laktátovej acidózy. Preto je potrebná opatrnosť pri pridávaní kombinovanej liečby Pegasys a ribavirín k liečbe HAART (pozri SmPC ribavirínu).

Súčasne infikovaní pacienti s pokročilou infekciou a pokročilou cirhózou pečene liečení HAART môžu mať vyššie riziko dekompenzácie pečene a úmrtia, ak dostávajú ribavirín v kombinácii s interferónmi vrátane Pegasysu. Zmeny východiskových hodnôt u koinfikovaných pacientov s cirhózou, ktoré môžu byť spojené s dekompenzáciou pečene, zahŕňajú: zvýšený sérový bilirubín, znížený hemoglobín, zvýšenú alkalickú fosfatázu alebo znížený počet krvných doštičiek a liečbu didanozínom (ddI).

Súbežná liečba ribavirínom a zidovudínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko vzniku anémie (pozri časť 4.5).

Počas liečby pacienti s kombinovanou infekciou sa majú starostlivo sledovať na znaky a symptómy dekompenzácie pečene (vrátane ascitu, encefalopatie, krvácania z varixov, poškodenej syntézy v pečeni; napr. Childovo-Pughovo skóre 7 alebo vyššie). Childovo-Pughovo skóre môže byť ovplyvnené faktormi spojenými s liečbou (ako nepriama hyperbilirubinémia, znížený albumín) a nemusia nevyhnutne viesť k dekompenzácií pečene. Liečba Pegasysom sa má ihneď ukončiť u pacientov s dekompenzáciou pečene.

U pacientov súčasne infikovaných HCV a HIV, údaje o účinnosti a bezpečnosti sú obmedzené u pacientov s počtom CD4 buniek nižším ako 200 buniek/ μ l. Opatrnosť je preto potrebná u pacientov s nízkym počtom CD4 buniek.

Dentálne a periodontálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávajú Pegasys v kombinácii s ribavirínom, sa hlásili dentálne a periodontálne poruchy, ktoré môžu viesť k strate zubov. Navyše suché ústa môžu mať škodlivý účinok na zuby a mukózne membrány úst počas dlhotrvajúcej liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Pacienti si majú dvakrát denne dôkladne čistiť zuby a majú mať pravidelné kontrolné vyšetrenie zubným lekárom. Okrem toho u niektorých pacientov sa môže objaviť vracanie. Ak sa takáto reakcia vyskytne, má sa im odporučiť dôkladne si potom vypláchnuť ústa.

Použitie dlhodobej liečby peginterferónom v monoterapii (neschválené použitie)

V randomizovanej, kontrolovanej štúdii (HALT-C) uskutočnej v USA u pacientov infikovaných vírusom HCV s rozličným stupňom fibrózy, ktorí neodpovedali na liečbu, sa sledovala 3,5-ročná liečba Pegasysom v monoterapii v dávke 90 mikrogramov/týždeň, pričom sa nezistilo žiadne významné zníženie výskytu progresie fibrózy alebo súvisiacich klinických príhod.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov („syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)“). Nesmie sa podávať predčasne narodeným deťom ani novorodencom. Môže spôsobiť toxické reakcie a anafylaktické reakcie u dojčiat a detí vo veku do 3 rokov.

Veľké objemy sa majú používať s opatrnosťou a len, ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Tento liek obsahuje polysorbát 80. Polysorbáty môžu spôsobovať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Podávanie Pegasysu zdravým mužským dobrovoľníkom v dávke 1 x 180 mikrogramov týždenne počas 4 týždňov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetické profily mefenytoínu, dapsonu, debriso-chínu a tolbutamidu, čo poukazuje na to, že Pegasys neovplyvňuje *in vivo* metabolickú aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6.

V rovnakej štúdii sa pozorovalo 25 % zvýšenie hodnoty AUC pre teofylín (marker aktivity cytochrómu P450 1A2), čo potvrdzuje, že Pegasys je inhibítorom aktivity cytochrómu P450 1A2. U pacientov liečených súbežne teofylínom a Pegasysom sa majú sledovať sérové koncentrácie teofylínu a vhodne upraviť jeho dávkovanie. Je pravdepodobné, že k maximálnej interakcii medzi teofylínom a Pegasysom dôjde po viac ako 4 týždňoch liečby Pegasysom.

Pacienti s izolovanou infekciou vírusom HCV a pacienti s izolovanou infekciou vírusom HBV

Vo farmakologickej štúdii dostávalo 24 HCV infikovaných pacientov súbežne udržiavaciu liečbu metadonom (stredná dávka 95 mg, v rozmedzí od 30 mg do 150 mg), liečba s Pegasysom 180 mikrogramov, subkutánne raz týždenne počas 4 týždňov, bola spojená s priemernými hodnotami metadonu, ktoré boli 10 % až 15 % vyššie než východiskové hodnoty. Klinický význam tohto zistenia

nie je známy, napriek tomu sa majú pacienti sledovať pre príznaky a symptómy metadonovej toxicity. Zvlášť sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú vysokú dávku metadonu, u ktorých je riziko predĺženia QT intervalu.

Ribavirín, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolizmu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu peginterferónu alfa-2a a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania ribavirínu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne monitorovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť známky myelotoxicity. V prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Výsledky z farmakokinetických podštúdií v rámci pilotnej štúdie fázy III nepreukázali žiadnu farmakokinetickú interakciu medzi lamivudínom a Pegasysom u pacientov s HBV alebo medzi Pegasysom a ribavirínom u pacientov s HCV.

V klinickom skúšaní bola skúmaná kombinácia telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a, 180 mikrogramov raz týždenne podané subkutánne. Skúšanie ukázalo, že kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy; a tak kombinovaná liečba telbivudínom s inými interferónmi (pegylovanými alebo štandardnými) môže tiež znamenať nesmierne riziko. Okrem toho, prínos kombinovanej liečby telbivudínom s interferónom alfa (pegylovaným alebo štandardným) nie je v súčasnosti preukázaný. Preto je kombinácia Pegasysu s telbivudínom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV-HCV

U 47 HIV-HCV infikovaných pacientov, ktorí sa zúčastnili na 12-týždňovej farmakokinetickej časti štúdie skúmajúcej účinok ribavirínu na vnútrobunkovú fosforyláciu niektorých inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy (lamivudín a zidovudín alebo stavudín) sa nepozoroval žiadny zjavný dôkaz o liekovej interakcii. Avšak v dôsledku vysokej variability boli intervaly spoľahlivosti dosť široké. Nezdá sa, že plazmatická expozícia ribavirínu je ovplyvnená súčasným podávaním inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy (NRTIs).

Súčasný podávanie ribavirínu a didanozínu sa neodporúča. Expozícia didanozínu alebo jeho aktívnemu metabolitu (dideoxyadenozín 5'-trifosfát) sa zvyšuje *in vitro*, ak sa didanozín podáva spolu s ribavirínom. Pri používaní ribavirínu sa popisali hlásené prípady zlyhania pečene s následkom smrti, ako aj periférna neuropatia, pankreatitída a symptomatická hyperlaktatémia/laktátová acidóza.

Keď bol zidovudín súčasťou režimu používaného na liečbu HIV, bolo hlásené zvýraznenie anémie spôsobenej ribavirínom. Presný mechanizmus zostáva nevysvetlený. Súčasné podávanie ribavirínu a zidovudínu sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko vzniku anémie (pozri časť 4.4). Ak už bola kombinovaná antiretrovirová liečba stanovená, má sa zvážiť nahradenie zidovudínu. Je to zvlášť dôležité u pacientov, u ktorých zidovudín spôsobil anémiu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití peginterferónu alfa-2a u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s peginterferónom alfa-2a preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Liečba Pegasysom počas gravidity sa používa iba vtedy, ak jej úžitok pre matku prevýši jeho riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa peginterferón alfa-2a/jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má ukončiť pred začatím liečby pre možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch peginterferónu alfa-2a na fertilitu žien. Pri podávaní peginterferónu alfa-2a samiciam opíc sa pozorovalo predĺženie menštruačného cyklu (pozri časť 5.3).

Použitie s ribavirínom

U všetkých zvieracích druhov, ktoré boli vystavené ribavirínu, sa dokázali významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky. Ribavirín je u gravidných žien kontraindikovaný. Je potrebná mimoriadna opatrnosť na zabránenie gravidity u pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí užívajú Pegasys v kombinácii s ribavirínom. Pacientky v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Pacienti alebo partnerky musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby. Prosím pozrite si SmPC ribavirínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pegasys má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí trpia závratom, zmätenosťou, ospalosťou alebo únavou, sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Chronická hepatitída B u dospelých pacientov

V klinických skúšaníach so 48-týždňovou liečbou a 24-týždňovým následným sledovaním po ukončení liečby bol bezpečnostný profil Pegasysu u pacientov s CHB podobný ako u pacientov s CHC. S výnimkou pyrexie bola frekvencia výskytu väčšiny hlásených nežiaducich reakcií výrazne nižšia v u pacientov s CHB liečených Pegasysom v monoterapii, v porovnaní s pacientmi CHC liečených Pegasysom v monoterapii (pozri tabuľku 9). Nežiaduce účinky sa vyskytli u 88 % pacientov liečených Pegasysom, v porovnaní s 53 % pacientov v porovnávacíj skupine s lamivudínom, kým u 6 % pacientov liečených Pegasysom a u 4% pacientov liečených lamivudínom sa počas štúdií vyskytli závažné nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky alebo abnormálne laboratorne hodnoty viedli u 5 % pacientov k ukončeniu liečby v skupine liečenej Pegasysom, zatiaľ čo menej ako 1 % pacientov v skupine liečenej lamivudínom ukončilo liečbu z tých istých dôvodov. Percento pacientov s cirhózou, ktorí museli ukončiť liečbu bolo podobné ako u pacientov v celkovej populácii v každej skupine liečby.

Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

Frekvencia výskytu a závažnosť väčšiny nežiaducich reakcií u pacientov liečených Pegasysom sú podobné ako u pacientov, ktorí sa liečia interferónom alfa-2a (pozri tabuľku 9). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe Pegasysom 180 mikrogramov boli miernej až stredne závažnej intenzity, pričom bolo možné ich zvládnuť bez potreby upraviť dávkovanie alebo ukončiť liečbu.

Chronická hepatitída C u pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu

U pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu, bol bezpečnostný profil Pegasysu v kombinácii s ribavirínom celkovo podobný ako u predtým neliečených pacientov. V klinickom skúšaní u pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom, v ktorej boli pacienti podrobení buď 48-týždňovej, alebo 72-týždňovej liečbe,

došlo kvôli nežiaducim udalostiam alebo laboratórnym odchýlkam k predčasnému ukončeniu liečby Pegasysom u 6 % pacientov a liečby ribavirínom u 7 % pacientov v skupine liečenej 48 týždňov a v skupine liečenej 72 týždňov z rovnakého dôvodu liečbu Pegasysom predčasne ukončilo 12 % pacientov a liečbu ribavirínom 13 % pacientov. Podobne aj u pacientov s cirhózou alebo prechodom do cirhózy sa predčasné ukončenie liečby Pegasysom a liečby ribavirínom vyskytovalo častejšie v skupine liečenej 72 týždňov (13 % a 15 %) než v skupine liečenej 48 týždňov (6 % a 6 %). Pacienti, ktorí kvôli hematologickej toxicite predčasne ukončili predchádzajúcu liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom, boli z účasti na tejto štúdii vylúčení.

V ďalšom klinickom skúšaní boli 48 týždňov liečení pacienti s pokročilou fibrózou alebo cirhózou (Ishakovo skóre 3 až 6), ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu a ktorí mali pred zaradením do štúdie počet trombocytov iba 50 000 buniek/mm³. Odchýlky laboratórných hematologických parametrov pozorované počas prvých 20 týždňov štúdie zahŕňali anémiu (26 % pacientov malo hladinu hemoglobínu < 10 g/dl), neutropéniu (30 % pacientov malo ANC < 750 buniek/mm³) a trombocytopeniu (13 % pacientov malo počet trombocytov < 50 000 buniek/mm³) (pozri časť 4.4).

Súbežná infekcia vírusom chronickej hepatitídy C a vírusom HIV

U pacientov súčasne infikovaných vírusmi HIV-HCV boli profily klinických nežiaducich reakcií pri liečbe Pegasysom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom podobné ako profily u pacientov infikovaných len HCV. U HIV-HCV pacientov, ktorí dostávali Pegasys a ribavirín v kombinovanej liečbe, boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky u ≥ 1 % až ≤ 2 % pacientov: hyperlaktacidémia/laktát acidóza, chrípka, pneumónia, psychická labilita, apatia, hučanie v ušiach, faryngolaryngeálna bolesť, zápal pery, získaná lipodystrofia a chromatúria. Liečba Pegasysom bola spojená s poklesom absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol po znížení dávky alebo po ukončení liečby reverzibilný. Používanie Pegasysu nemalo žiadny pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následnom sledovaní pacientov. U koinfikovaných pacientov s počtom CD4+ buniek < 200/μl sú údaje o bezpečnosti obmedzené.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tabuľke 9 sú zhrnuté nežiaduce účinky hlásené u dospelých pacientov s CHB alebo CHC pri liečbe Pegasysom v monoterapii a u pacientov s CHC liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách sú zoradené do skupín podľa frekvencie a to nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Frekvencia nežiaducich účinkov na základe spontánných hlásení vychádzajúcich zo skúseností po uvedení lieku na trh nie je známa (nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín je frekvencia nežiaducich účinkov z hľadiska závažnosti usporiadaná v klesajúcom poradí.

Tabuľka 9: Nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh pri monoterapii Pegasysom u pacientov s CHB alebo s CHC alebo v kombinácii s ribavirínom u pacientov s CHC

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Infekcie a nákazy		bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest, kandidóza ústnej dutiny, herpes simplex, hubovité, vírusové a bakteriálne infekcie	pneumónia, kožná infekcia	endokarditída, zápal vonkajšieho ucha		sepsa
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			neoplazma pečene			
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia		pancytopénia	aplastická anémia	izolovaná aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému			sarkoidóza, tyroiditída	anafylaxia, systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída	idiopatická alebo tromboticko-trombocytopenická purpura	odvrhnutie transplantátu pečene a obličiek, Vogt-Koyanagi-Harada ochorenie
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza, hypertyreóza	diabetes	diabetická ketoacidóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia		dehydratácia			
Psychické poruchy	depresia*, úzkosť, nespavosť*	agresia, zmeny nálady, emočné poruchy, nervozita, pokles libida	samovražedné myšlienky, halucinácie	samovražda, psychotická porucha		mánia, bipolárne poruchy, myšlienky na vraždu
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat*, zníženie koncentrácie	synkopa, migréna, porucha pamäti, slabosť, hypoestézia, hyperestézia, parestézia, tremor, porucha chuti, nočné mory, ospalosť	periférna neuropatia	kóma, kŕče, paréza tváre		cerebrálna ischémia

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Poruchy oka		neostré videnie, bolesť oka, zápal oka, xeroftalmia	krvácanie do sietnice	zrková neuropatia, papiloedém, poškodenie ciev sietnice, retinopatia, vred rohovky	strata zraku	serózne odlúčenie sietnice, zápal zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, bolesť ucha	strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia, periférny edém, palpitácie,		infarkt myokardu, kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia, angína, arytmia, fibrilácia predsene, perikarditída, supraventikulárna tachykardia		
Poruchy ciev		sčervenanie	hypertenzia	krvácanie do mozgu, vaskulitída		periférna ischémia
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	dýchavica	námahová dýchavica, krvácanie z nosa, zápal nosohltanu, kongescia prírodných dutín, nádcha, kongescia nosovej sliznice, bolesť hrdla	sipot	intersticiálna pneumónia, vrátane úmrtia, pľúcna embólia		pľúcna arteriálna hypertenzia [§]
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	hnačka*, nevoľnosť*, bolesť brucha*	vracanie, dyspepsia, dysfágia, ulcerácia dutiny ústnej, krvácanie ďasien, glositída, stomatitída, plynatosť, sucho v ústach	gastro-intestinálne krvácanie	peptický vred, pankreatitída		ischemická kolitída, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest			porucha funkcie pečene	zlyhanie pečene, cholangitída, stukovatenie pečene		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia, dermatitída, svrbenie, suchá koža	psoriáza, urtikária, ekzém, vyrážka, zvýšené potenie, kožná porucha, fotosenzitivita, nočné potenie			Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, erythema multiforme	

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, artralgia	bolesť chrbta, artritída, svalová slabosť, bolesť kostí, bolesť šije, bolesť svalov a kostrového systému, svalové kŕče		myozitída		rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest				renálna insuficiencia		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, zimnica*, bolesť*, asténia, únava, reakcia v mieste podania injekcie*, citlivosť*	bolesť na hrudníku, príznaky podobné chrípke, malátnosť, letargia, návaly tepla, smäd				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		úbytok hmotnosti				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				predávkovanie liekom		

*Tieto nežiaduce reakcie boli časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u CHB pacientov liečených Pegasysom v monoterapii.

§Označenie triedy pre lieky obsahujúce interferón je uvedené ďalej pod nadpisom Pľúcna arteriálna hypertenzia

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa hlásili prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

Laboratórne hodnoty

Liečbu Pegasysom sprevádzali nasledovné odchýlky laboratórnych parametrov: zvýšenie ALT, zvýšenie bilirubínu, poruchy rovnováhy elektrolytov (hypokaliémia, hypokalcémia, hypofosfatémia), hyperglykémia, hypoglykémia a zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4). U oboch spôsobov liečby, t.j. pri použití Pegasysu v monoterapii aj v kombinácii s ribavirínom sa u 2 % pacientov pozoroval vzostup hladín ALT, ktorý si vyžiadaval úpravu dávkovania alebo ukončenie liečby.

Liečba Pegasysom bola spojená s poklesom hematologických parametrov (leukopénia, neutropénia, lymfopénia, trombocytopenia a pokles hemoglobínu), ktoré sa po úprave dávkovania obvyčajne zlepšili a vrátili na úroveň pred liečby v priebehu 4 - 8 týždňov po ukončení liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Stredne ťažká neutropénia (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 24 % (216/887) pacientov a ťažká neutropénia (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) u 5 % (41/887) pacientov, ktorí dostávali Pegasys v dávke 180 mikrogramov v kombinácii s ribavirínom v dávke 1 000 mg alebo 1 200 mg počas 48 týždňov.

Protilátky proti interferónu

U 1 – 5 % pacientov liečených Pegasysom sa zistila prítomnosť neutralizačných protilátok. Podobne ako v prípade ďalších interferónov, vyšší výskyt neutralizačných protilátok sa pozoroval aj pri CHB. Avšak pri žiadnej z týchto chorôb to nesúviselo s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou.

Funkcia štítnej žľazy

Liečbu Pegasysom sprevádzali klinicky významné odchýlky hodnôt parametrov štítnej žľazy, ktoré si vyžadovali klinický zásah (pozri časť 4.4). Výskyt pozorovaných odchýlok (4,9 %) u pacientov liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom (NV15801) je podobný ako u pacientov liečených inými interferónmi.

Laboratórne hodnoty u pacientov súčasne infikovaných vírusmi HIV-HCV

Hoci hematologická toxicita neutropénie, trombocytopénie a anémie sa vyskytovala častejšie u HIV-HCV pacientov, väčšina prípadov sa dala zvládnuť úpravou dávkovania a použitím rastových faktorov a vzácne došlo k predčasnému ukončeniu liečby. Pokles hladín ANC pod 500 buniek/mm^3 sa pozoroval u 13 % a 11 % pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí. Pokles počtu krvných doštičiek pod $50\,000 \text{ buniek/mm}^3$ sa pozoroval u 10 % a 8 % pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí. Anémia (hemoglobín $< 10 \text{ g/dl}$) sa popisala u 7 % a 14 % pacientov liečených Pegasysom v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Chronická hepatitída B

V klinickom skúšaní (YV25718), ktorého sa zúčastnilo 111 pediatrických pacientov (vo veku 3-17 rokov) liečených Pegasysom počas 48 týždňov, bol bezpečnostný profil v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s CHB a u pediatrických pacientov s CHC.

V štúdií YV25718 boli u pacientov liečených Pegasysom priemerné zmeny oproti východiskovým hodnotám vo výške a telesnej hmotnosti pre vekové Z-skóre v 48. týždni liečby -0,07 a -0,21 ($n=108$ a $n=106$ v uvedenom poradí), v porovnaní s -0,01 a -0,08 ($n=47$ pre oba) u neliečených pacientov. V 48. týždni liečby Pegasysom sa pozoroval pokles percentilov výšky a telesnej hmotnosti o viac ako 15 percentilov oproti normálnej rastovej krivke u 6 % pacientov vo výške a u 13 % pacientov v telesnej hmotnosti, kým v skupine neliečených pacientov to bolo u 2 % pacientov vo výške a 9 % v telesnej hmotnosti. U väčšiny pacientov sa pozorovalo obnovenie rastu po liečbe v štúdiách krátkodobého (81 % až 2 roky) a dlhodobého sledovania (82 % až 5 rokov).

Chronická hepatitída C

V klinickom skúšaní so 114 pediatrickými pacientmi (vo veku 5 až 17 rokov) liečenými samotným Pegasysom alebo v kombinácii s ribavirínom (pozri časť 5.1) boli úpravy dávky potrebné u približne jednej tretiny pacientov najčastejšie kvôli neutropénii a anémii. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov podobný ako profil pozorovaný u dospelých.

V pediatrickej štúdií najrozšírenejšie nežiaduce reakcie u pacientov liečených kombinovanou liečbou Pegasysom a ribavirínom počas až 48 týždňov boli ochorenie podobné chrípke (91 %), bolesť hlavy (64 %), gastrointestinálne ochorenie (56 %) a reakcie v mieste podania injekcie (45 %). Úplný zoznam nežiaducich reakcií hlásených v tejto liečebnej skupine ($n=55$) je uvedený v tabuľke 10. Sedem pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu Pegasysom a ribavirínom počas 48 týždňov prerušilo liečbu s bezpečnostných dôvodov (depresia, abnormálne hodnotenie psychického stavu, prechodná slepota, exudáty na sietnici, hyperglykémia, diabetes mellitus typu 1 a anémia). Väčšina nežiaducich reakcií zaznamenaných v štúdií bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa

zaznamenali u 2 pacientov v skupine s kombinovanou liečbou Pegasysom plus ribavirín (hyperglykémia a cholecystektómia).

U pediatrických pacientov sa pozorovala inhibícia rastu (pozri časť 4.4). V porovnaní s východiskovými hodnotami sa u pediatrických pacientov po 48 týždňoch terapie kombinovanou liečbou Pegasys + ribavirín preukázalo oneskorenie v náraste telesnej hmotnosti a výšky. V porovnaní s normálnou populáciou klesli počas liečby percentily „hmotnosti vzhľadom na vek“ a percentily „výšky vzhľadom na vek“ v porovnaní s normálnou populáciou. Na konci 2-ročného sledovania po liečbe sa väčšina jedincov vrátila k východiskovým percentilom normálnej rastovej krivky pre hmotnosť a výšku (priemerný percentil hmotnosti bol 64 % na začiatku a 60 % 2 roky po liečbe; priemerný percentil výšky bol 54 % na začiatku a 56 % 2 roky po liečbe). V porovnaní s normálnou rastovou krivkou sa na konci liečby u 43 % pacientov znížil percentil hmotnosti o 15 percentilov alebo viac a u 25 % (13 z 53) sa znížil percentil výšky o 15 percentilov alebo viac. 2 roky po ukončení liečby bolo 16 % (6 z 38) pacientov stále 15 percentilov alebo viac pod svojou východiskovou krivkou hmotnosti a 11 % (4 z 38) 15 percentilov alebo viac pod svojou východiskovou krivkou výšky.

55 % (21 z 38) pacientov, ktorí ukončili účasť v pôvodnej štúdii, bolo zaradených do dlhodobého 6-ročného sledovania po liečbe. Štúdia preukázala, že zlepšenie rastu pozorované 2 roky po liečbe pretrvávalo aj 6 rokov po liečbe. U niekoľko pacientov, ktorých výška bola po 2 rokoch liečby od ukončenia o viac ako 15 percentilov nižšia ako jej východisková hodnota, sa táto po 6 rokoch od ukončenia liečby buď vrátila na percentily výšky porovnateľné s východiskovými hodnotami, alebo sa identifikoval iný faktor, ktorý nesúvisel s liečbou. Dostupných údajov nie je dostatočné množstvo na to, aby bolo možné z nich vyvodiť, že inhibícia rastu pri liečbe Pegasysom je vždy reverzibilná.

Tabuľka 10: Nežiaduce reakcie hlásené u pediatrických pacientov infikovaných vírusom HCV pripisované Pegasysu plus ribavirínu v štúdii NV17424

Telový systém	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		infekčná mononukleóza, streptokoková faryngitída, chrípka, vírusová gastroenteritída, kandidóza, gastroenteritída, zubný absces, hordeolum, infekcia močových ciest, zápal nosohltana
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	zníženie chuti do jedla	hyperglykémia, diabetes mellitus typu 1
Psychické poruchy	insomnia	depresia, úzkosť, halucinácie, nenormálne správanie, agresia, hnev, zníženie pozornosti/neusporiadaná hyperaktivita
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, porucha pozornosti, migréna
Poruchy oka		prechodná slepota, exudáty na sietnici, zhoršenie videnia, podráždenie oka, bolesť oka, svrbenie oka
Poruchy ucha a labyrintu		bolesť ucha
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálna porucha	bolesť v nadbrušku, stomatitída, nevoľnosť, aftózna stomatitída, orálna porucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, svrbenie, alopecia	opuch tváre, liekový exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskeletálna bolesť	bolesť chrbta, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, inkontinencia, porucha močového traktu

Telový systém	Veľmi časté	Časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		výtok z pošvy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke, reakcia v mieste podania injekcie, iritabilita, únava	horúčka, hematóm v mieste podania injekcie do žily, , bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		abnormálny psychiatrický nález
Chirurgické a liečebné postupy		extrakcia zuba, cholecystektómia
Sociálne podmienky		problém s učením

Laboratórne hodnoty

Zníženie hemoglobínu, počtu neutrofilov, trombocytov alebo zvýšenie ALT môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Väčšina patologických zmien v laboratórnych parametroch zaznamenaných počas klinického skúšania sa v krátkom čase po ukončení liečby vrátila na východiskovú úroveň.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Opísali sa prípady predávkovania v rozsahu od dvoch injekcií podaných počas 2 nasledujúcich dní (namiesto týždenného intervalu) až po každodenné podávanie injekcií počas 1 týždňa (t.j. 1 260 mikrogramov/týždeň). U žiadneho z týchto pacientov sa neobjavili nezvyčajné resp. závažné alebo liečbu limitujúce udalosti. V klinických štúdiách pri karcinóme obličiek a chronickej myeloidnej leukémii sa podávali týždenné dávky až do 540 mikrogramov a 630 mikrogramov. Medzi toxické prejavy limitujúce dávkovanie patrila únava, elevácia pečeňových enzýmov, neutropénia, trombocytopenia, čo zodpovedá interferónovej liečbe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, interferóny, ATC kód: L03A B11

Mechanizmus účinku

Konjugácia reagentu PEG (bis-monometoxypolyetylén glykol) s interferónom alfa-2a vedie k vzniku pegylovaného interferónu alfa-2a (Pegasys). Pegasys *in vitro* vykazuje antivírusové a antiproliferatívne účinky, ktoré sú charakteristické pre interferón alfa-2a.

Interferón alfa-2a je konjugovaný s bis-[monometoxypolyetylén glykolom] v rozsahu substitúcie jedného mólu polyméru/mól bielkoviny. Priemerná molekulová hmotnosť je asi 60 000, z ktorej podiel bielkoviny tvorí približne 20 000.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s hepatitídou C reagujúcich na liečbu Pegasysom 180 mikrogramov dochádza k bifázickému poklesu hladín HCV RNA. Prvá fáza poklesu sa objavuje 24 až 36 hodín po prvej dávke Pegasysu. Po nej dochádza k druhej fáze poklesu, ktorá pretrváva počas nasledujúcich 4 - 16 týždňov u pacientov, ktorí dosiahnu pretrvávajúcu odpoveď na liečbu. Ribavirín nemá žiadny významný vplyv na začiatočnú vírusovú kinetiku počas prvých 4 až 6 týždňov u pacientov liečených kombináciou ribavirínu a pegylovaného interferónu alfa-2a alebo interferónu alfa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Chronická hepatitída B

Predikcia odpovede

Metaanalýzy údajov o pacientoch z 9 klinických štúdií s Pegasysom (n=1 423) vykonané u pacientov s chronickou hepatitídou B, HBeAg pozitívnych aj negatívnych preukázali, že hladiny HBsAg a HBV DNA v 12. týždni liečby u istých genotypov predikujú finálne výsledky liečby, v 24. týždni po ukončení liečby. Funkčné charakteristiky týchto biomarkerov sú uvedené v tabuľke 11.

Na optimalizáciu všetkých operačných charakteristík (negatívna hodnota predikcie [NPV], citlivosť, špecifickosť) a praktických charakteristík (jednoduchosť, vyhovujúce podmienky) nemôže byť použitý len jeden biomarker s uvedenou hraničnou hodnotou. Rozhodnutie o predčasnom ukončení liečby sa má prehodnotiť podľa kontextu konkrétnej klinickej situácie.

U HBeAg pozitívnych pacientov s infekciou HBV genotypu B a C, s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml alebo HBV DNA > 8 log₁₀ IU/ml v 12. týždni je následné začatie liečby spojené s vysokou pravdepodobnosťou zlyhania dosiahnutia sérokonverzie HBeAg a HBV DNA < 2 000 IU/ml v 24. týždni po ukončení liečby (NPV > 90%). Pre HBV s genotypom A a D nebola veľkosť podskupiny na analýzu dostatočná.

U HBeAg negatívnych pacientov s infekciou HBV genotypu D, s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml alebo HBV DNA > 6,5 log₁₀ IU/ml v 12. týždni je následné začatie liečby spojené s vysokou pravdepodobnosťou zlyhania dosiahnutia sérokonverzie HBV-DNA < 2 000 IU/ml a normalizácie hladín ALT v 24. týždni po ukončení liečby. Pre HBV genotypu A nebola veľkosť podskupiny na analýzu dostatočná. Pre HBeAg negatívnych pacientov s infekciou HBV genotypu B alebo C nemôže byť stanovený žiaden biomarker, ktorý by bol dostatočne výpovedný.

Môžu sa zväziť ďalšie dostupné biomarkery pre stanovenie liečby, ktoré by dokázali predikovať finálny výsledok liečby Pegasysom.

Tabuľka 11: Účinnosť jednotlivých biomarkerov v 12. týždni liečby u pacientov s CHB HBeAg pozitívnych a negatívnych podľa genotypov

Genotyp	Hraničný biomarker (IU/ml)	NPV	Citlivosť	Špecifita
HBeAg-pozitívni pacienti^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatívni pacienti^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatívna hodnota predikcie; Citlivosť= % všetkých respondentov, ktorí nedosiahli kritériá pre predčasné ukončenie liečby; Špecifita = % všetkých, ktorí neodpovedali na liečbu, a ktorí museli ukončiť liečbu predčasne

(a) Odpoveď na liečbu u HBeAg-pozitívnych pacientov bola definovaná ako HBeAg sérokonverzia (definovaná ako vymiznutie HBeAg a prítomnosť anti-HBe) + HBV DNA < 2 000 IU/ml 6 mesiacov po liečbe a odpoveď na liečbu u HBeAg-negatívnych pacientov sa definovala ako HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalizácia hladín ALT 6 mesiacov po liečbe.

Do všetkých klinických skúšaní boli zaradení pacienti s CHB, u ktorých sa zistila aktívna vírusová replikácia pomocou HBV DNA, zvýšených hladín ALT a biopsie pečene zodpovedajúce chronickej hepatitíde. V štúdií WV16240 sa zúčastnili pacienti, ktorí boli HBeAg pozitívni, zatiaľ čo v štúdií WV16241 sa zúčastnili pacienti, ktorí boli HBeAg negatívni a pozitívni na anti-HBe. V oboch štúdiách liečba trvala 48 týždňov a sledovanie po liečbe trvalo 24 týždňov. V oboch štúdiách sa porovnával Pegasys plus placebo vs. Pegasys plus lamivudín vs. lamivudín v monoterapii. Do týchto klinických skúšaní neboli zaradení pacienti s HBV-HIV koinfekciou.

Miery odpovedí na konci sledovania u týchto dvoch štúdií sú uvedené v tabuľke 12. V štúdií WV16240, primárne koncové ukazovatele na hodnotenie účinnosti boli HBeAg sérokonverzia a HBV-DNA pod 10^5 kópií/ml. V štúdií WV16241, primárne koncové ukazovatele na hodnotenie účinnosti boli normalizácia ALT a HBV-DNA pod 2×10^4 kópií/ml. HBV DNA sa merala pomocou testu COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (hranica detekcie 200 kópií/ml).

Celkove 283/1 351 (21 %) pacientov malo pokročilú fibrózu alebo cirhózu, 85/1 351 (6 %) malo cirhózu. Neboli rozdiely v miere odpovede medzi týmito pacientmi a tými bez pokročilej fibrózy alebo cirhózy.

Tabuľka 12: Sérologická, virologická a biochemická odpoveď pri chronickej hepatitíde B

Parameter odpovede	HBeAg-pozitívni pacienti Štúdia WV16240			HBeAg-negatívni / anti-HBe-pozitívni pacienti Štúdia WV16241		
	Pegasys 180 µg & placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg & lamivudín 100 mg (N = 271)	lamivudín 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg & placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg & lamivudín 100 mg (N = 179)	lamivudín 100 mg (N = 181)
HBeAg sérokonverzia	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV DNA odpoveď*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALT normalizácia	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg sérokonverzia	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* Pre HBeAg-pozitívnych pacientov: HBV DNA < 10^5 kópií/ml

Pre HBeAg-negatívnych/anti-HBe-pozitívnych pacientov: HBV DNA < 2×10^4 kópií/ml

p-hodnota (vs. lamivudín) ≤ 0,01 (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)

Histologická odpoveď bola v každej štúdií vo všetkých troch liečebných skupinách podobná; avšak pacienti, u ktorých sa dokázala trvalá odpoveď 24 týždňov po ukončení liečby, s oveľa vyššou pravdepodobnosťou dosiahli tiež histologické zlepšenie.

Všetci pacienti, ktorí ukončili štúdie fázy III, boli vhodní na zaradenie do štúdie s dlhodobým sledovaním (WV16866). V skupine pacientov v štúdií WV16240, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a boli zaradení do štúdie s dlhodobým sledovaním, stupeň trvalej HBeAg sérokonverzie 12 mesiacov po ukončení terapie bol 48 % (73/153). U pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii v štúdií WV16241, stupeň HBV DNA odpovede a normalizácie ALT 12 mesiacov po ukončení liečby bol 42 % (41/97) a 59 % (58/99).

Chronická hepatitída C

Predpoklad odpovede na liečbu

Pozrite si časť 4.2 v tabuľke 2.

Závislosť odpovede na liečbu od dávky pri monoterapii

Pri priamom porovnaní dávok 90 mikrogramov a 180 mikrogramov bola dávka 180 mikrogramov spojená s lepšou pretrvávajúcou virologickou odpoveďou na liečbu u pacientov s cirhózou, avšak v štúdií s pacientmi bez cirhózy sa pri dávkach 135 mikrogramov a 180 mikrogramov dosiahli veľmi podobné výsledky.

Potvrdzujúce klinické štúdie u dospelých, predtým neliečených pacientov

Všetky klinické skúšania zahŕňali pacientov, ktorí predtým nedostávali interferón, a u ktorých sa CHC potvrdila prítomnosťou detekovateľných hladín HCV RNA v sére, zvýšenými hladinami ALT (s výnimkou štúdie NR16071) a biopsiou pečene s nálezom chronickej hepatitídy. Štúdia NV15495 špecificky zahŕňala pacientov s diagnózou cirhózy (približne 80 %) alebo prechodu do cirhózy (približne 20 %), ktoré sa potvrdili histologicky. Do štúdie NR15961 sa zahrnuli len HIV-HCV koinfikovaní pacienti (pozri tabuľku 21). Títo pacienti mali stabilné HIV ochorenie a priemer počtu CD4 T-buniek bol okolo 500 buniek/ μ l.

Údaje o HCV-monoinfikovaných pacientoch a HIV-HCV-koinfikovaných pacientoch, liečebných režimoch, dĺžke trvania liečby a výsledkoch štúdií sa v uvedenom poradí nachádzajú v tabuľkách 13, 14, 15 a 21. Virologická odpoveď na liečbu sa definovala ako nemerateľné hladiny HCV RNA pri vyšetrení COBAS AMPLICOR™ HCV Test, verzia 2.0 (detekčný limit: 100 kópií/ml, čo zodpovedá 50 medzinárodným jednotkám/ml). Trvalá odpoveď sa definovala ako jedna negatívna vzorka približne 6 mesiacov po ukončení liečby.

Tabuľka 13: Virologická odpoveď u pacientov s CHC

	Monoterapia Pegasysom				Kombinovaná liečba Pegasysom		
	pacienti s cirhózou aj bez nej		Pacienti s cirhózou		pacienti s cirhózou aj bez nej		
	Štúdia NV15496 + NV15497 + NV15801		Štúdia NV15495		Štúdia NV15942	Štúdia NV15801	
	Pegasys 180 μ g	interferón alfa-2a 6 MIU/3 MIU & 3 MIU	Pegasys 180 μ g	interferón alfa-2a 3 MIU	Pegasys 180 μ g & ribavirín 1 000/1 200 mg	Pegasys 180 μ g & ribavirín 1 000/1 200 mg	interferón alfa-2b 3 MIU & ribavirín 1 000/1 200 mg
	(N = 701) 48 týždňov	(N = 478) 48 týždňov	(N = 87) 48 týždňov	(N = 88) 48 týždňov	(N = 436) 48 týždňov	(N = 453) 48 týždňov	(N = 444) 48 týždňov
Odpoveď na konci liečby	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celková trvalá odpoveď	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95 % CI pre rozdiel: 11 % až 33 % p = 0,001 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

** 95 % CI pre rozdiel: 3 % až 16 % p = 0,003 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

Virologické odpovede na liečbu HCV-monoinfikovaných pacientov liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže pred liečbou a v závislosti od genotypu, vírusovej záťaže pred liečbou a rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni sú v uvedenom poradí zhrnuté v tabuľke 14 a v tabuľke 15. Výsledky štúdie NV15942 poskytujú racionálne podklady pre odporúčania liečebných režimov na základe genotypu, vírusovej záťaže na začiatku liečby a virologickej odpovede v 4. týždni (pozri tabuľky 1, 14 a 15).

Rozdiel medzi liečebnými režimami nebol vo všeobecnosti ovplyvnený prítomnosťou/neprítomnosťou cirhózy; preto tieto základné charakteristiky neovplyvňujú tieto odporúčania pre liečbu pre genotypy 1, 2 alebo 3.

Tabuľka 14: Trvalá virologická odpoveď u pacientov s CHC po kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže pred liečbou

	Štúdia NV15942				Štúdia NV15801	
	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Interferón alfa-2b 3 MIU & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118) *	41 % (102/250) *	52 % (142/271) *	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Nízka vírusová záťaž	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Vysoká vírusová záťaž	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Nízka vírusová záťaž	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Vysoká vírusová záťaž	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; Vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

* Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg, 48 týždňov v porovnaní s Pegasysom 180 µg & ribavirínom 800 mg 48 týždňov: Odds Ratio (95 % CI) = 1,52 (1,07 až 2,17), p=0,020 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

* Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg, 48 týždňov v porovnaní s Pegasysom 180 µg & ribavirínom 1 000/1 200 mg, 24 týždňov: Odds Ratio (95 % CI) = 2,12 (1,30 až 3,46), p=0,002 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

Možnosť zvážiť skrátenie dĺžky trvania liečby na 24 týždňov u pacientov s genotypom 1 a 4 sa sledovala na podklade dosiahnutej trvalej virologickej odpovede u pacientov s rýchlou virologickou odpoveďou v 4. týždni v štúdiách NV15942 a ML17131 (pozri tabuľku 15).

Tabuľka 15: Trvalá virologická odpoveď v závislosti od rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni pre genotyp 1 a 4 po kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom u pacientov s CHC

	Štúdia NV15942		Štúdia ML17131
	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov
Genotyp 1	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Nízka vírusová záťaž	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Vysoká vírusová záťaž	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 nie RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Nízka vírusová záťaž	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Vysoká vírusová záťaž	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 nie RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; Vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedegovateľná HCV RNA) v 4. týždni a nedegovateľná HCV RNA v 24 týždni.

Údaje, i keď obmedzené, ukazujú, že skrátenie času na 24 týždňov, sa môže spájať s vysokým rizikom relapsu (pozri tabuľku 16).

Tabuľka 16: Relaps vo virologickej odpovedi na konci liečby u populácie s rýchlou virologickou odpoveďou

	Štúdia NV15942		Štúdia NV15801
	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov
Genotyp 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Nízka vírusová záťaž	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Vysoká vírusová záťaž	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Možnosť skrátenia liečby na 16 týždňov u pacientov genotypu 2 alebo 3 bola skúmaná na základe trvalej virologickej odpovede pozorovanej u pacientov s rýchlou virologickou odpoveďou v 4. týždni v štúdii NV17317 (pozri tabuľku 17).

V štúdii NV17317 všetci pacienti infikovaní vírusovým genotypom 2 alebo 3 dostávali Pegasys 180 ug subkutánne raz týždenne a ribavirín v dávke 800 mg a boli randomizovaní na liečbu počas 16 alebo 24 týždňov. Celková liečba počas 16 týždňov viedla ku nižšej trvalej virologickej odpovedi (65 %) než liečba počas 24 týždňov (76 %) ($p < 0,0001$).

Trvalá virologická odpoveď dosiahnutá po 16. týždňoch liečby a po 24. týždňoch liečby sa sledovala retrospektívnou analýzou pacientov, ktorí boli HCV RNA negatívni v 4. týždni a mali iniciálne LVL (pozri tabuľku 17).

Tabuľka 17: Trvalá virologická odpoveď celkovo a na základe rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni pre genotyp 2 alebo 3 po kombinovanej liečbe liekom Pegasysom s ribavirínom u pacientov s CHC

Štúdia NV17317				
a	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 16 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Rozdiel v liečbe [95 %CI]	p-hodnota
Genotyp 2 alebo 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyp 2 alebo 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Nízka vírusová záťaž	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Vysoká vírusová záťaž	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml; vysoká vírusová záťaž = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedetegovateľné hladiny HCV RNA) v 4. týždni

V súčasnosti nie je jasné, či vyššia dávka ribavirínu (napr. 1 000/1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) vedie k vyššej trvalej virologickej odpovedi (SVR) než dávka 800 mg/deň, keď je liečba skrátená na 16 týždňov.

Údaje naznačujú, že skrátenie liečby na 16 týždňov sa môže spájať so zvýšeným rizikom relapsu (pozri tabuľku 18).

Tabuľka 18: Relaps vo virologickej odpovedi po ukončení liečby u pacientov genotypu 2 alebo 3 s rýchlou virologickou odpoveďou

	Štúdia NV17317			
	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 16 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Rozdiel v liečbe [95 %CI]	p-hodnota
Genotyp 2 alebo 3 RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Nízka vírusová záťaž	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Vysoká vírusová záťaž	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedetegovateľné hladiny HCV RNA) v 4. týždni

Lepšia účinnosť Pegasysu v porovnaní s interferónom alfa-2a sa ukázala aj na histologickej odpovedi, vrátane pacientov s cirhózou a/alebo HIV-HCV koinfekciou.

Dospelí pacienti s chronickou hepatitídou C, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu

V štúdií MV17150 boli pacienti, ktorí neodpovedali na predchádzajú liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b a ribavirínom, boli randomizovaní do štyroch rôznych liečebných skupín:

- Pegasys 360 µg/týždeň počas 12 týždňov a následne 180 µg/týždeň počas ďalších 60 týždňov;
- Pegasys 360 µg/týždeň počas 12 týždňov a následne 180 µg/týždeň počas ďalších 36 týždňov;
- Pegasys 180 µg/týždeň počas 72 týždňov;
- Pegasys 180 µg/týždeň počas 48 týždňov.

Všetci pacienti užívali ribavirín (1 000 alebo 1 200 mg/deň) v kombinácii s Pegasydom. Všetky liečebné skupiny boli následne sledované počas 24-týždňového obdobia bez liečby.

Na základe viacnásobnej regresnej analýzy a súhrnnej skupinovej analýzy hodnotiacej vplyv dĺžky trvania liečby a podávania indukčnej dávky sa jednoznačne stanovilo, že liečba v trvaní 72 týždňov je primárnym faktorom dosiahnutia trvalej virologickej odpovede. Rozdiely v trvalej virologickej odpovedi (SVR) podmienené dĺžkou trvania liečby, demografickými ukazovateľmi a najlepšimi odpoveďami na predchádzajúcu liečbu sú uvedené v tabuľke 19.

Tabuľka 19: Virologická odpoveď v 12. týždni (virological response, VR) a trvalá virologická odpoveď (sustained virological response, SVR) u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu kombináciou peginterferónu alfa-2b a ribavirínu a ktorí dosiahli virologickú odpoveď v 12. týždni po liečbe kombináciou Pegasysu a ribavirínu

	Štúdia MV17150		
	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 72 alebo 48 týždňov (N = 942) pacienti s VR v týždni 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 72 týždňov (N = 473) SVR u pacientov s VR v týždni 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov (N = 469) SVR u pacientov s VR v týždni 12 ^b (N = 57)
Celková trvalá odpoveď	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nízka vírusová záťaž	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Vysoká vírusová záťaž	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nízka vírusová záťaž	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Vysoká vírusová záťaž	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízka vírusová záťaž	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká vírusová záťaž	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Prítomnosť cirhózy			
Cirhóza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Neprítomnosť cirhózy	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepšia odpoveď počas predchádzajúcej liečby			
Pokles u HCV RNA $\geq 2\log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Pokles u HCV RNA $< 2\log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Chýbanie najlepšej odpovede	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Vysoká vírusová záťaž = $\geq 800\,000$ IU/ml, nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml;

^a Pacienti, ktorí dosiahli potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni (nedetegovateľná HCV RNA definovaná ako < 50 IU/ml) boli považovaní za pacientov s dosiahnutou virologickou odpoveďou v 12. týždni. Pacienti, ktorým chýbali výsledky HCV RNA v 12. týždni boli vylúčení z analýzy.

^b Pacienti, ktorí dosiahli potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni, ale chýbali im výsledky HCV RNA na konci sledovania boli považovaní za pacientov, neodpovedajúcich na liečbu.

V štúdiu HALT-C boli pacienti s CHC a pokročilou fibrózou alebo cirhózou, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu interferónom alfa alebo pegylovaným interferónom alfa v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom, liečení Pegasysom 180 µg/týždeň a ribavirínom 1 000/1 200 mg denne. Pacienti, ktorí po 20 týždňoch liečby dosiahli nedetegovateľné hladiny HCV RNA, pokračovali v kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom trvajúcej celkovo 48 týždňov a po ukončení liečby boli sledovaní 24 týždňov. Pravdepodobnosť trvalej virologickej odpovede sa líšila v závislosti od predchádzajúceho režimu liečby; pozri tabuľku 20.

Tabuľka 20: Trvalá virologická odpoveď v štúdiu HALT-C uvedená podľa predchádzajúceho režimu liečby u pacientov, ktorí naň neodpovedali

Predchádzajúca liečba	Pegasys 180 µg a ribavirín 1 000/1 200 mg počas 48 týždňov
Interferón	27 % (70/255)
Pegylovaný interferón	34 % (13/38)
Interferón a ribavirín	13 % (90/692)
Pegylovaný interferón a ribavirín	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfikovaní pacienti

Virologické odpovede u pacientov, ktorí sú liečení s Pegasysom v monoterapii a s Pegasysom a ribavirínom v kombinácii v závislosti na genotypu a vírusovej záťaži pred liečbou pre HIV-HCV koinfikovaných pacientov sú zhrnuté nižšie v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Trvalá virologická odpoveď po liečbe Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže u HIV-HCV súčasne infikovaných pacientov pred liečbou

Štúdia NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 MIU & ribavirín 800 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & placebo 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 48 týždňov
Všetci pacienti	12 % (33/285)*	20 % (58/286) *	40 % (116/289) *
Genotyp 1 Nízka vírusová záťaž Vysoká vírusová záťaž	7 % (12/171) 19 % (8/42) 3% (4/129)	14 % (24/175) 38 % (17/45) 5 % (7/130)	29 % (51/176) 61 % (28/46) 18 % (23/130)
Genotyp 2-3 Nízka vírusová záťaž Vysoká vírusová záťaž	20 % (18/89) 27 % (8/30) 17 % (10/59)	36 % (32/90) 38 % (9/24) 35 % (23/66)	62% (59/95) 61 % (17/28) 63 % (42/67)

Nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml; vysoká vírusová záťaž = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg oproti Interferón alfa-2a 3 MIU, ribavirín 800 mg: Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)=5,40 (3,42 – 8,54),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)= < 0,0001

* Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg oproti Pegasys 180 µg: Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)=2,89 (1,93 – 4,32),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)= < 0,0001

* Interferón alfa-2a 3 MIU & ribavirín 800 mg oproti Pegasys 180 µg: Pomer pravdepodobnosti (95 % CI)=0,53 (0,33 – 0,85),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)= < 0,0084

Nasledujúca štúdia (NV18209) u pacientov s koinfekciou HCV genotyp 1 a HIV porovnávala liečbu Pegasysom 180 µg týždenne s dávkou ribavirínu 800 mg alebo s dávkou ribavirínu 1 000 mg (<75 kg telesnej hmotnosti)/1 200 mg (≥ 75 kg telesnej hmotnosti) denne počas 48 týždňov. Štúdia nebola dizajnovaná na preukázanie účinnosti. Bezpečnostné profily u oboch skupín s ribavirínom boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom pri kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom a nepoukazujú na žiadne relevantné rozdiely, okrem mierneho nárastu anémie v skupine s vyššou dávkou ribavínu.

HCV pacienti s normálnymi hladinami ALT

V štúdií NR16071 náhodne vybratí HCV pacienti s normálnymi hodnotami ALT užívali Pegasys 180 µg/týždeň a ribavirín 800 mg/deň počas 24 alebo 48 týždňov. Potom nasledoval 24-týždňové obdobie bez liečby alebo pacienti boli bez liečby po dobu 72 týždňov. SVR popisované v liečebných ramenách tejto štúdie boli podobné zodpovedajúcim liečebným ramenám zo štúdie NV15942.

Pediatrická populácia

Chronická hepatitída B

Štúdia YV25718 sa vykonala u predtým neliečených pediatrických pacientov vo veku 3-17 rokov (51 % bolo mladších ako 12 rokov) s HBeAg-pozitívnou CHB a hladinou ALT $> ULN$ avšak $< 10 \times ULN$ v dvoch vzorkách krvi odobratých s rozstupom ≥ 14 dní v priebehu 6 mesiacov pred prvou dávkou skúšaného lieku. Pacienti s cirhózou neboli do štúdie zaradení. Celkovo bolo 151 pacientov bez pokročilej fibrózy randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s Pegasysom (skupina A, n=101) alebo do kontrolnej skupiny bez liečby (skupina B, n=50). Pacienti s pokročilou fibrózou boli pridelení do skupiny liečby Pegasysom (skupina C, n= 10). Pacienti v skupinách A a C (n = 111) sa liečili Pegasysom raz týždenne počas 48 týždňov podľa kategórií BSA, zatiaľ čo pacienti v skupine B boli pozorovaní počas 48 týždňov sledovaní (hlavné obdobie sledovania). Pacienti v skupine B mali možnosť po 48 týždňoch hlavného obdobia sledovania prejsť na liečbu Pegasysom. Po ukončení

liečby (skupiny A a C), resp. po období hlavného sledovania (skupina B) boli všetci pacienti sledovaní 24 týždňov. Po kontrole v 24. týždni boli pacienti zo skupiny A, B a C zaradení do dlhodobého sledovania (trvajúceho 5 rokov po ukončení liečby). V tabuľke 22 je uvedená miera odpovede v skupinách A a B na konci 24. týždňového sledovania. Miera účinnosti odpovede na liečbu Pegasysom bola v skupine C a A porovnateľná. U pediatrických pacientov s HBV-genotypom iným ako genotyp A – D sa účinnosť nestanovila.

Tabuľka 22: Sérologické, virologické a biochemické odpovede u pediatrických pacientov s CHB

	Skupina A (liečba Pegasysom) (n=101)	Skupina B** (bez liečby) (n=50)	Odds Ratio (95% IS)	p-hodnota
Sérokonverzia HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IU/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IU/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizácia ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Sérokonverzia HBsAg	7,9%	0,0%	–	0,0528 ²
Strata HBsAg	8,9%	0,0%	–	0,0300 ²

* Podobné koncovému parametru HBV-DNA < 10⁵ kópií/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kópie/ml) / 5,26

** Pacienti, ktorí po období hlavného sledovania prešli na liečbu Pegasysom a pred 24. týždňovým sledovaním boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

¹ Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratifikácia podľa genotypu (A oproti iné ako A) a východiskovej hodnoty ALT (< 5 x ULN a ≥ 5 x ULN).

² Fisherov presný test

Miera odpovede sérokonverzie HBeAg bola nižšia u pacientov s genotypom HBV D a u pacientov s nulovým alebo minimálnym zvýšením východiskovej hladiny ALT (pozri tabuľku 23).

Tabuľka 23: Miera sérokonverzie HBeAG (%) podľa genotypu HBV a východiskových hladín ALT

	Skupina A (liečba Pegasysom) (n=101)	Group B** (bez liečby) (n=50)	Odds Ratio (95% IS)
Genotype HBV 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)
iný	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 x ULN - < 1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 x ULN - < 2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 x ULN - < 5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥ 5 x ULN - < 10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥ 10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Podskupina pacientov s genotypom D mala na začiatku liečby väčší podiel ALT < 1, 5x ULN (13/31) v porovnaní s inými skupinami genotypov (16/70).

** Pacienti, ktorí po období hlavného sledovania prešli na liečbu Pegasysom a pred 24. týždňovým sledovaním boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu

Predbežné analýzy vykonané z limitovaných údajov ukazujú, že pediatrickí pacienti s väčším poklesom hladiny HBV DNA v 12. týždni liečby mali väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť sérokonverziu HBV-DNA v 24. týždni následného sledovania (tabuľka 24).

Tabuľka 24: Miera sérokonverzie HBeAg (%) u pediatrických pacientov podľa poklesu HBV-DNA východiskovej hodnoty do 12. týždňa liečby Pegasysom

	Miera sérokonzverzie HBeAg	Podľa poklesu HBV-DNA (IU/ml) pred začiatkom liečby po 12. týždeň		
		pokles <1 log ₁₀	pokles 1 - <2 log ₁₀	pokles ≥2 log ₁₀
všetky genotypy (N=101)				
Odpovedajúci na liečbu	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotyp-A (N=9)				
Odpovedajúci na liečbu	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotyp-B (N=21)				
Odpovedajúci na liečbu	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotyp-C (N=34)				
Odpovedajúci na liečbu	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotyp-D (N=31)				
Odpovedajúci na liečbu	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Chronická hepatitída C

V skúšajúcim sponzorovanej klinickej štúdii CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65 pediatrických pacientov (6-18 rokov) s chronickou HCV infekciou boli pacienti liečení Pegasysom 100 µg/m² s.c. raz týždenne a ribavirínom 15 mg/kg/deň 24 týždňov (genotypy 2 a 3) alebo 48 týždňov (všetky iné genotypy). Predbežné a obmedzené údaje bezpečnosti neukázali žiadny evidentný odklon od známeho profilu bezpečnosti pri kombinovanej liečbe u dospelých pacientov s chronickou HCV infekciou, ale, dôležité je, že nebol hlásený potenciálny nárast. Výsledky účinnosti boli podobné výsledkom hlásených u dospelých.

V štúdii NV17424 (PEDS-C) boli predtým neliečení pediatrickí pacienti vo veku 5 až 17 rokov (55 % vo veku < 12 rokov) s kompenzovanou CHC a detekovateľnou HCV RNA liečení Pegasysom v dávke 180 µg x BSA/1,73 m² jedenkrát týždenne počas 48 týždňov s alebo bez ribavirínu v dávke 15 mg/kg/deň. Všetci pacienti boli po liečbe sledovaní počas 24 týždňov. Celkovo 55 pacientov bolo liečených úvodnou kombinovanou liečbou Pegasysom plus ribavirín, z nich 51 % bolo žien, 82 % belochov a 82 % bolo infikovaných vírusom HCV genotyp 1. Výsledky štúdie účinnosti u týchto pacientov sú zhrnuté v tabuľke 25.

Tabuľka 25: Pretrvávajúca virologická odpoveď v štúdii NV17424

	Pegasys 180 µg x BSA/1,73 m² + ribavirín 15 mg/kg (N = 55)*
Všetky genotypy HCV**	29 (53 %)
HCV genotyp 1	21/45 (47 %)
HCV genotyp 2 a 3	8/10 (80 %)

*Výsledky naznačujú nedetekovateľnú HCV-RNA definovanú ako HCV RNA menej ako 50 IU/ml 24 týždňov po liečbe použitím AMPLICOR HCV testu v2.

**Plánované trvanie liečby bolo 48 týždňov bez ohľadu na genotyp

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej subkutánnej injekcii Pegasysu 180 mikrogramov zdravým jedincom sa merateľné sérové koncentrácie peginterferónu alfa-2a zistili v priebehu 3 až 6 hodín. Počas 24 hodín dosiahli

namerané hladiny 80 % maximálnej koncentrácie v sére. Absorpcia Pegasysu je plynulá, pričom maximálne hladiny v sére sa dosiahnu 72 až 96 hodín po podaní. Absolútna biologická dostupnosť Pegasysu je 84 % a je podobná ako pri interferóne alfa-2a.

Distribúcia

Peginterferón alfa-2a sa nachádza najmä v krvnom obehu a extracelulárnej tekutine, čoho dôkazom je hodnota distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_d) 6 - 14 litrov u ľudí po intravenóznom podaní. V štúdiách hmotnostnej rovnováhy, distribúcie látky v tkanivách a celotelovej autorádioluminografie vykonaných u potkanov sa zistilo, že okrem vysokej koncentrácie v krvi sa peginterferón alfa-2a dostáva do pečene, obličiek a kostnej drene.

Biotransformácia

Metabolizmus Pegasysu ešte nie je úplne objasnený, avšak štúdie na potkanoch naznačujú, že obličky sú hlavným exkrekčným orgánom rádioaktívne označeného materiálu.

Eliminácia

U ľudí je hodnota systémového klírensu peginterferónu alfa-2a približne 100- násobne nižšia ako natívneho interferónu alfa-2a. Po intravenóznom podaní je terminálny polčas peginterferónu alfa-2a u zdravých osôb približne 60 – 80 hodín v porovnaní s 3 – 4 hodinami v prípade štandardného interferónu. Terminálny polčas po subkutánnom podaní pacientom je dlhší so strednou hodnotou 160 hodín (84 – 353 hodín). Terminálny polčas môže odrážať eliminačnú fázu látky, ale taktiež plynulú absorpciu Pegasysu.

Linearita/nelinearita

U zdravých osôb a u pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C sa pri dávkovaní raz týždenne pozorovalo od dávky závislé zvyšovanie expozície voči Pegasysu.

U pacientov s CHB alebo CHC dochádza po 6 až 8 týždňoch podávania Pegasysu v dávke raz týždenne k dvoj- až trojnásobnému zvýšeniu sérových hladín peginterferónu alfa-2a v porovnaní s podávaním jednorazovej dávky. Po 8-týždňovom podávaní Pegasysu raz týždenne nedochádza k ďalšej akumulácii. Po 48 týždňoch liečby je pomer medzi maximálnou a minimálnou hladinou približne 1,5 - 2. Sérové koncentrácie peginterferónu alfa-2a pretrvávajú celý 1 týždeň (168 hodín).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinické skúšanie hodnotilo 50 pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, buď miernou (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) alebo ťažkou (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min), alebo v terminálnej fáze ochorenia obličiek (ESRD) vyžadujúcich chronickú hemodialýzu (HD). Pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek, ktorým bol podávaný Pegasys 180 mikrogramov raz týždenne, vykazovali podobné plazmatické expozície peginterferónu alfa-2a ako pacienti s normálnou funkciou obličiek. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorým bol podávaný Pegasys 180 mikrogramov raz týždenne vykazovali o 60 % vyššiu expozíciu peginterferónu alfa-2a ako pacienti s normálnou funkciou obličiek, preto je pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek odporúčaná redukovaná dávka Pegasysu 135 mikrogramov raz týždenne. U 13 pacientov s ESRD vyžadujúcich chronickú HD sa podávanie Pegasysu 135 mikrogramov raz týždenne prejavilo v expozícii peginterferónu alfa-2a nižšej o 34 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Napriek tomu viaceré nezávislé štúdie preukázali u pacientov s ESRD dávku 135 mikrogramov ako bezpečnú, účinnú a dobre znášanú (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Farmakokinetika Pegasysu po podaní jednorazovej subkutánnej injekcie bola porovnateľná u zdravých jedincov mužského a ženského pohlavia.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika Pegasysu bola opísaná u pediatrických pacientov s CHB (YV25718) podobne ako u pediatrických pacientov s CHC (NR16141) za použitia populačnej farmakokinetiky. V oboch štúdiách viditeľne klírens a distribučný objem korešpondovali lineárne s veľkosťou tela, tj s BSA (NR16141) alebo s telesnou hmotnosťou (YV25718).

31 pediatrických pacientov s CHB vo veku 3-17 rokov z hlavnej štúdie YV25718 sa zúčastnilo farmakokinetickej podštúdie a dostávalo Pegasys podľa dávkovacieho režimu podľa kategórie BSA. Vychádzajúc z populačného farmakokinetického modelu bola priemerná expozícia (AUC) v priebehu dávkovacieho intervalu pre každú subkategóriu BSA porovnateľná s tou, ktorá bola pozorovaná u dospelých pri fixnej dávke 180 mikrogramov.

V NR16141 dostávalo 14 detí vo veku 2 až 8 rokov s CHC Pegasys v monoterapii v dávke: 180 µg x BSA/1,73 m². FK model vytvorený na základe tejto štúdie preukazuje lineárny vplyv BSA na zjavný klírens liečiva v rozmedzí skúmaného veku. Preto nižšie BSA dieťaťa, nižší klírens liečiva a vyššia výsledná expozícia. Predpokladá sa, že priemerná expozícia (AUC) počas dávkovacieho intervalu je o 25 % až 70 % vyššia ako expozícia pozorovaná u dospelých, ktorí dostávajú fixnú dávku 180 µg.

Staršie osoby

U osôb starších ako 62 rokov sa zistila dlhšia absorpcia Pegasysu po jednorazovom podaní subkutánnej injekcie v dávke 180 mikrogramov, hoci stále bola plynulá v porovnaní s mladými zdravými osobami (t_{max} 115 hodín vs. 82 hodín, osoby staršie ako 62 rokov). Hodnota AUC bola mierne zvýšená (1 663 vs. 1 295 ng.hod/ml), avšak maximálne koncentrácie (9,1 vs. 10,3 ng/ml) boli podobné u osôb starších ako 62 rokov. Na základe expozície voči lieku, farmakodynamickej odpovedi a znášanlivosti je možné prehlásiť, že geriatrickí pacienti si nevyžadujú podávanie nižšej dávky Pegasysu (pozri časť 4.2).

Dysfunkcia pečene

Farmakokinetika Pegasysu u zdravých osôb bola podobná ako u pacientov s hepatítidou B alebo C. U pacientov s cirhózou (stupeň A podľa Child-Pughovej klasifikácie) a pacientov bez cirhózy sa zistila porovnateľná expozícia a farmakokinetické profily.

Miesto podania

Subkutánne podávanie Pegasysu je nutné obmedziť na oblasť brucha a stehna, pretože stupeň absorpcie hodnotený na základe hodnôt AUC bol o 20 – 30 % vyšší po podaní injekcie do brucha a stehna. V štúdiách po podaní Pegasysu do ramena sa v porovnaní s podaním do brucha alebo stehna zistila znížená expozícia voči Pegasysu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické štúdie skúmajúce toxicitu Pegasysu boli limitované v dôsledku druhej špecifickosti interferónov. Štúdie akútnej a chronickej toxicity sa vykonali u opíc cynomolgus, pričom nálezy pozorované u zvierat dostávajúcich peginterferón boli podobnej povahy ako nálezy vyvolané interferénom alfa-2a.

S Pegasysom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej toxicity. Tak ako pri iných interferónoch alfa, aj po podávaní peginterferónu alfa-2a samiciam opíc sa pozorovalo predĺženie menštruačného cyklu. Liečba interferénom alfa-2a viedla k štatisticky významnému zvýšeniu abortívneho účinku u opíc resus. Hoci sa u potomstva narodeného v termíne nezistili žiadne teratogénne účinky, nežiaduce účinky nie je možné vylúčiť u ľudí.

Pegasys plus ribavirín

Ak sa používa v kombinácii s ribavirínom, Pegasys nevyvoláva žiadne účinky u opíc, ktoré by predtým neboli pozorované pri podávaní jednotlivých liečiv v rámci monoterapie. Hlavnou zmenou v súvislosti s liečbou bola reverzibilná mierna až stredne ťažká anémia, závažnosť ktorej bola vyššia ako po podávaní jednotlivých liečiv v rámci monoterapie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
polysorbát 80
benzylalkoholnatriumacetát
kyselina octová
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2°C – 8°C. Neuchovávať v mrazničke.
Liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke (sklo typ I) so zátkou (butylová guma). Dostupné v baleniach 1 alebo 4 injekčné liekovky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Injekčný roztok je určený len na jednorazové použitie. Pred podaním sa má zrakom skontrolovať, či roztok neobsahuje tuhé častice alebo či sa nezmenila jeho farba.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. jún 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. jún 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 90 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pegasys 90 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 90 mikrogramov peginterferónu alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramov peginterferónu alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a*.

Sila vyjadruje množstvo podielu interferónu alfa-2a v peginterferóne alfa-2a bez ohľadu na pegyláciu.

*Liečivo peginterferón alfa-2a je kovalentný konjugát bielkoviny interferónu alfa-2a vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli* s bis-[monometoxypolyetylén glykolom].

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s inými pegylovanými alebo nepegylovanými bielkovinami v tej istej terapeutickej skupine. Viac informácií, pozri časť 5.1.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 5 mg benzylalkoholu.
Každá naplnená injekčná striekačka s objemom 0,5 ml obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) .

Roztok je číry, bezfarebný až svetložltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pravá polycytémia

Pegasys je indikovaný na liečbu pravej polycytémie u dospelých pacientov ako monoterapia.

Esenciálna trombocytémia

Pegasys je indikovaný na liečbu esenciálnej trombocytémie u dospelých pacientov ako monoterapia.

Chronická hepatitída B

Dospelí pacienti

Pegasys je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B (CHB) s pozitívnym obalovým antigénom hepatitídy B (HBeAg) alebo HBeAg negatívnej chronickej hepatitídy B u dospelých pacientov s kompenzovaným ochorením pečene a s dôkazom vírusovej replikácie, zvýšenou hladinou alanínaminotransferázy (ALT) a histologicky overeným zápalom pečene a/alebo fibrózy (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrickí pacienti vo veku 3 roky a viac

Pegasys je indikovaný na liečbu HBeAg pozitívnej CHB u detí a dospievajúcich bez cirhózy, vo veku 3 roky a viac, s dôkazom vírusovej replikácie a trvale zvýšenou hladinou ALT v sére. Čo sa týka rozhodovania o začatí liečby u pediatrických pacientov, pozri časť 4.2, 4.4. a 5.1.

Chronická hepatitída C

Dospelí pacienti

Pegasys je indikovaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1).

Jeho špecifickú aktivitu u chronickej vírusovej hepatitídy C (HCV) podľa genotypu, pozri časti 4.2 a 5.1.

Pediatrickí pacienti vo veku 5 rokov a viac

Pegasys v kombinácii s ribavirínom je indikovaný na liečbu CHC u predtým neliečených detí a dospievajúcich vo veku 5 a viac rokov, u ktorých je prítomná pozitivita sérovej HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či začať v detstve s liečbou, je dôležité vziať do úvahy inhibíciu rastu indukovanú kombinovanou liečbou. Nie je isté, či je inhibícia rastu reverzibilná. Rozhodnutie o liečbe sa má urobiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Pegasysom má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s pravou polycytémiou, esenciálnou trombocytémiou alebo hepatitídou B alebo C. Prečítajte si súhrny charakteristických vlastností liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Liečba hepatitídy C monoterapiou sa má zvažovať iba v prípade kontraindikácie iných liekov.

Dávkovanie

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytémia – dospelí pacienti

Dávka sa má titrovať individuálne s odporúčanou úvodnou dávkou 45 mikrogramov raz týždenne, subkutánne. Dávka sa má postupne zvyšovať o 45 mikrogramov mesačne, až kým sa nedosiahne stabilizácia hematologických parametrov. Dávka sa môže upraviť a/alebo interval podávania sa môže predĺžiť podľa potreby pacienta.

Pri pravej polycytémii je stabilizácia hematologických parametrov definovaná ako hematokrit (HCT) < 45 % bez flebotómie a trombocyty $\leq 400 \times 10^9/l$ a leukocyty $< 10 \times 10^9/l$.

Pri esenciálnej trombocytémií je stabilizácia hematologických parametrov definovaná ako trombocyty $\leq 400 \times 10^9/l$ a leukocyty $< 10 \times 10^9/l$.

Maximálna odporúčaná jednotlivá dávka je 180 mikrogramov podaná subkutánnou injekciou raz týždenne.

Ak sa počas liečby objavia nežiaduce reakcie, podávaná dávka sa má znížiť alebo liečba dočasne prerušiť, kým sa nežiaduce reakcie nezmiernia. Potom sa má liečba znovu začať s nižšou dávkou ako je dávka, ktorá spôsobila nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).

Ak sa pozoruje zvýšenie hematologických parametrov (HCT, trombocyty, leukocyty), je potrebné individuálne upraviť dávku a/alebo interval dávkovania.

Chronická hepatitída B – dospelí pacienti

Odporúčané dávkovanie a dĺžka liečby Pegasysom u HBeAg-pozitívnych a HBeAg-negatívnych pacientov s CHB je 180 mikrogramov raz týždenne počas 48 týždňov. Informácie o prediktívnych hodnotách na stanovenie odpovede na liečbu, pozri časť 5.1.

Chronická hepatitída C – dospelí pacienti

Predtým neliečení dospelí pacienti

Odporúčaná dávka Pegasysu je 180 mikrogramov raz týždenne podaná v kombinácii s perorálnym ribavirínom alebo ako monoterapia.

Dávkovanie ribavirínu pri kombinovanej liečbe s Pegasysom sa uvádza v tabuľke 1. Dávka ribavirínu sa má užívať spolu s jedlom.

Dĺžka liečby – liečba dvojkombináciou Pegasys a ribavirín

U pacientov s CHC závisí dĺžka kombinovanej liečby s ribavirínom od genotypu vírusu. Pacienti infikovaní HCV s genotypom 1, ktorí majú detegovateľnú HCV RNA v 4. týždni sa majú liečiť 48 týždňov bez ohľadu na vírusovú záťaž pred liečbou.

O liečbe v trvaní 24 týždňov sa môže uvažovať u pacientov infikovaných s

- genotypom 1 a nízkou vírusovou záťažou (LVL) na začiatku liečby ($\leq 800\,000$ IU/ml) alebo
- genotypom 4,

ktorí sa stali HCV RNA negatívni v 4. týždni liečby a zostali HCV RNA negatívni v 24. týždni. Avšak celkovo môže byť 24 týždňová liečba spojená s vyšším rizikom relapsu, ako liečba trvajúca 48 týždňov (pozri časť 5.1). Pri rozhodovaní o dĺžke liečby sa u týchto pacientov má brať do úvahy tolerancia na kombinovanú liečbu a ďalšie prognostické faktory, ako stupeň fibrózy. Ešte s väčšou opatrnosťou sa má uvažovať o skrátení dĺžky trvania liečby u pacientov infikovaných s vírusom s genotypom 1 a vysokou vírusovou záťažou ($> 800\,000$ IU/ml) na začiatku liečby, ktorí sa stali HCV RNA negatívni v 4. týždni liečby a zostali negatívni v 24. týždni, pretože obmedzené údaje naznačujú, že môže to signifikantne negatívne ovplyvniť trvalú virologickú odpoveď.

Pacienti infikovaní HCV s genotypom 2 alebo 3, ktorí majú detegovateľnú HCV RNA v 4. týždni, bez ohľadu na vírusovú záťaž pred liečbou majú byť liečení 24 týždňov. 16-týždňová liečba sa môže zvažovať iba u vybraných pacientov, infikovaných genotypom 2 alebo 3 s iniciálnou LVL ($\leq 800\,000$ IU/ml), ktorí sa stanú HCV negatívni v 4. týždni liečby a zostávajú negatívni v 16. týždni. Všeobecne sa liečba trvajúca 16 týždňov môže spájať s nižšou možnosťou odpovede a je spojená s vyšším rizikom relapsu ako 24-týždňová liečba (pozri časť 5.1). U týchto pacientov sa má pri zvažovaní zmeny štandardnej 24 týždňovej liečby vziať do úvahy tolerancia kombinovanej liečby a prítomnosť ďalších klinických alebo prognostických faktorov ako napr. stupeň fibrózy. Skrátenie trvania liečby u pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 s iniciálnou HVL ($> 800\,000$ IU/ml), ktorí sa stanú v 4. týždni liečby HCV negatívni sa má zvažovať pozornejšie, nakoľko toto môže významne negatívne ovplyvniť trvalú virologickú odpoveď (*Sustained Virological Response* SVR) (pozri tabuľku 1).

Dostupné údaje o infikovaných pacientoch s genotypom 5 alebo 6 sú obmedzené; preto sa odporúča 48 týždňová kombinovaná liečba s 1 000 mg alebo 1 200 mg ribavirínu.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre kombinovanú liečbu u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C

Genotyp	Dávka Pegasysu	Dávka ribavirínu	Trvanie
Genotyp 1 LVL s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týždňov alebo 48 týždňov
Genotyp 1 HVL s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týždňov
Genotyp 4 s RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	24 týždňov alebo 48 týždňov
Genotyp 1 alebo 4 bez RVR*	180 mikrogramov	< 75 kg = 1 000 mg ≥ 75 kg = 1 200 mg	48 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 bez RVR**	180 mikrogramov	800 mg	24 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 LVL s RVR**	180 mikrogramov	800 mg ^(a)	16 týždňov ^(a) alebo 24 týždňov
Genotyp 2 alebo 3 HVL s RVR**	180 mikrogramov	800 mg	24 týždňov

*RVR = rýchla virologická odpoveď (nedegovateľná HCV RNA) v 4. týždni a nedegovateľná HCV RNA v 24. týždni

**RVR = rýchla virologická odpoveď (HCV RNA negatíva) v 4. týždni

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

^(a) V súčasnosti nie je jasné, či vyššia dávka ribavirínu (napr. 1 000/2 000 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) vedie k vyššej trvalej virologickej odpovedi (SVR) než dávka 800 mg/deň, keď je liečba skrátená na 16 týždňov.

Konečný klinický účinok skrátenej 16 týždňovej liečby oproti 24 týždňovej liečbe nie je známy vzhľadom na potrebu opakovanej liečby u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu a pacientov s relapsom ochorenia.

Odporúčaná dĺžka liečby Pegasysom v monoterapii je 48 týždňov.

Predtým liečení dospelí pacienti

Odporúčaná dávka Pegasysu v kombinácii s ribavirínom je 180 mikrogramov raz týždenne podávaná subkutánne. Pacientom s telesnou hmotnosťou < 75 kg sa má podávať 1 000 mg ribavirínu denne a pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg sa má podávať 1 200 mg ribavirínu denne bez ohľadu na genotyp.

U pacientov, ktorí majú v 12. týždni detegovateľné hladiny vírusu, sa má liečba ukončiť. Odporúčaná celková dĺžka liečby je 48 týždňov. Ak sa zvažuje liečba u pacientov infikovaných vírusom genotypu 1, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu peginterferónom a ribavirínom, odporúčaná celková dĺžka liečby je 72 týždňov (pozri časť 5.1).

Súbežná infekcia vírusom HIV a HCV u dospelých pacientov

Odporúčané dávkovanie Pegasysu v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom je 180 mikrogramov raz za týždeň subkutánne počas 48 týždňov. Pre pacientov infikovaných HCV s genotypom 1 a s telesnou hmotnosťou < 75 kg je dávka ribavirínu 1 000 mg denne a s telesnou hmotnosťou ≥ 75 kg je dávka 1 200 mg denne. Pre pacientov infikovaných HCV s iným genotypom ako genotyp 1 je dávka ribavirínu 800 mg denne. Dĺžka liečby kratšia ako 48 týždňov sa dostatočne neskúmala.

Dĺžka liečby, ak sa Pegasys používa v kombinácii s inými liekmi

Prečítajte si súhrny charakteristických vlastností liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Predikcia odpovede alebo chybania odpovede pri liečbe dvojkombináciou Pegasys a ribavirín – predtým neliečení pacienti

Ukázalo sa, že včasná virologická odpoveď v 12-tom týždni, ktorá je definovaná ako pokles vírusovej záťaže o 2 log alebo nedetekovateľné hladiny HCV RNA, predikuje pretrvávajúcu odpoveď (pozri tabuľky 2 a 14).

Tabuľka 2: Prediktívna hodnota virologickej odpovede v 12. týždni kombinovanej liečby Pegasysom pri odporúčanom dávkovacom režime u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C

Genotyp	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď do 12. týždňa	Odpoveď nepretrváva	Predpokladaná hodnota	Odpoveď do 12. týždňa	Odpoveď pretrváva	Predpokladaná hodnota
Genotyp 1 (n = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotyp 2 a 3 (n = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Negatívna prediktívna hodnota na trvalú odpoveď u pacientov liečených Pegasysom v monoterapii bola 98 %.

Podobná negatívna prediktívna hodnota sa pozorovala u HIV-HCV koinfikovaných pacientov liečených Pegasysom v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom (100 % (130/130) alebo 98 % (83/85)). Pozitívne predpokladané hodnoty 45 % (50/110) alebo 70 % (59/84) u HIV-HCV koinfikovaných pacientov sa pozorovali pri genotype 1 a genotype 2/3, ktorí dostávali kombinovanú liečbu.

Predikcia odpovede alebo chybania odpovede pri liečbe dvojkombináciou Pegasys a ribavirín – predtým liečení pacienti

U pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu a boli opakovane liečení 48 alebo 72 týždňov, sa ukázalo, že potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni (nedetegovateľná HCV RNA definovaná ako <50 IU/ml) predpokladá trvalú virologickú odpoveď. Ak nebolo dosiahnuté potlačenie vírusovej aktivity v 12. týždni pri režime liečby 48 alebo 72 týždňov, je pravdepodobnosť nedosiahnutia trvalej virologickej odpovede pri 48-týždňovej liečbe 96 % (363 z 380) a pri 72-týždňovej liečbe 96 % (324 z 339). Ak bolo dosiahnuté potlačenie vírusovej aktivity v 12. týždni pri režime liečby 48 alebo 72 týždňov, je pravdepodobnosť dosiahnutia trvalej virologickej odpovede pri 48-týždňovej liečbe 35 % (20 z 57) a pri 72-týždňovej liečbe 57 % (57 zo 100).

Úprava dávkovania u dospelých pacientov v dôsledku nežiaducich reakcií

Všeobecne

Pri nutnosti úpravy dávkovania v dôsledku stredne ťažkých až ťažkých nežiaducich reakcií (klinickej a/alebo laboratórnej povahy) je vhodné u dospelých pacientov znížiť začiatočnú dávku na 135 mikrogramov. V niektorých prípadoch môže byť potrebné znížiť dávkovanie na 90 mikrogramov alebo 45 mikrogramov. Po ústupe nežiaducich reakcií je možné zvážiť zvýšenie dávkovania až na pôvodnú hodnotu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hematologické nežiaduce reakcie (pozri tiež tabuľku 3)

Pri poklese absolútneho počtu neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) na 500 až < 750 buniek/mm³ u dospelých pacientov sa odporúča znížiť dávkovanie lieku. U pacientov s ANC < 500 buniek/mm³ sa má liečba prerušiť až do návratu hodnôt ANC na > 1 000 buniek /mm³. Liečba Pegasysom sa má opäť začať dávkou 90 mikrogramov a má sa sledovať počet neutrofilov.

Ak počet trombocytov klesne na 25 000 až < 50 000 buniek/mm³, dávkovanie má sa znížiť na 90 mikrogramov. Ak počet trombocytov klesne na hodnotu < 25 000 buniek/mm³, odporúča sa liečbu ukončiť.

Pre liečbu farmakologicky podmienenej anémie u dospelých platia nasledovné špecifické odporúčania: denná dávka ribavirínu sa má znížiť na 600 mg (200 mg ráno a 400 mg večer), ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií: (1) u pacienta bez závažného kardiovaskulárneho ochorenia dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu na < 10 g/dl a ≥ 8,5 g/dl alebo (2) u pacienta so stabilizovaným kardiovaskulárnym ochorením dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu ≥ 2 g/dl v priebehu ktorýchkoľvek 4 týždňov liečby. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa neodporúča. Liečba ribavirínom sa ukončí, ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií: (1) u pacienta bez závažného kardiovaskulárneho ochorenia dôjde k poklesu hodnôt hemoglobínu < 8,5 g/dl alebo (2) u pacienta so stabilizovaným kardiovaskulárnym ochorením sa hodnoty hemoglobínu udržiavajú < 12 g/dl napriek 4-týždňovej liečbe s redukovaným dávkovaním. Ak sa abnormality upraví, je možné obnoviť liečbu ribavirínom v dennej dávke 600 mg. Ošetrojúci lekár môže zvážiť ďalšie zvýšenie dávkovania na 800 mg denne. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa neodporúča.

Tabuľka 3: Úprava dávkovania v dôsledku nežiaducich účinkov u dospelých pacientov (ďalšie informácie pozri v texte vyššie)

	Znížiť dávkovanie ribavirínu na 600 mg	Vysadiť ribavirín	Znížiť dávkovanie Pegasysu na 135/90/45 mikrogramov	Vysadiť Pegasys	Vysadiť kombinovanú liečbu
Absolútny počet neutrofilov			500 až < 750 buniek/mm ³	< 500 buniek/mm ³	
Počet trombocytov			25 000 až < 50 000 buniek/mm ³		< 25 000 buniek/mm ³
Hemoglobín - bez ochorenia srdca	< 10 g/dl a ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobín - stabilizované ochorenie srdca	pokles o ≥ 2 g/dl počas ľubovoľných 4 týždňov	< 12 g/dl napriek 4 týždňovej liečbe s redukovaným dávkovaním			

Pri neznášanlivosti ribavirínu je možné pokračovať v monoterapii Pegasysom.

Funkcia pečene

U pacientov s CHC sa často vyskytuje kolísanie odchýlok pečeneových testov. U pacientov liečených Pegasysom vrátane pacientov s virologickou odpoveďou sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT nad východiskovú hodnotu (baseline, BL).

V klinických skúšaniach u dospelých pacientov s CHC sa u 8 zo 451 pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu pozorovalo izolované zvýšenie ALT (≥ 10 x ULN [upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia] alebo ≥ 2 x BL u pacientov s BL ALT ≥ 10 x ULN), ktoré sa upravilo bez nutnosti zmeny dávkovania. Ak je hodnota ALT trvale vyššia alebo naďalej stúpa, dávkovanie sa na začiatku znižuje na 135 mikrogramov. Ak napriek zníženiu dávkovania hodnoty ALT naďalej stúpajú alebo ich sprevádza zvýšenie hladiny bilirubínu alebo známky dekompenzácie funkcie pečene, má sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).

U pacientov s CHB nie je nezvyčajné prechodné zvýšenie hladín ALT, ktoré niekedy prekročí 10 x ULN a môže odrážať imunitný klírens. Za normálnych okolností sa liečba nemá začať, ak je hladina ALT > 10 x ULN. Treba zvážiť pokračovanie liečby s častejším sledovaním funkcie pečene

pri náhlom zvýšení hladín ALT. Ak sa dávka Pegasysu zníži alebo ak sa liek vysadí, pri poklese hladiny ALT sa liečba môže obnoviť (pozri časť 4.4).

Chronická hepatitída B a C – pediatrickí pacienti

Pegasys je kontraindikovaný u novorodencov a malých detí vo veku do 3 rokov z dôvodu prítomnosti pomocnej látky benzylalkoholu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti, ktorí sa začali liečiť pred dosiahnutím 18. roku života, majú pokračovať v pediatrickom dávkovaní až do ukončenia liečby.

Dávkovanie Pegasysu u pediatrických pacientov vychádza z plochy povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Pre výpočet BSA sa odporúča používať Mostellerov vzorec:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnosť (kg)}}{3\,600}\right)}$$

Odporúčaná dĺžka liečby u pacientov s CHB je 48 týždňov.

Pred začatím liečby CHB má byť zdokumentovaná trvale zvýšená hladina ALT v sére. Miera odpovede bola nižšia u pacientov so žiadnym alebo minimálnym zvýšením hladiny ALT v sére v čase pred začatím liečby (pozri časť 5.1).

Dĺžka liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom u pediatrických pacientov s CHC závisí od genotypu vírusu. U pacientov infikovaných genotypom vírusu 2 a 3 má liečba trvať 24 týždňov, u pacientov infikovaných akýmkoľvek iným genotypom má liečba trvať 48 týždňov. Pacienti, ktorí majú stále detegovateľné hladiny HCV-RNA napriek úvodnej 24-týždňovej liečbe majú liečbu ukončiť, pretože pri pokračovaní v liečbe pravdepodobne nedosiahnu trvalú virologickú odpoveď.

V tabuľke 4 sú uvedené odporúčané dávky Pegasysu pre deti a dospelých vo veku 3 až 17 rokov s CHB a BSA väčším ako 0,54 m² a pre deti a dospelých vo veku 5 až 17 rokov s CHC a BSA väčším ako 0,71 m².

Tabuľka 4: Odporúčania na dávkovanie Pegasysu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B a chronickou hepatitídou C

Rozsah plochy povrchu tela (BSA) (m ²)		Týždenná dávka (µg)
CHC	CHB	
0,71 – 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
> 1,51		180

Predtým, ako sa u pediatrických pacientov na základe toxicity zväži prerušenie alebo vysadenie dávky, je možné dávku modifikovať až do troch stupňov (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Odporúčania na úpravu dávky Pegasysu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou B a chronickou hepatitídou C

Úvodná dávka (µg)	1. stupeň zníženia (µg)	2. stupeň zníženia (µg)	3. stupeň zníženia (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

V tabuľke 6 sú uvedené odporúčania na úpravy dávky Pegasysu z dôvodu toxicity u pediatrických pacientov s CHB a CHC.

Tabuľka 6: Odporúčania na úpravu dávky Pegasysu z dôvodu toxicity u pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou B alebo chronickou hepatítidou C

Toxicita	Úprava dávky Pegasysu
	500 až < 750 buniek/mm ³ : okamžitá úprava 1. stupňa. 250 až < 500 buniek/mm ³ : prerušte podávanie dávky do dosiahnutia hodnoty $\geq 1\,000$ buniek/mm ³ , potom pokračujte dávkou s úpravou 2. stupňa a monitorujte. < 250 buniek/mm ³ (alebo febrilná neutropénia): ukončíte liečbu
Trombocytopénia	Trombocyty od 25 000 do < 50 000 buniek/mm ³ : úprava dávky 2. stupňa. Trombocyty < 25 000 buniek/mm ³ : ukončíte liečbu.
Zvýšená hladina alanínaminotransaminázy (ALT)	V prípade pretrvávajúcich alebo narastajúcich zvýšení ≥ 5 ale < 10 x ULN, znížte dávku úpravou 1. stupňa a jedenkrát týždenne monitorujte hladinu ALT, aby sa zaistilo, či je hladina stabilná alebo klesá. V prípade pretrvávajúcich hodnôt ALT ≥ 10 x ULN ukončíte liečbu.

Úprava dávky u pediatrických pacientov – duálna terapia Pegasysom a ribavirínom

Pre deti a dospelých vo veku 5 až 17 rokov s CHC vychádza odporúčaná dávka ribavirínu z telesnej hmotnosti pacienta s cieľovou dávkou 15 mg/kg/deň rozdelenou do dvoch denných dávok. V tabuľke 7 je uvedené dávkovanie pri použití 200 mg tabliet ribavirínu pre deti a dospelých s hmotnosťou 23 kg a viac. Pacienti a ich opatrovatelia sa nesmú pokúšať rozlomiť 200 mg tablety.

Tabuľka 7: Odporúčania na dávkovanie ribavirínu u pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C vo veku 5 až 17 rokov

Telesná hmotnosť kg (lbs)	Denná dávka ribavirínu (pribl. 15 mg/kg/deň)	Počet tabliet ribavirínu
23 – 33 (51 – 73)	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
34 – 46 (75 – 101)	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer
47 – 59 (103 – 131)	800 mg/deň	2 x 200 mg tablety ráno 2 x 200 mg tablety večer
60 – 74 (132 – 163)	1 000 mg/deň	2 x 200 mg tablety ráno 3 x 200 mg tablety večer
≥ 75 (> 165)	1 200 mg/deň	3 x 200 mg tablety ráno 3 x 200 mg tablety večer

Je dôležité poznamenať, že ribavirín sa nesmie nikdy podávať ako monoterapia. Pokiaľ nie je uvedené inak, v prípade všetkých ostatných prejavov toxicity sa má postupovať podľa odporúčaní pre dospelých.

U pediatrických pacientov sú prejavy toxicity súvisiace s liečbou ribavirínom (ako napríklad anémia, ktorá sa objaví počas liečby) riešiteľné znížením celkovej dávky. Stupne zníženia dávky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Odporúčania na úpravu dávky ribavirínu u pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C

Celková dávka (približne 15 mg/kg/deň)	Jednokroková úprava dávky (približne 7,5 mg/kg/deň)	Počet tabliet ribavirínu
400 mg/deň	200 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno
600 mg/deň	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
800 mg/deň	400 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 1 x 200 mg tableta večer
1 000 mg/deň	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer
1 200 mg/deň	600 mg/deň	1 x 200 mg tableta ráno 2 x 200 mg tablety večer

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Na začiatku liečby Pegasysom u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava odporúčaného dávkovania pre PEG-IFN- α -2a (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Znížená dávka 135 mikrogramov raz týždenne sa odporúča u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnej fáze ochorenia obličiek (pozri časť 5.2). Bez ohľadu na začiatočnú dávku alebo stupeň poruchy funkcie obličiek je potrebné pacientov sledovať a v prípade nežiaducich reakcií je nutné primerane znížiť dávkovanie Pegasysu počas liečebnej kúry.

Porucha funkcie pečene

Ukázalo sa, že Pegasys je účinný a bezpečný u pacientov s kompenzovanou cirhózou (napr. A podľa Child-Pughovej klasifikácie). Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky PEG-IFN- α -2a v prípade dospelých pacientov s miernou poruchou funkciou pečene. Pegasys sa nehodnotil u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (napr. B alebo C podľa Child-Pughovej klasifikácie alebo krvácajúce ezofageálne varixy) a je kontraindikovaný u týchto pacientov (pozri časť 4.3).

Podľa Child-Pughovej klasifikácie sa pacienti rozdeľujú do skupín A, B a C resp. s “miernou” “stredne ťažkou” a “ťažkou” poruchou funkcie, čomu zodpovedá skóre 5 - 6, 7 - 9 a 10 - 15.

Upravené hodnotenie

Hodnotenie	Stupeň abnormality	Skóre
Encefalopatia	Žiadny	1
	Stupeň 1 - 2	2
	Stupeň 3 – 4*	3
Ascites	Žiadny	1
	Mierny	2
	Stredný	3
Hladina sérového bilirubínu (mg/dl) v SI jednotkách = µmol/l	< 2	1
	2,0 - 3	2
	> 3	3
	< 34	1
	34 - 51	2
	> 51	3
Hladina sérového albumínu (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

* Hodnotenie stupňa závažnosti podľa autorov Trey, Burns a Saunders (1966)

Pediatrická populácia (myeloproliferatívne novotvary)

Pegasys je kontraindikovaný u novorodencov a malých detí vo veku do 3 rokov z dôvodu prítomnosti pomocnej látky benzylalkoholu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Bezpečnosť a účinnosť Pegasysu u detí a dospievajúcich s myeloproliferatívnymi novotvarmi neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Skúsenosti s Pegasysom pri liečbe pediatrických pacientov s CHC vo veku od 3 do 5 rokov alebo tých, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba, sú len obmedzené. Neexistujú žiadne údaje u pediatrických pacientov súčasne infikovaných vírusmi HCV a HIV alebo s poruchou funkcie obličiek.

Spôsob podávania

Pegasys sa podáva subkutánne do brucha alebo stehna. V štúdiách s podaním Pegasysu do ramena bola zistená znížená expozícia Pegasysom (pozri časť 5.2).

Pegasys je navrhnutý na podávanie samotným pacientom alebo opatrovateľom. Každú injekčnú liekovku má používať len jedna osoba a je určená len na jednorazové použitie.

Pre nezdravotníckych pracovníkov, ktorí podávajú tento liek, sa odporúča primerané školenie. Pacient musí postupovať presne podľa "Pokynov pre používateľa" vložených v škatuľke.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na interferóny alfa alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prítomné autoimunitné ochorenia alebo v anamnéze
- Existujúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ ho nie je možné kontrolovať konvenčnou liečbou
- Ťažká dysfunkcia pečene alebo dekompenzovaná cirhóza pečene
- Anamnéza ťažkého kardiovaskulárneho ochorenia vrátane nestabilného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca počas predchádzajúcich 6 mesiacov (pozri časť 4.4)
- HIV-HCV pacienti s cirhózou s Child-Pughovým skóre ≥ 6 , okrem stavu, keď je cirhóza nepriamo spôsobená hyperbilirubinémiou vyvolanou liekmi ako atazanavir a indinavir
- Kombinácia s telbivudínom (pozri časť 4.5)

- Novorodenci a deti do 3 rokov vzhľadom na prítomnosť pomocnej látky – benzylalkoholu (pozri časť 4.4 o benzylalkohole)
- Psychické poruchy, obzvlášť závažná depresia, suicidálne myšlienky alebo pokus o samovraždu u pediatrických pacientov v súčasnosti alebo v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychické poruchy a centrálny nervový systém (CNS): Počas liečby Pegasysom a aj po jej ukončení, najmä počas 6-mesačného sledovania po liečbe, sa pozorovali u niektorých pacientov závažné účinky na CNS, hlavne depresia, samovražedné predstavy a pokus o samovraždu. Pri použití alfa interferónov sa pozorovali ďalšie účinky na CNS s prejavmi ako je agresívne správanie (niekedy namierené proti iným osobám ako je myšlienka na vraždu), bipolárne poruchy, mánia, zmätenosť a poruchy vedomia. U všetkých pacientov majú byť prísne monitorované všetky znaky alebo symptómy psychických porúch. Ak sa objavia symptómy psychických porúch, ošetrojúci lekár musí vziať do úvahy možnú závažnosť týchto príznakov a zvážiť potrebu adekvátnej liečby. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak sa spozorujú samovražedné predstavy, odporúča sa liečbu Pegasysom ukončiť a pacienta odporučiť do príslušajúcej psychiatrickej starostlivosti a/alebo liečby.

Pacienti s už existujúcim psychiatrickým ochorením alebo s údajom o závažnom psychiatrickom ochorení v anamnéze: Ak sa rozhodne, že liečba Pegasysom je nutná u pacienta, ktorý má existujúce alebo v anamnéze prítomné závažné psychiatrické ochorenie, má sa liečba začať až po zaistení vhodnej individuálnej diagnostiky a liečby psychiatrického stavu. Použitie Pegasysu u pediatrických pacientov s psychickými poruchami v súčasnosti alebo v anamnéze je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti, ktorí užívajú/zneužívajú návykové látky: u pacientov infikovaných HCV, ktorí súčasne neprimerane užívajú návykové látky (alkohol, konope, atď.) je zvýšené riziko rozvoja psychiatrických ochorení alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, ak sú liečení interferénom alfa. Ak je potrebná u týchto pacientov liečba interferénom alfa, treba u nich pred začatím liečby dôkladne posúdiť prítomnosť súčasne sa vyskytujúcich psychických porúch a možnosť užívania ďalších návykových látok. Ak je potrebné, má sa zvážiť interdisciplinárny prístup, vrátane posúdenia, liečenia a sledovania pacienta psychiatrom alebo špecialistom na liečbu závislostí. Pacientov treba dôsledne sledovať počas liečby a dokonca aj po jej prerušení. Odporúča sa včasná intervencia v prípade opätovného objavenia sa akútneho stavu, rozvoja psychickej poruchy alebo užívania návykových látok.

Rast a vývoj (deti a dospievajúci):

Úbytok hmotnosti a inhibícia rastu boli bežné počas liečby Pegasysom +/- ribavirínom trvajúcej až 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1).

Očakávaný prínos liečby sa má od prípadu k prípadu starostlivo zvažovať, berúc pritom do úvahy zistenia z klinických skúšaní týkajúce sa bezpečnosti pozorované u pediatrických pacientov (pozri časti 4.8 a 5.1). Je dôležité vziať do úvahy, že liečba Pegasysom +/- ribavirínom spôsobila inhibíciu rastu počas liečby, ktorej reverzibilita nie je istá.

Má sa zvážiť riziko inhibície rastu, berúc do úvahy charakter ochorenia dieťaťa, akým je dôkaz o progresii ochorenia (najmä fibróza), komorbidity, ktoré môžu negatívne ovplyvniť priebeh ochorenia (napr. súčasná infekcia vírusom HIV), ako aj prognostické faktory odpovede. pri infekcii HBV najmä genotyp HBV a hladiny ALT; pri infekcii HCV najmä genotyp HCV a hladiny HCV-RNA (pozri časť 5.1).

Pokiaľ je to možné, dieťa sa má liečiť až po pubertálnej akcelerácii rastu, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Neexistujú žiadne údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dozrievanie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Laboratórne vyšetrenia pred liečbou a počas nej

Pred začiatkom liečby Pegasysom sa u všetkých pacientov odporúča vykonať štandardné hematologické a biochemické laboratórne vyšetrenia.

Pred začiatkom liečby Pegasysom musia byť východiskové hodnoty sledovaných parametrov nasledovné:

- počet trombocytov $\geq 90\,000$ buniek/mm³
- ANC $\geq 1\,500$ buniek/mm³
- primerane kontrolovaná funkcia štítnej žľazy (TSH a T4)

Hematologické vyšetrenia sa majú opakovať každé 2 - 4 týždne a biochemické vyšetrenia každé 4 týždne. Počas liečby sa má periodicky robiť doplnkové vyšetrenie (vrátane monitorovania glukózy).

V klinických štúdiách sa počas liečby Pegasysom pozorovalo zníženie celkového počtu leukocytov (white blood cell, WBC) ako aj ANC, ku ktorému obyčajne došlo počas prvých dvoch týždňov liečby (pozri časť 4.8). Progresívne znížovanie po 8 týždňoch liečby sa zistilo len v zriedkavých prípadoch. Pokles ANC bol obyčajne reverzibilný po znížení dávkovania alebo ukončení liečby (pozri časť 4.2), normálne hodnoty sa dosiahli u väčšiny pacientov za 8 týždňov a na základné hodnoty sa vrátili u všetkých pacientov približne po 16 týždňoch.

Liečbu Pegasysom sprevádzalo zníženie počtu trombocytov, ktorý sa vrátil na úroveň pred liečbou počas obdobia sledovania po liečbe (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bola potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách sa u 15 % pacientov s CHC liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom pozoroval výskyt anémie (hemoglobín <10 g/dl). Frekvencia závisí na dĺžke trvania liečby a na dávke ribavirínu (pozri časť 4.8). U ženskej populácie je vyššie riziko vývoja anémie.

Pri podávaní Pegasysu v kombinácii s inými potenciálne myelosupresívnymi látkami je potrebná opatrnosť.

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a o útlme kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

Použitie kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom u pacientov s CHC, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba, sa dostatočne nesledovalo u pacientov, ktorí predchádzajúcu liečbu predčasne ukončili kvôli hematologickým nežiaducim reakciám. Lekári, ktorí uvažujú o liečbe týchto pacientov, majú starostlivo zvážiť riziká opakovanej liečby oproti jej prínosom.

Endokrinný systém

Pri používaní interferónov alfa vrátane Pegasysu sa popisali poruchy funkcie štítnej žľazy, resp. zhoršenie predchádzajúcich ochorení štítnej žľazy. Pred začiatkom liečby Pegasysom sa majú vyšetriť hladiny TSH a T4. Liečbu Pegasysom je možné zahájiť alebo je možné v nej pokračovať, ak sa hodnoty TSH počas liečby udržia v normálnom rozmedzí. Počas liečebnej kúry sa majú vyšetriť hladiny TSH, ak sa u pacienta objavia klinické príznaky svedčiace o možnej poruche funkcie štítnej žľazy (pozri časť 4.8). Pri liečbe Pegasysom sa môže pozorovať hypoglykémia, hyperglykémia a diabetes mellitus (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa tieto stavy nemôžu účinne kontrolovať liekmi,

sa nemajú začať liečiť Pegasysom alebo Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. U pacientov, u ktorých sa toto ochorenie rozvinulo počas liečby a nemôžu sa liečiť liekmi, má sa liečba Pegasysom alebo Pegasysom v kombinácii s ribavirínom ukončiť (pozri časť 4.3).

Kardiovaskulárny systém

Liečbu interferónmi alfa vrátane Pegasysu sprevádzala hypertenzia, supraventrikulárne arytmie, kongestívne srdcové zlyhanie, bolesť na hrudníku a infarkt myokardu. Odporúča sa, aby sa pacienti so srdcovými abnormalitami v predchorobí podrobili elektrokardiografickému vyšetreniu pred začiatkom liečby Pegasysom. Pri akomkoľvek zhoršení kardiovaskulárneho stavu sa musí liečba prerušiť resp. ukončiť. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením si môže anémia vyžadovať zníženie dávkovania alebo vysadenie liečby ribavirínom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

Liečba Pegasysom sa musí ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby objavia známky dekompenzácie pečene. Pri liečbe Pegasysom sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT oproti východiskovej hodnote, ku ktorému došlo aj u pacientov s CHC a CHB s virologickou odpoveďou na liečbu. U pacientov s dlhodobou liečbou Pegasysom je potrebné pravidelne kontrolovať pečeňové enzýmy a funkciu pečene. Ak napriek zníženiu dávkovania hodnota ALT naďalej stúpa a je klinicky významná resp. ju sprevádza zvýšenie hladiny priameho bilirubínu, liečba sa musí ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

V prípade CHB, na rozdiel od CHC, nie je nezvyčajné zhoršenie ochorenia počas liečby, ktoré je charakterizované prechodným a potenciálne významným zvýšením sérovej ALT. V klinických štúdiách s Pegasysom pri HBV sa pozorovalo výrazné zvýšenie hladiny transaminázy, sprevádzané miernymi zmenami v ďalších parametroch hepatálnej funkcie, pričom sa nedokázala dekompenzácia pečene. Približne v polovici prípadov zvýšenia ALT prekračujúceho 10 x ULN sa dávkovanie Pegasysu znížilo alebo liek sa vysadil, až kým neklesli hodnoty transaminázy, zatiaľ čo u zvyšku pacientov liečba ostala nezmenená. Vo všetkých prípadoch sa odporučilo častejšie sledovanie hepatálnej funkcie.

Precitlivosť

V zriedkavých prípadoch sa počas liečby interferónom alfa môžu vyskytnúť závažné akútne reakcie z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa vyskytnú, musí sa liečba ukončiť a okamžite zahájiť príslušná farmakoterapia. Prechodný exantém si nevyžaduje nutnosť prerušenia liečby.

Autoimunitné ochorenie

Popísal sa vznik autoprotílátok a autoimunitných porúch počas liečby interferónmi alfa. Zvýšené riziko môžu mať pacienti predisponovaní na rozvoj autoimunitných porúch. Pacientov, ktorí majú znaky alebo príznaky zlučiteľné s autoimunitnými poruchami, sa má starostlivo vyšetriť a potom prehodnotiť pomer prínosu a rizika pokračovania liečby interferónom (pozri tiež *Endokrinný systém* v častiach 4.4 a 4.8).

U pacientov s CHC liečených interferónom boli hlásené prípady Vogt-Koyanagi-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie, ktoré postihuje oči, sluchový systém, meningy a kožu. Ak je podozrenie na VKH syndróm, má sa antivirotická liečba ukončiť a uvažovať o liečbe kortikoidmi (pozri časť 4.8).

Horúčka/infekcie

Zatiaľ čo horúčka môže byť spojená so syndrómom podobným chrípke, čo sa často uvádza pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej horúčky, zvlášť závažné infekcie (bakteriálne, vírusové, plesňové), najmä u pacientov s neutropéniou. V priebehu liečby interferónmi

alfa, vrátane Pegasyso sa zaznamenal vznik závažných infekcií (bakteriálnych, vírusových, plesňových) a sepsa. Okamžite sa má začať odpovedajúca liečba proti infekcii a má sa zvážiť prerušenie liečby.

Očné zmeny

Pri liečbe Pegasysom sa zriedkavo popisala retinopatia, vrátane krvácania do sietnice, vatových škvŕn, edému papily, neuropatie zrakového nervu a uzáveru retinálnej artérie alebo vény, ktorý môže viesť k strate zraku. Všetci pacienti sa majú pred začiatkom liečby podrobiť očnému vyšetreniu. Každý pacient udávajúci zhoršenie alebo stratu zraku sa musí okamžite podrobiť kompletnému očnému vyšetreniu. Dospelí a pediatrický pacienti s očnými poruchami v predchorobí (napr. diabetickou alebo hypertenznou retinopatiou), sa majú počas liečby Pegasysom podrobiť pravidelným očným vyšetreniam. Liečba Pegasysom sa má ukončiť u pacientov s novovzniknutými alebo zhoršenými poruchami zraku.

Plúcne zmeny

Počas liečby Pegasysom sa opísali plúcne zmeny vrátane dýchavice, plúcnych infiltrátov, pneumónie a pneumonitídy. V prípade pretrvávajúcich alebo nevysvetlených plúcnych infiltrátov alebo zhoršenia funkcie pľúc sa má liečba ukončiť.

Kožné poruchy

Liečba interferónmi alfa bola sprevádzaná exacerbáciou alebo rozvojom psoriázy a sarkoidózy. Pegasys sa musí opatrne používať u pacientov s psoriázou a v prípadoch vzniku resp. zhoršenia psoriatických lézií sa musí liečba ukončiť.

Transplantácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby Pegasysom a ribavirínom sa u pacientov po transplantácii pečene a iných orgánov nehodnotila. Boli hlásené odvrhnutia transplantátov pečene a obličiek po liečbe Pegasysom samotným alebo po kombinovanej liečbe s ribavirínom.

Súbežná infekcia HIV-HCV

Prosím, pozrite si súhrny charakteristických vlastností pre antiretrovirové lieky, ktoré sa užívajú súbežne s HCV liečbou pre porozumenie a zvládnutie toxických účinkov každého lieku a možnosti prekryvania sa toxických účinkov pri liečbe Pegasysom s ribavirínom alebo bez ribavirínu. V štúdií NR15961 u pacientov, ktorí boli súbežne liečení so stavudínom a interferónom s alebo bez ribavirínu, bol výskyt pankreatitídy a/alebo laktátovej acidózy 3 % (12/398).

U pacientov súčasne infikovaných HCV a HIV, ktorí dostávajú vysoko-účinnú liečbu anti-retrovírusovými látkami (HAART), môže byť vyššie riziko vzniku laktátovej acidózy. Preto je potrebná opatrnosť pri pridávaní kombinovanej liečby Pegasys a ribavirín k liečbe HAART (pozri SPC ribavirínu).

Súčasne infikovaní pacienti s pokročilou infekciou a pokročilou cirhózou pečene liečení HAART môžu mať vyššie riziko dekompenzácie pečene a úmrtia, ak dostávajú ribavirín v kombinácii s interferónmi vrátane Pegasyso. Zmeny východiskových hodnôt u koinfikovaných pacientov s cirhózou, ktoré môžu byť spojené s dekompenzáciou pečene, zahŕňajú: zvýšený sérový bilirubín, znížený hemoglobín, zvýšenú alkalickú fosfatázu alebo znížený počet krvných doštičiek a liečbu didanozínom (ddI).

Súbežná liečba ribavirínom a zidovudínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko vzniku anémie (pozri časť 4.5).

Počas liečby pacienti s kombinovanou infekciou sa majú starostlivo sledovať na znaky a symptómy dekompenzácie pečene (vrátane ascitu encefalopatie, krvácania z varixov, poškodenej syntézy v pečeni; napr. Childovo-Pughovo skóre 7 alebo vyššie). Childovo-Pughovo skóre môže byť ovplyvnené faktormi spojenými s liečbou (ako nepriama hyperbilirubinémia, znížený albumín) a nemusia nevyhnutne viesť k dekompenzácii pečene. Liečba Pegasysom sa má ihneď ukončiť u pacientov s dekompenzáciou pečene.

U pacientov súčasne infikovaných HCV a HIV, údaje o účinnosti a bezpečnosti sú obmedzené u pacientov s počtom CD4 buniek nižším ako 200 buniek/ μ l. Opatrnosť je preto potrebná u pacientov s nízkym počtom CD4 buniek.

Dentálne a periodontálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávajú Pegasys v kombinácii s ribavirínom, sa hlásili dentálne a periodontálne poruchy, ktoré môžu viesť k strate zubov. Navyše suché ústa môžu mať škodlivý účinok na zuby a mukózne membrány úst počas dlhotrvajúcej liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Pacienti si majú dvakrát denne dôkladne čistiť zuby a majú mať pravidelné kontrolné vyšetrenie zubným lekárom. Okrem toho u niektorých pacientov sa môže objaviť vracanie. Ak sa takáto reakcia vyskytne, má sa im odporučiť dôkladne si potom vypláchnuť ústa.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov („syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)“). Nesmie sa podávať predčasne narodeným deťom ani novorodencom. Môže spôsobiť toxické reakcie a anafylaktické reakcie u dojčiat a detí vo veku do 3 rokov.

Veľké objemy sa majú používať s opatrnosťou a len, ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Tento liek obsahuje polysorbát 80. Polysorbáty môžu spôsobovať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Podávanie Pegasysu zdravým mužským dobrovoľníkom v dávke 1 x 180 mikrogramov týždenne počas 4 týždňov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetické profily mefenytoínu, dapsonu, debrisočinu a tolbutamidu, čo poukazuje na to, že Pegasys neovplyvňuje *in vivo* metabolickú aktivitu izoenzymov cytochrómu P450 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6.

V rovnakej štúdii sa pozorovalo 25 % zvýšenie hodnoty AUC pre teofylín (marker aktivity cytochrómu P450 1A2), čo potvrdzuje, že Pegasys je inhibítorom aktivity cytochrómu P450 1A2. U pacientov liečených súbežne teofylínom a Pegasysom sa majú sledovať sérové koncentrácie teofylínu a vhodne upraviť jeho dávkovanie. Je pravdepodobné, že k maximálnej interakcii medzi teofylínom a Pegasysom dôjde po viac ako 4 týždňoch liečby Pegasysom.

Pacienti s izolovanou infekciou vírusom HCV a pacienti s izolovanou infekciou vírusom HBV

Vo farmakologickej štúdii dostávalo 24 HCV infikovaných pacientov súbežne udržiavaciu liečbu metadonom (stredná dávka 95 mg, v rozmedzí od 30 mg do 150 mg), liečba s Pegasysom 180 mikrogramov, subkutánne raz týždenne počas 4 týždňov, bola spojená s priemernými hodnotami metadonu, ktoré boli 10 % až 15 % vyššie než východiskové hodnoty. Klinický význam tohto zistenia nie je známy, napriek tomu sa majú pacienti sledovať pre príznaky a symptómy metadonovej toxicity. Zvlášť sa majú sledovať pacienti, ktorí užívajú vysokú dávku metadonu, u ktorých je riziko predĺženia QT intervalu.

Ribavirín, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolismu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu peginterferónu alfa-2a a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania ribavirínu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne monitorovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť známky myelotoxicity. V prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Výsledky z farmakokinetických podštúdií v rámci pilotnej štúdie fázy III nepreukázali žiadnu farmakokinetickú interakciu medzi lamivudínom a Pegasysom u pacientov s HBV alebo medzi Pegasysom a ribavirínom u pacientov s HCV.

V klinickom skúšaní bola skúmaná kombinácia telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a, 180 mikrogramov raz týždenne podané subkutánne. Skúšanie ukázalo, že kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy; a tak kombinovaná liečba telbivudínom s inými interferónmi (pegylovanými alebo štandardnými) môže tiež znamenať nesmierne riziko. Okrem toho, prínos kombinovanej liečby telbivudínom s interferónom alfa (pegylovaným alebo štandardným) nie je v súčasnosti preukázaný. Preto je kombinácia Pegasysu s telbivudínom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pacienti súbežne infikovaní vírusmi HIV-HCV

U 47 HIV-HCV infikovaných pacientov, ktorí sa zúčastnili na 12-týždňovej farmakokinetickej časti štúdie skúmajúcej účinok ribavirínu na vnútrobunkovú fosforyláciu niektorých inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy (lamivudín a zidovudín alebo stavudín) sa nepozoroval žiadny zjavný dôkaz o liekovej interakcii. Avšak v dôsledku vysokej variability boli intervaly spoľahlivosti dosť široké. Nezdá sa, že plazmatická expozícia ribavirínu je ovplyvnená súčasným podávaním inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy (NRTIs).

Súčasnú podávanie ribavirínu a didanozínu sa neodporúča. Expozícia didanozínu alebo jeho aktívnemu metabolitu (dideoxyadenozín 5'-trifosfát) sa zvyšuje *in vitro*, ak sa didanozín podáva spolu s ribavirínom. Pri používaní ribavirínu sa popisali hlásené prípady zlyhania pečene s následkom smrti, ako aj periférna neuropatia, pankreatitída a symptomatická hyperlaktatémia/laktátová acidóza.

Keď bol zidovudín súčasťou režimu používaného na liečbu HIV, bolo hlásené zvýraznenie anémie spôsobenej ribavirínom. Presný mechanizmus zostáva nevysvetlený. Súčasné podávanie ribavirínu a zidovudínu sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko vzniku anémie (pozri časť 4.4). Ak už bola kombinovaná antiretrovírusová liečba stanovená, má sa zvážiť nahradenie zidovudínu. Je to zvlášť dôležité u pacientov, u ktorých zidovudín spôsobil anémiu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití peginterferónu alfa-2a u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s peginterferónom alfa-2a preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Liečba Pegasysom počas gravidity sa používa iba vtedy, ak jej úžitok pre matku prevýši jeho riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa peinterferón alfa 2-a/jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má ukončiť pred začatím liečby pre možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch peginterferónu alfa-2a na fertilitu žien. Pri podávaní peginterferónu alfa-2a samiciam opíc sa pozorovalo predĺženie menštruačného cyklu (pozri časť 5.3).

Použitie s ribavirínom

U všetkých zvieracích druhov, ktoré boli vystavené ribavirínu, sa dokázali významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky. Ribavirín je u gravidných žien kontraindikovaný. Je potrebná mimoriadna opatrnosť na zabránenie gravidity u pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí užívajú Pegasys v kombinácii s ribavirínom. Pacientky v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Pacienti alebo partnerky musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby. Prosím pozrite si SmPC ribavirínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pegasys má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí trpia závratom, zmätenosťou, ospalosťou alebo únavou, sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytémia

Výsledky klinických štúdií a retrospektívnych analýz u pacientov s pravou polycytémiou a esenciálnou trombocytémiou nepreukázali žiadne ďalšie vedľajšie účinky, než aké sa pozorujú u pacientov s CHB alebo CHC, a ktoré sú uvedené v tabuľke 9.

Najčastejšie vedľajšie účinky sú príznaky podobné chrípke, reakcie v mieste podania injekcie, periférne senzorické neuropatie, poruchy zraku, depresia 1./2. stupňa, leukopénia, zvýšenie hladín pečeňových transamináz ASAT, hypertenzia, únava, lymfopénia, anémia a lymfocytopénia, hnačka, nevoľnosť, bolesť hlavy, muskuloskeletálna bolesť, kožná toxicita, asténia a gastrointestinálne príznaky.

Chronická hepatitída B u dospelých pacientov

V klinických skúšaníach so 48-týždňovou liečbou a 24-týždňovým následným sledovaním po ukončení liečby bol bezpečnostný profil Pegasysu u pacientov s CHB podobný ako u pacientov s CHC. S výnimkou pyrexie bola frekvencia výskytu väčšiny hlásených nežiaducich reakcií výrazne nižšia v u pacientov s CHB liečených Pegasysom v monoterapii, v porovnaní s pacientmi CHC liečených Pegasysom v monoterapii (pozri tabuľku 9). Nežiaduce účinky sa vyskytli u 88 % pacientov liečených Pegasysom, v porovnaní s 53 % pacientov v porovnávacjej skupine s lamivudínom, kým u 6 % pacientov liečených Pegasysom a u 4% pacientov liečených lamivudínom sa počas štúdií vyskytli závažné nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky alebo abnormálne laboratorne hodnoty viedli u 5 % pacientov k ukončeniu liečby v skupine liečenej Pegasysom, zatiaľ čo menej ako 1 % pacientov

v skupine liečenej lamivudínom ukončilo liečbu z tých istých dôvodov. Percento pacientov s cirhózou, ktorí museli ukončiť liečbu bolo podobné ako u pacientov v celkovej populácii v každej skupine liečby.

Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

Frekvencia výskytu a závažnosť väčšiny nežiaducich reakcií u pacientov liečených Pegasysom sú podobné ako u pacientov, ktorí sa liečia interferónom alfa-2a (pozri tabuľku 9). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe Pegasysom 180 mikrogramov boli miernej až stredne závažnej intenzity, pričom bolo možné ich zvládnuť bez potreby upraviť dávkovanie alebo ukončiť liečbu.

Chronická hepatitída C u pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu

U pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu, bol bezpečnostný profil Pegasysu v kombinácii s ribavirínom celkovo podobný ako u predtým neliečených pacientov. V klinickom skúšaní u pacientov, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom, v ktorej boli pacienti podrobení buď 48-týždňovej, alebo 72-týždňovej liečbe, došlo kvôli nežiaducim udalostiam alebo laboratórnym odchýlkam k predčasnému ukončeniu liečby Pegasysom u 6 % pacientov a liečby ribavirínom u 7 % pacientov v skupine liečenej 48 týždňov a v skupine liečenej 72 týždňov z rovnakého dôvodu liečbu Pegasysom predčasne ukončilo 12 % pacientov a liečbu ribavirínom 13 % pacientov. Podobne aj u pacientov s cirhózou alebo prechodom do cirhózy sa predčasné ukončenie liečby Pegasysom a liečby ribavirínom vyskytovalo častejšie v skupine liečenej 72 týždňov (13 % a 15 %) než v skupine liečenej 48 týždňov (6 % a 6 %). Pacienti, ktorí kvôli hematologickej toxicite predčasne ukončili predchádzajúcu liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom, boli z účasti na tejto štúdii vylúčení.

V ďalšom klinickom skúšaní boli 48 týždňov liečení pacienti s pokročilou fibrózou alebo cirhózou (Ishakovo skóre 3 až 6), ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu a ktorí mali pred zaradením do štúdie počet trombocytov iba 50 000 buniek/mm³. Odchýlky laboratórných hematologických parametrov pozorované počas prvých 20 týždňov štúdie zahŕňali anémiu (26 % pacientov malo hladinu hemoglobínu < 10 g/dl), neutropéniu (30 % pacientov malo ANC < 750 buniek/mm³) a trombocytopeniu (13 % pacientov malo počet trombocytov < 50 000 buniek/mm³) (pozri časť 4.4).

Súbežná infekcia vírusom chronickej hepatitídy C a vírusom HIV

U pacientov súčasne infikovaných vírusmi HIV-HCV boli profily klinických nežiaducich reakcií pri liečbe Pegasysom samotným alebo v kombinácii s ribavirínom podobné ako profily u pacientov infikovaných len HCV. U HIV-HCV pacientov, ktorí dostávali Pegasys a ribavirín v kombinovanej liečbe, boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky u ≥ 1 % až ≤ 2 % pacientov: hyperlaktacidémia/laktát acidóza, chrípka, pneumónia, psychická labilita, apatia, hučanie v ušiach, faryngolaryngeálna bolesť, zápal pery, získaná lipodystrofia a chromatúria. Liečba Pegasysom bola spojená s poklesom absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol po znížení dávky alebo po ukončení liečby reverzibilný. Používanie Pegasysu nemalo žiadny pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následnom sledovaní pacientov. U koinfikovaných pacientov s počtom CD4+ buniek < 200/μl sú údaje o bezpečnosti obmedzené.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tabuľke 9 sú zhrnuté nežiaduce účinky hlásené u dospelých pacientov s CHB alebo CHC pri liečbe Pegasysom v monoterapii a u pacientov s CHC liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách sú zoradené do skupín podľa frekvencie a to nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000). Frekvencia nežiaducich účinkov na základe spontánnych hlásení vychádzajúcich zo skúseností po uvedení lieku na trh nie je známa

(nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín je frekvencia nežiaducich účinkov z hľadiska závažnosti usporiadaná v klesajúcom poradí.

Tabuľka 9: Nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh pri monoterapii Pegasysom alebo v kombinácii s ribavirínom

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Infekcie a nákazy		bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest, kandidóza ústnej dutiny, herpes simplex, hubovité, vírusové a bakteriálne infekcie	pneumónia, kožná infekcia	endokarditída, zápal vonkajšieho ucha		sepsa
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			neoplazma pečene			
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia, lymfadenopatia		pancytopénia	aplastická anémia	izolovaná aplázia červených krviniek
Poruchy imunitného systému			sarkoidóza, tyreoiditída	anafylaxia, systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída	idiopatická alebo tromboticko-trombocytopenická purpura	odvrhnutie transplantátu pečene a obličiek, Vogt-Koyanagi-Harada ochorenie
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza, hypertyreóza	diabetes	diabetická ketoacidóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia		dehydratácia			
Psychické poruchy	depresia*, úzkosť, nespavosť*	agresia, zmeny nálady, emočné poruchy, nervozita, pokles libida	samo-vražedné myšlienky, halucinácie	samovražda, psychotická porucha		mánia, bipolárne poruchy, myšlienky na vraždu
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat*, zníženie koncentrácie	synkopa, migréna, porucha pamäti, slabosť, hypoestézia, hyperestézia, parestézia, tremor, porucha chuti, nočné mory, ospalosť	periférna neuropatia	kóma, kŕče, paréza tváre		cerebrálna ischémia

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Poruchy oka		neostré videnie, bolesť oka, zápal oka, xeroftalmia	krvácanie do sietnice	zrková neuropatia, papiloedém, poškodenie ciev sietnice, retinopatia, vred rohovky	strata zraku	serózne odlúčenie sietnice, zápal zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, bolesť ucha	strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia, periférny edém, palpitácie,		infarkt myokardu, kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia, angína, arytmia, fibrilácia predsene, perikarditída, supra - vertikulárna tachykardia		
Poruchy ciev		sčervenanie	hypertenzia	krvácanie do mozgu, vaskulitída		periférna ischemia
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	dýchavica	námahová dýchavica, krvácanie z nosa, zápal nosohltanu, kongescia prírodných dutín, nádcha, kongescia nosovej sliznice, bolesť hrdla	sipot	intersticiálna pneumónia, vrátane úmrtia, pľúcna embólia		pľúcna arteriálna hypertenzia§
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	hnačka*, nevoľnosť*, bolesť brucha*	vracanie, dyspepsia, dysfágia, ulcerácia dutiny ústnej, krvácanie ďasien, glositída, stomatitída, plynatosť, sucho v ústach	gastrointestinálne krvácanie	peptický vred, pankreatitída		ischemická kolitída, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žľazových ciest			porucha funkcie pečene	zlyhanie pečene, cholangitída, stukovatenie pečene		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia, dermatitída, svrbenie, suchá koža	psoriáza, urtikária, ekzém, vyrážka, zvýšené potenie, kožná porucha, fotosenzitivita, nočné potenie			Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, erythema multiforme	

Telový systém	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, artralgia	bolesť chrbta, artritída, svalová slabosť, bolesť kostí, bolesť šije, bolesť svalov a kostrového systému, svalové kŕče		myozitída		rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest				renálna insuficiencia		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, zimnica*, bolesť*, asténia, únava, reakcia v mieste podania injekcie*, citlivosť*	bolesť na hrudníku, príznaky podobné chrípke, malátnosť, letargia, návaly tepla, smäd				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		úbytok hmotnosti				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				predávkovanie liekom		

*Tieto nežiaduce reakcie boli časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u CHB pacientov liečených Pegasysom v monoterapii.

§ Označenie triedy pre lieky obsahujúce interferón je uvedené ďalej pod nadpisom Pľúcna arteriálna hypertenzia

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa hlásili prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

Laboratórne hodnoty

Liečbu Pegasysom sprevádzali nasledovné odchýlky laboratórnych parametrov: zvýšenie ALT, zvýšenie bilirubínu, poruchy rovnováhy elektrolytov (hypokaliémia, hypokalcémia, hypofosfatémia), hyperglykémia, hypoglykémia a zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4). U oboch spôsobov liečby, t.j. pri použití Pegasysu v monoterapii aj v kombinácii s ribavirínom sa u 2 % pacientov pozoroval vzostup hladín ALT, ktorý si vyžiadaval úpravu dávkovania alebo ukončenie liečby.

Liečba Pegasysom bola spojená s poklesom hematologických parametrov (leukopénia, neutropénia, lymfopénia, trombocytopénia a pokles hemoglobínu), ktoré sa po úprave dávkovania obyčajne zlepšili a vrátili na úroveň pred liečby v priebehu 4 - 8 týždňov po ukončení liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Stredne ťažká neutropénia (ANC: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) sa pozorovala u 24 % (216/887) pacientov a ťažká neutropénia (ANC: $< 0,5 \times 10^9/l$) u 5 % (41/887) pacientov, ktorí dostávali Pegasys v dávke 180 mikrogramov v kombinácii s ribavirínom v dávke 1 000 mg alebo 1 200 mg počas 48 týždňov.

Protilátky proti interferónu

U 1 – 5 % pacientov liečených Pegasysom sa zistila prítomnosť neutralizačných protilátok. Podobne ako v prípade ďalších interferónov, vyšší výskyt neutralizačných protilátok sa pozoroval aj pri CHB. Avšak pri žiadnej z týchto chorôb to nesúviselo s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou.

Funkcia štítnej žľazy

Liečbu Pegasysom sprevádzali klinicky významné odchýlky hodnôt parametrov štítnej žľazy, ktoré si vyžadovali klinický zásah (pozri časť 4.4). Výskyt pozorovaných odchýlok (4,9 %) u pacientov liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom (NV15801) je podobný ako u pacientov liečených inými interferónmi.

Laboratórne hodnoty u pacientov súčasne infikovaných vírusmi HIV-HCV

Hoci hematologická toxicita neutropénie, trombocytopénie a anémie sa vyskytovala častejšie u HIV-HCV pacientov, väčšina prípadov sa dala zvládnuť úpravou dávkovania a použitím rastových faktorov a vzácne došlo k predčasnému ukončeniu liečby. Pokles hladín ANC pod 500 buniek/mm^3 sa pozoroval u 13 % a 11 % pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí. Pokles počtu krvných doštičiek pod $50\,000 \text{ buniek/mm}^3$ sa pozoroval u 10 % a 8 % pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí. Anémia (hemoglobín $< 10 \text{ g/dl}$) sa popisala u 7 % a 14 % pacientov liečených Pegasysom v monoterapii a v kombinácii v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Chronická hepatitída B

V klinickom skúšaní (YV25718), ktorého sa zúčastnilo 111 pediatrických pacientov (vo veku 3-17 rokov) liečených Pegasysom počas 48 týždňov, bol bezpečnostný profil v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s CHB a u pediatrických pacientov s CHC.

V štúdiu YV25718 boli u pacientov liečených Pegasysom priemerné zmeny oproti východiskovým hodnotám vo výške a telesnej hmotnosti pre vekové Z-skóre v 48. týždni liečby $-0,07$ a $-0,21$ ($n=108$ a $n=106$ v uvedenom poradí), v porovnaní s $-0,01$ a $-0,08$ ($n=47$ pre oba) u neliečených pacientov. V 48. týždni liečby Pegasysom sa pozoroval pokles percentilov výšky a telesnej hmotnosti o viac ako 15 percentilov oproti normálnej rastovej krivke u 6 % pacientov vo výške a u 13 % pacientov v telesnej hmotnosti, kým v skupine neliečených pacientov to bolo u 2 % pacientov vo výške a 9 % v telesnej hmotnosti. U väčšiny pacientov sa pozorovalo obnovenie rastu po liečbe v štúdiách krátkodobého (81 % až 2 roky) a dlhodobého sledovania (82 % až 5 rokov).

Chronická hepatitída C

V klinickom skúšaní so 114 pediatrickými pacientmi (vo veku 5 až 17 rokov) liečenými samotným Pegasysom alebo v kombinácii s ribavirínom (pozri časť 5.1) boli úpravy dávky potrebné u približne jednej tretiny pacientov najčastejšie kvôli neutropénii a anémii. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov podobný ako profil pozorovaný u dospelých. V pediatrickej štúdiu najrozšírenejšie nežiaduce reakcie u pacientov liečených kombinovanou liečbou Pegasysom a ribavirínom počas až 48 týždňov boli ochorenie podobné chrípke (91 %), bolesť hlavy (64 %), gastrointestinálne ochorenie (56 %) a reakcie v mieste podania injekcie (45 %). Úplný zoznam nežiaducich reakcií hlásených v tejto liečebnej skupine ($n=55$) je uvedený v tabuľke 10. Sedem pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu Pegasysom a ribavirínom počas 48 týždňov prerušilo liečbu s bezpečnostných dôvodov (depresia, abnormálne hodnotenie psychického stavu, prechodná slepota, exudáty na sietnici, hyperglykémia, diabetes mellitus typu 1 a anémia). Väčšina nežiaducich reakcií zaznamenaných v štúdiu bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa

zaznamenali u 2 pacientov v skupine s kombinovanou liečbou Pegasysom plus ribavirín (hyperglykémia a cholecystektómia).

U pediatrických pacientov sa pozorovala inhibícia rastu (pozri časť 4.4). V porovnaní s východiskovými hodnotami sa u pediatrických pacientov po 48 týždňoch terapie kombinovanou liečbou Pegasys + ribavirín preukázalo oneskorenie v náraste telesnej hmotnosti a výšky. V porovnaní s normálnou populáciou klesli počas liečby percentily „hmotnosti vzhľadom na vek“ a percentily „výšky vzhľadom na vek“ v porovnaní s normálnou populáciou. Na konci 2-ročného sledovania po liečbe sa väčšina jedincov vrátila k východiskovým percentilom normálnej rastovej krivky pre hmotnosť a výšku (priemerný percentil hmotnosti bol 64 % na začiatku a 60 % 2 roky po liečbe; priemerný percentil výšky bol 54 % na začiatku a 56 % 2 roky po liečbe). V porovnaní s normálnou rastovou krivkou sa na konci liečby u 43 % pacientov znížil percentil hmotnosti o 15 percentilov alebo viac a u 25 % (13 z 53) sa znížil percentil výšky o 15 percentilov alebo viac. 2 roky po ukončení liečby bolo 16 % (6 z 38) pacientov stále 15 percentilov alebo viac pod svojou východiskovou krivkou hmotnosti a 11 % (4 z 38) 15 percentilov alebo viac pod svojou východiskovou krivkou výšky.

55 % (21 z 38) pacientov, ktorí ukončili účasť v pôvodnej štúdii, bolo zaradených do dlhodobého 6-ročného sledovania po liečbe. Štúdia preukázala, že zlepšenie rastu pozorované 2 roky po liečbe pretrvávalo aj 6 rokov po liečbe. U niekoľko pacientov, ktorých výška bola po 2 rokoch liečby od ukončenia o viac ako 15 percentilov nižšia ako jej východisková hodnota, sa táto po 6 rokoch od ukončenia liečby buď vrátila na percentily výšky porovnateľné s východiskovými hodnotami, alebo sa identifikoval iný faktor, ktorý nesúvisel s liečbou. Dostupných údajov nie je dostatočné množstvo na to, aby bolo možné z nich vyvodiť, že inhibícia rastu pri liečbe Pegasysom je vždy reverzibilná.

Tabuľka 10: Nežiaduce reakcie hlásené u pediatrických pacientov infikovaných vírusom HCV pripisované Pegasysu plus ribavirínu v štúdii NV17424

Telový systém	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		infekčná mononukleóza, streptokoková faryngitída, chrípka, vírusová gastroenteritída, kandidóza, gastroenteritída, zubný absces, hordeolum, infekcia močových ciest, zápal nosohltana
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	zníženie chuti do jedla	hyperglykémia, diabetes mellitus typu 1
Psychické poruchy	insomnia	depresia, úzkosť, halucinácie, nenormálne správanie, agresia, hnev, zníženie pozornosti/neusporiadaná hyperaktivita
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, porucha pozornosti, migréna
Poruchy oka		prechodná slepota, exudáty na sietnici, zhoršenie videnia, podráždenie oka, bolesť oka, svrbenie oka
Poruchy ucha a labyrintu		bolesť ucha
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	gastrointestinálna porucha	bolesť v nadbrušku, stomatitída, nevoľnosť, aftózna stomatitída, orálna porucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, svrbenie, alopecia	opuch tváre, liekový exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskeletálna bolesť	bolesť chrbta, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, inkontinencia, porucha močového traktu

Telový systém	Veľmi časté	Časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		výtok z pošvy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke, reakcia v mieste podania injekcie, iritabilita, únava	horúčka, hematóm v mieste podania injekcie do žily, , bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		abnormálny psychiatrický nález
Chirurgické a liečebné postupy		extrakcia zuba, cholecystektómia
Sociálne podmienky		problém s učením

Laboratórne hodnoty

Zníženie hemoglobínu, neutrofilov, trombocytov alebo zvýšenie ALT môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Väčšina laboratórnych anomálií zaznamenaných počas klinického skúšania sa v krátkej dobe po ukončení liečby vrátila na východiskovú úroveň.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Opísali sa prípady predávkovania v rozsahu od dvoch injekcií podaných počas 2 nasledujúcich dní (namiesto týždenného intervalu) až po každodenné podávanie injekcií počas 1 týždňa (t.j. 1 260 mikrogramov/týždeň). U žiadneho z týchto pacientov sa neobjavili nezvyčajné resp. závažné alebo liečbu limitujúce udalosti. V klinických štúdiách pri karcinóme obličiek a chronickej myeloidnej leukémii sa podávali týždenné dávky až do 540 mikrogramov a 630 mikrogramov. Medzi toxické prejavy limitujúce dávkovanie patrila únava, elevácia pečeňových enzýmov, neutropénia, trombocytopenia, čo zodpovedá interferónovej liečbe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, interferóny, ATC kód: L03A B11

Mechanizmus účinku

Konjugácia reagentu PEG (bis-monometoxypolyetylén glykol) s interferónom alfa-2a vedie k vzniku pegylovaného interferónu alfa-2a (Pegasys). Pegasys *in vitro* vykazuje antivírusové a antiproliferatívne účinky, ktoré sú charakteristické pre interferón alfa-2a.

Interferón alfa-2a je konjugovaný s bis-[monometoxypolyetylén glykolom] v rozsahu substitúcie jedného mólu polyméru/mól bielkoviny. Priemerná molekulová hmotnosť je asi 60 000, z ktorej podiel bielkoviny tvorí približne 20 000.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s hepatitídou C reagujúcich na liečbu Pegasysom 180 mikrogramov dochádza k bifázickému poklesu hladín HCV RNA. Prvá fáza poklesu sa objavuje 24 až 36 hodín po prvej dávke Pegasysu. Po nej dochádza k druhej fáze poklesu, ktorá pretrváva počas nasledujúcich 4 - 16 týždňov u pacientov, ktorí dosiahnu pretrvávajúcu odpoveď na liečbu. Ribavirín nemá žiadny významný vplyv na začiatočnú vírusovú kinetiku počas prvých 4 až 6 týždňov u pacientov liečených kombináciou ribavirínu a pegylovaného interferónu alfa-2a alebo interferónu alfa.

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytémia

Výsledky účinnosti sú založené primárne na bibliografických údajoch z dvoch prospektívnych otvorených štúdií iniciovaných skúšajúcim – MPD-RC 112 a MPD-RC 111.

Štúdia MPD-RC 112

Randomizovaná, skúšajúcim iniciovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy III, ktorú vykonalo konzorcium pre výskum myeloproliferatívnych porúch (*Myeloproliferative Disorders Research Consortium*, MPD-RC), porovnávala použitie hydroxymočoviny (*hydroxyurea*, HU) s PEG-IFN- α -2a u predtým neliečených (*treatment-naïve*, TN) vysokorizikových pacientov s esenciálnou trombocytémiou (ET; n = 81) alebo pravou polycytémiou (PV; n = 87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera úplnej odpovede (*Complete Response*, CR) podľa kritérií Európskej siete pre leukémiu (*European LeukaemiaNet*, ELN) v 12. mesiaci liečby. CR bola definovaná ako počet trombocytov < 400 x 10⁹/l, HCT < 45 % bez flebotómie len u pacientov s PV, počet leukocytov < 10 x 10⁹/l, vymiznutie splenomegálie a vymiznutie príznakov súvisiacich s ochorením (mikrovaskulárne poruchy, bolesť hlavy a pruritus). PEG-IFN- α -2a si pacienti podávali sami s.c. v dávke 45 mikrogramov/týždeň a titroval sa v prírastkoch po 45 mikrogramov mesačne až do maximálnej dávky 180 mikrogramov/týždeň. HU sa začala podávať v dávke 500 mg dvakrát denne. Celkovo bolo zaradených 168 pacientov, ktorí boli randomizovaní do jednotlivých liečebných skupín (86 HU, 82 PEG-IFN- α -2a). Na začiatku bol priemerný vek 63 a 60 rokov a priemerné trvanie ET/PV bolo 3,1 v skupine HU a 2,6 mesiacov v skupine PEG-IFN- α -2a. Medián trvania liečby bol 81,0 týždňov v prípade HU a 94,6 týždňov v prípade PEG-IFN- α -2a. 74 % pacientov dostávajúcich HU a 87 % pacientov dostávajúcich PEG-IFN- α -2a bolo liečených 12 mesiacov alebo dlhšie. Tabuľka 11 uvádza odpoveď podľa liečebnej skupiny.

Tabuľka 11: Odpoveď podľa liečebnej skupiny po 12 mesiacoch v štúdií MPD-RC 112

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

Štúdia MPD-RC 111

Táto jednoramenná, otvorená, multicentrická štúdia fázy II, ktorú tiež vykonalo konzorcium MPD-RC, hodnotila hematologickú odpoveď na PEG-IFN- α -2a u 50 PV pacientov a 65 ET pacientov, ktorí boli rezistentní na HU alebo neznášali HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera CR alebo PR po 12 mesiacoch liečby podľa kritérií ELN. PEG-IFN- α -2a si pacienti podávali sami s.c. v dávke 45 mikrogramov/týždeň a titroval sa v prírastkoch po 45 mikrogramov mesačne na maximálnu dávku 180 mikrogramov/týždeň. Medián trvania liečby bol 78,5 mesiacov v prípade ET pacientov a 82 mesiacov v prípade PV pacientov.

U ET pacientov sa CR a PR pozorovali po 12 mesiacoch u 28 (43,1 %) a 17 (26,2 %) pacientov, čo predstavuje celkovú mieru odpovede (ORR) 69,2 % (95 % CI, 56,6 % – 80,0 %). U PV pacientov dosiahlo 11 (22 %) pacientov CR a 19 (38 %) pacientov PR, čo predstavuje ORR 60 % (95 % CI, 45,2 % – 73,6 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pegasysom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu pravej polycytémie a esenciálnej trombocytémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Metaanalýzy údajov o pacientoch z 9 klinických štúdií s Pegasysom (n=1 423) vykonané u pacientov s chronickou hepatitídou B, HBeAg pozitívnych aj negatívnych preukázali, že hladiny HBsAg a HBV DNA v 12. týždni liečby u istých genotypov predikujú finálne výsledky liečby, v 24. týždni po ukončení liečby. Funkčné charakteristiky týchto biomarkerov sú uvedené v tabuľke 12.

Na optimalizáciu všetkých operačných charakteristík (negatívna hodnota predikcie [NPV], citlivosť, špecifickosť) a praktických charakteristík (jednoduchosť, vyhovujúce podmienky) nemôže byť použitý len jeden biomarker s uvedenou hraničnou hodnotou. Rozhodnutie o predčasnom ukončení liečby sa má prehodnotiť podľa kontextu konkrétnej klinickej situácie.

U HBeAg pozitívnych pacientov s infekciou HBV genotypu B a C, s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml alebo HBV DNA > 8 log₁₀ IU/ml v 12. týždni je následné začatie liečby spojené s vysokou pravdepodobnosťou zlyhania dosiahnutia sérokonverzie HBeAg a HBV DNA < 2 000 IU/ml v 24. týždni po ukončení liečby (NPV > 90%). Pre HBV s genotypom A a D nebola veľkosť podskupiny na analýzu dostatočná.

U HBeAg negatívnych pacientov s infekciou HBV genotypu D, s hodnotou HBsAg > 20 000 IU/ml alebo HBV DNA > 6,5 log₁₀ IU/ml v 12. týždni je následné začatie liečby spojené s vysokou pravdepodobnosťou zlyhania dosiahnutia sérokonverzie HBV-DNA < 2 000 IU/ml a normalizácie hladín ALT v 24. týždni po ukončení liečby. Pre HBV genotypu A nebola veľkosť podskupiny na analýzu dostatočná. Pre HBeAg negatívnych pacientov s infekciou HBV genotypu B alebo C nemôže byť stanovený žiaden biomarker, ktorý by bol dostatočne výpovedný.

Môžu sa zväžiť ďalšie dostupné biomarkery pre stanovenie liečby, ktoré by dokázali predikovať finálny výsledok liečby Pegasysom.

Tabuľka 12: Účinnosť jednotlivých biomarkerov v 12. týždni liečby u pacientov s CHB HBeAg pozitívnych a negatívnych podľa genotypov

Genotyp	Hraničný biomarker (IU/ml)	NPV	Citlivosť	Špecifita
HBeAg-pozitívni pacienti^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20 000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatívni pacienti^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatívna hodnota predikcie; Citlivosť= % všetkých respondentov, ktorí nedosiahli kritériá pre predčasné ukončenie liečby; Špecifita = % všetkých, ktorí neodpovedali na liečbu, a ktorí museli ukončiť liečbu predčasne

(a) Odpoveď na liečbu u HBeAg-pozitívnych pacientov bola definovaná ako HBeAg sérokonverzia (definovaná ako vymiznutie HBeAg a prítomnosť anti-HBe) + HBV DNA < 2 000 IU/ml 6 mesiacov po liečbe a odpoveď na liečbu u HBeAg-negatívnych pacientov sa definovala ako HBV DNA < 2 000 IU/ml + normalizácia hladín ALT 6 mesiacov po liečbe.

Do všetkých klinických skúšaní boli zaradení pacienti s CHB, u ktorých sa zistila aktívna vírusová replikácia pomocou HBV DNA, zvýšených hladín ALT a biopsie pečene zodpovedajúce chronickej hepatitíde. V štúdiu WV16240 sa zúčastnili pacienti, ktorí boli HBeAg pozitívni, zatiaľ čo v štúdiu WV16241 sa zúčastnili pacienti, ktorí boli HBeAg negatívni a pozitívni na anti-HBe. V oboch štúdiách liečba trvala 48 týždňov a sledovanie po liečbe trvalo 24 týždňov. V oboch štúdiách sa porovnával Pegasys plus placebo vs. Pegasys plus lamivudín vs. lamivudín v monoterapii. Do týchto klinických skúšaní neboli zaradení pacienti s HBV-HIV koinfekciou.

Miery odpovedí na konci sledovania u týchto dvoch štúdií sú uvedené v tabuľke 13. V štúdiu WV16240, primárne koncové ukazovatele na hodnotenie účinnosti boli HBeAg sérokonverzia a HBV-DNA pod 10⁵ kópií/ml. V štúdiu WV16241, primárne koncové ukazovatele na hodnotenie účinnosti

boli normalizácia ALT a HBV-DNA pod 2×10^4 kópií/ml. HBV DNA sa merala pomocou testu COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (hranica detekcie 200 kópií/ml).

Celkove 283/1 351 (21 %) pacientov malo pokročilú fibrózu alebo cirhózu, 85/1 351 (6 %) malo cirhózu. Neboli rozdiely v miere odpovede medzi týmito pacientmi a tými bez pokročilej fibrózy alebo cirhózy.

Tabuľka 13: Sérologická, virologická a biochemická odpoveď pri chronickej hepatitíde B

	HBeAg-pozitívni pacienti Štúdia WV16240			HBeAg-negatívni / anti-HBe-pozitívni pacienti Štúdia WV16241		
Parameter odpovede	Pegasys 180 µg & placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg & lamivudín 100 mg (N = 271)	lamivudín 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg & placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg & lamivudín 100 mg (N = 179)	lamivudín 100 mg (N = 181)
HBeAg sérokonzervácia	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
HBV DNA odpoveď*	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
ALT normalizácia	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
HBsAg sérokonzervácia	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* Pre HBeAg-pozitívnych pacientov: HBV DNA < 10^5 kópií/ml

Pre HBeAg-negatívnych / anti-HBe-pozitívnych pacientov: HBV DNA < 2×10^4 kópií/ml

p-hodnota (vs. lamivudín) ≤ 0,01 (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)

Histologická odpoveď bola v každej štúdii vo všetkých troch liečebných skupinách podobná; avšak pacienti, u ktorých sa dokázala trvalá odpoveď 24 týždňov po ukončení liečby, s oveľa vyššou pravdepodobnosťou dosiahli tiež histologické zlepšenie.

Všetci pacienti, ktorí ukončili štúdie fázy III, boli vhodní na zaradenie do štúdie s dlhodobým sledovaním (WV16866). V skupine pacientov v štúdii WV16240, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii a boli zaradení do štúdie s dlhodobým sledovaním, stupeň trvalej HBeAg sérokonzervácie 12 mesiacov po ukončení terapie bol 48 % (73/153). U pacientov, ktorí dostávali Pegasys v monoterapii v štúdii WV16241, stupeň HBV DNA odpovede a normalizácie ALT 12 mesiacov po ukončení liečby bol 42 % (41/97) a 59 % (58/99).

Chronická hepatitída C

Predpoklad odpovede na liečbu

Pozrite si časť 4.2 v tabuľke 2.

Závislosť odpovede na liečbu od dávky pri monoterapii

Pri priamom porovnaní dávok 90 mikrogramov a 180 mikrogramov bola dávka 180 mikrogramov spojená s lepšou pretrvávajúcou virologickou odpoveďou na liečbu u pacientov s cirhózou, avšak v štúdii s pacientmi bez cirhózy sa pri dávkach 135 mikrogramov a 180 mikrogramov dosiahli veľmi podobné výsledky.

Potvrdzujúce klinické štúdie u dospelých, predtým neliečených pacientov

Všetky klinické skúšania zahŕňali pacientov, ktorí predtým nedostávali interferón a u ktorých sa CHC potvrdila prítomnosťou detekovateľných hladín HCV RNA v sére, zvýšenými hladinami ALT (s výnimkou štúdie NR16071) a biopsiou pečene s nálezom chronickej hepatitídy. Štúdia NV15495 špecificky zahŕňala pacientov s diagnózou cirhózy (približne 80 %) alebo prechodu do cirhózy (približne 20 %), ktoré sa potvrdili histologicky. Do štúdie NR15961 sa zahrnuli len HIV-HCV koinfikovaní pacienti (pozri tabuľku 22). Títo pacienti mali stabilné HIV ochorenie a priemer počtu CD4 T-buniek bol okolo 500 buniek/ μ l.

Údaje o HCV-monoinfikovaných pacientoch a HIV-HCV-koinfikovaných pacientoch, liečebných režimoch, dĺžke trvania liečby a výsledkoch štúdií sa v uvedenom poradí nachádzajú v tabuľkách 14, 15, 16 a 22. Virologická odpoveď na liečbu sa definovala ako nemerateľné hladiny HCV RNA pri vyšetrení COBAS AMPLICOR™ HCV Test, Version 2.0 (detekčný limit: 100 kópií/ml, čo zodpovedá 50 medzinárodným jednotkám/ml). Trvalá odpoveď sa definovala ako jedna negatívna vzorka približne 6 mesiacov po ukončení liečby.

Tabuľka 14: Virologická odpoveď u pacientov s CHC

	Monoterapia Pegasysom				Kombinovaná liečba Pegasysom		
	pacienti s cirhózou aj bez nej		Pacienti s cirhózou		pacienti s cirhózou aj bez nej		
	Štúdia NV15496 + NV15497 + NV15801		Štúdia NV15495		Štúdia NV15942	Štúdia NV15801	
	Pegasys 180 μ g	interferón alfa-2a 6 MIU/3 MIU & 3 MIU	Pegasys 180 μ g	interferón alfa-2a 3 MIU	Pegasys 180 μ g & ribavirín 1 000/1 200 mg	Pegasys 180 μ g & Ribavirín 1 000/1 200 mg	interferón alfa-2b 3 MIU & ribavirín 1 000/1 200 mg
	(N = 701) 48 týždňov	(N = 478) 48 týždňov	(N = 87) 48 týždňov	(N = 88) 48 týždňov	(N = 436) 48 týždňov	(N = 453) 48 týždňov	(N = 444) 48 týždňov
Odpoveď na konci liečby	55 – 69 %	22 – 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Celková trvalá odpoveď	28 – 39 %	11 – 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* 95% CI pre rozdiel: 11 % až 33 % p = 0,001 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

** 95% CI pre rozdiel: 3 % až 16 % p = 0,003 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

Virologické odpovede na liečbu HCV-monoinfikovaných pacientov liečených Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže pred liečbou a v závislosti od genotypu, vírusovej záťaže pred liečbou a rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni sú v uvedenom poradí zhrnuté v tabuľke 15 a 16. Výsledky štúdie NV15942 poskytujú racionálne podklady pre odporúčania liečebných režimov na základe genotypu, vírusovej záťaže na začiatku liečby a virologickej odpovede v 4. týždni (pozri tabuľky 1, 15 a 16).

Rozdiel medzi liečebnými režimami nebol vo všeobecnosti ovplyvnený prítomnosťou/neprítomnosťou cirhózy; preto tieto základné charakteristiky neovplyvňujú tieto odporúčania pre liečbu pre genotypy 1, 2 alebo 3.

Tabuľka 15: Trvalá virologická odpoveď u pacientov s CHC po kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže pred liečbou

	Štúdia NV15942				Štúdia NV15801	
	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Interferón alfa- 2b 3 MIU & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov
Genotyp 1	29 % (29/101)	42 % (49/118) *	41 % (102/250) *	52 % (142/271) *	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Nízka vírusová záťaž	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Vysoká vírusová záťaž	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotyp 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Nízka vírusová záťaž	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Vysoká vírusová záťaž	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotyp 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; Vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

* Pegasis 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg, 48 týždňov v porovnaní s Pegasisom 180 µg & ribavirínom 800 mg 48 týždňov: Odds Ratio (95 % CI) = 1,52 (1,07 až 2,17), p=0,020 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

* Pegasis 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg, 48 týždňov v porovnaní s Pegasisom 180 µg & ribavirínom 1 000/1 200 mg, 24 týždňov: Odds Ratio (95 % CI) = 2,12 (1,30 až 3,46), p=0,002 (podľa stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelovho testu)

Možnosť zvážiť skrátenie dĺžky trvania liečby na 24 týždňov u pacientov s genotypom 1 a 4 sa sledovala na podklade dosiahnutej trvalej virologickej odpovede u pacientov s rýchlou virologickou odpoveďou v 4. týždni v štúdiách NV15942 a ML17131 (pozri tabuľku 16).

Tabuľka 16: Trvalá virologická odpoveď v závislosti od rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni pre genotyp 1 a 4 po kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom u pacientov s CHC

	Štúdia NV15942		Štúdia ML17131
	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov
Genotyp 1			
Nízka vírusová záťaž	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Vysoká vírusová záťaž	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotyp 1 nie RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Nízka vírusová záťaž	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Vysoká vírusová záťaž	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotyp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotyp 4 nie RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; Vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedegovateľná HCV RNA) v 4. týždni a nedegovateľná HCV RNA v 24 týždni.

Údaje, i keď obmedzené, ukazujú, že skrátenie času na 24 týždňov, sa môže spájať s vysokým rizikom relapsu (pozri tabuľku 17).

Tabuľka 17: Relaps vo virologickej odpovedi na konci liečby u populácie s rýchlou virologickou odpoveďou

	Štúdia NV15942		Štúdia NV15801
	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 24 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov
Genotyp 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Nízka vírusová záťaž	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Vysoká vírusová záťaž	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotyp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Možnosť skrátenia liečby na 16 týždňov u pacientov genotypu 2 alebo 3 bola skúmaná na základe trvalej virologickej odpovede pozorovanej u pacientov s rýchlou virologickou odpoveďou v 4. týždni v štúdiu NV17317 (pozri tabuľku 18).

V štúdiu NV17317 všetci pacienti infikovaní vírusovým genotypom 2 alebo 3 dostávali Pegasys 180 µg subkutánne raz týždenne a ribavirín v dávke 800 mg a boli randomizovaní na liečbu počas 16 alebo 24 týždňov. Celková liečba počas 16 týždňov viedla ku nižšej trvalej virologickej odpovedi (65 %) než liečba počas 24 týždňov (76 %) ($p < 0,0001$).

Trvalá virologická odpoveď dosiahnutá po 16. týždňoch liečby a po 24. týždňoch liečby sa sledovala retrospektívnou analýzou pacientov, ktorí boli HCV RNA negatívni v 4. týždni a mali iniciálne LVL (pozri tabuľku 18).

Tabuľka 18: Trvalá virologická odpoveď celkovo a na základe rýchlej virologickej odpovede v 4. týždni pre genotyp alebo 3 po kombinovanej liečbe liekom Pegasysom s ribavirínom u pacientov s CHC

	Štúdia NV17317			
a	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 16 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Rozdiel v liečbe [95 %CI]	p-hodnota
Genotyp 2 alebo 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	$p < 0,0001$
Genotyp 2 alebo 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	$p = 0,0006$
Nízka vírusová záťaž	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	$p = 0,11$
Vysoká vírusová záťaž	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	$p = 0,002$

Nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml; vysoká vírusová záťaž = $> 800\,000$ IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedetegovateľné hladiny HCV RNA) v 4. týždni

V súčasnosti nie je jasné, či vyššia dávka ribavirínu (napr. 1 000/1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) vedie k vyššej trvalej virologickej odpovedi (SVR) než dávka 800 mg/deň, keď je liečba skrátená na 16 týždňov.

Údaje naznačujú, že skrátenie liečby na 16 týždňov sa môže spájať so zvýšeným rizikom relapsu (pozri tabuľku 19).

Tabuľka 19: Relaps vo virologickej odpovedi po ukončení liečby u pacientov genotypu 2 alebo 3 s rýchlou virologickou odpoveďou

	Štúdia NV17317			
	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 16 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 24 týždňov	Rozdiel v liečbe [95 %CI]	p hodnota
Genotyp 2 alebo 3 RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	p<0,0001
Nízka vírusová záťaž	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	p=0,04
Vysoká vírusová záťaž	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	p=0,0002

Nízka vírusová záťaž = ≤ 800 000 IU/ml; vysoká vírusová záťaž = > 800 000 IU/ml

RVR = rýchla virologická odpoveď (nedetegovateľné hladiny HCV RNA) v 4. týždni

Lepšia účinnosť Pegasysu v porovnaní s interferónom alfa-2a sa ukázala aj na histologickej odpovedi, vrátane pacientov s cirhózou a/alebo HIV-HCV koinfekciou.

Dospelí pacienti s chronickou hepatitídou C, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu

V štúdií MV17150 boli pacienti, ktorí neodpovedali na predchádzajú liečbu pegylovaným interferónom alfa-2b a ribavirínom, boli randomizovaní do štyroch rôznych liečebných skupín:

- Pegasys 360 µg/týždeň počas 12 týždňov a následne 180 µg/týždeň počas ďalších 60 týždňov;
- Pegasys 360 µg/týždeň počas 12 týždňov a následne 180 µg/týždeň počas ďalších 36 týždňov;
- Pegasys 180 µg/týždeň počas 72 týždňov;
- Pegasys 180 µg/týždeň počas 48 týždňov.

Všetci pacienti užívali ribavirín (1 000 alebo 1 200 mg/deň) v kombinácii s Pegasysom. Všetky liečebné skupiny boli následne sledované počas 24-týždňového obdobia bez liečby.

Na základe viacnásobnej regresnej analýzy a súhrnnej skupinovej analýzy hodnotiacej vplyv dĺžky trvania liečby a podávania indukčnej dávky sa jednoznačne stanovilo, že liečba v trvaní 72 týždňov je primárnym faktorom dosiahnutia trvalej virologickej odpovede. Rozdiely v trvalej virologickej odpovedi (SVR) podmienené dĺžkou trvania liečby, demografickými ukazovateľmi a najlepšimi odpoveďami na predchádzajúcu liečbu sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 20: Virologická odpoveď v 12. týždni (virological response, VR) a trvalá virologická odpoveď (sustained virological response, SVR) u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu kombináciou peginterferónu alfa-2b a ribavirínu a ktorí dosiahli virologickú odpoveď v 12. týždni po liečbe kombináciou Pegasysu a ribavirínu

	Štúdia MV17150		
	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 72 alebo 48 týždňov (N = 942) pacienti s VR v týždni 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 72 týždňov (N = 473) SVR u pacientov s VR v týždni 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 alebo 180 µg & ribavirín 1 000/1 200 mg 48 týždňov (N = 469) SVR u pacientov s VR v týždni 12 ^b (N = 57)
Celková trvalá odpoveď	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nízka vírusová záťaž	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Vysoká vírusová záťaž	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotyp 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nízka vírusová záťaž	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Vysoká vírusová záťaž	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotyp 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nízka vírusová záťaž	(2/5)	—	(1/2)
Vysoká vírusová záťaž	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Prítomnosť cirhózy			
Cirhóza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Neprítomnosť cirhózy	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najlepšia odpoveď počas predchádzajúcej liečby			
Pokles u HCV RNA $\geq 2\log_{10}$	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
Pokles u HCV RNA $< 2\log_{10}$	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Chýbanie najlepšej odpovede	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Vysoká vírusová záťaž = $\geq 800\,000$ IU/ml, nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml;

^a Pacienti, ktorí dosiahli potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni (nedetegovateľná HCV RNA definovaná ako <50 IU/ml) boli považovaní za pacientov s dosiahnutou virologickou odpoveďou v 12. týždni. Pacienti, ktorým chýbali výsledky HCV RNA v 12. týždni boli vylúčení z analýzy.

^b Pacienti, ktorí dosiahli potlačenie aktivity vírusu v 12. týždni, ale chýbali im výsledky HCV RNA na konci sledovania boli považovaní za pacientov, neodpovedajúcich na liečbu.

V štúdiu HALT-C boli pacienti s CHC a pokročilou fibrózou alebo cirhózou, ktorí neodpovedali na predchádzajúcu liečbu interferónom alfa alebo pegylovaným interferónom alfa v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom, liečení Pegasysom 180 µg/týždeň a ribavirínom 1 000/1 200 mg denne. Pacienti, ktorí po 20 týždňoch liečby dosiahli nedetegovateľné hladiny HCV RNA, pokračovali v kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom trvajúcej celkovo 48 týždňov a po ukončení liečby boli sledovaní 24 týždňov. Pravdepodobnosť trvalej virologickej odpovede sa líšila v závislosti od predchádzajúceho režimu liečby; pozri tabuľku 21.

Tabuľka 21: Trvalá virologická odpoveď v štúdiu HALT-C uvedená podľa predchádzajúceho režimu liečby u pacientov, ktorí naň neodpovedali

Predchádzajúca liečba	Pegasys 180 µg a ribavirín 1 000/1 200 mg počas 48 týždňov
Interferón	27 % (70/255)
Pegylovaný interferón	34 % (13/38)
Interferón a ribavirín	13 % (90/692)
Pegylovaný interferón a ribavirín	11 % (7/61)

HIV-HCV koinfikovaní pacienti

Virologické odpovede u pacientov, ktorí sú liečení s Pegasysom v monoterapii a s Pegasysom a ribavirínom v kombinácii v závislosti na genotypu a vírusovej záťaži pred liečbou pre HIV-HCV koinfikovaných pacientov sú zhrnuté nižšie v tabuľke 22.

Tabuľka 22: Trvalá virologická odpoveď po liečbe Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v závislosti od genotypu a vírusovej záťaže u HIV-HCV súčasne infikovaných pacientov pred liečbou

Štúdia NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 MIU & ribavirín 800 mg 48 týždňov	Pegasys 180 µg & placebo 48 týždňov	Pegasys 180 µg & ribavirín 800 mg 48 týždňov
Všetci pacienti	12 % (33/285)*	20 % (58/286) *	40 % (116/289) *
Genotyp 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Nízka vírusová záťaž	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Vysoká vírusová záťaž	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotyp 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Nízka vírusová záťaž	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Vysoká vírusová záťaž	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Nízka vírusová záťaž = $\leq 800\,000$ IU/ml; Vysoká vírusová záťaž = $> 800\,000$ IU/ml

* Pegasys 180 µg, ribavirín 800 mg oproti Interferón alfa-2a 3 MIU, ribavirín 800 mg:

Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)=5,40 (3,42 – 8,54),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)=
< 0,0001

* Pegasys 180 µg, ribavirín 800 mg oproti Pegasys 180 µg:

Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)=2,89 (1,93 – 4,32),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)=
< 0,0001

* Interferón alfa-2a 3 MIU, ribavirín 800 mg oproti Pegasys 180 µg:

Pomer pravdepodobnosti (95 % IS) = 0,53 (0,33 – 0,85),... p-hodnota (stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelov test)=
< 0,0084

Nasledujúca štúdia (NV18209) u pacientov s koinfekciou HCV genotyp 1 a HIV porovnávala liečbu Pegasysom 180 µg týždenne s dávkou ribavirínu 800 mg alebo s dávkou ribavirínu 1 000 mg (<75 kg telesnej hmotnosti)/1 200 mg (≥ 75 kg telesnej hmotnosti) denne počas 48 týždňov. Štúdia nebola dizajnovaná na preukázanie účinnosti. Bezpečnostné profily u oboch skupín s ribavirínom boli konzistentné so známym bezpečnostným profilom pri kombinovanej liečbe Pegasysom a ribavirínom a nepoukazujú na žiadne relevantné rozdiely, okrem mierneho nárastu anémie v skupine s vyššou dávkou ribavínu.

HCV pacienti s normálnymi hladinami ALT

V štúdiu NR16071 náhodne vybratí HCV pacienti s normálnymi hodnotami ALT užívali Pegasys 180 µg/týždeň a ribavirín 800 mg/deň počas 24 alebo 48 týždňov. Potom nasledoval 24 týždňové obdobie bez liečby alebo pacienti boli bez liečby po dobu 72 týždňov. SVR popisované v liečebných ramenách tejto štúdie boli podobné zodpovedajúcim liečebným ramenám zo štúdie NV15942.

Pediatrická populácia

Chronická hepatitída B

Štúdia YV25718 sa vykonala u predtým neliečených pediatrických pacientov vo veku 3-17 rokov (51 % bolo mladších ako 12 rokov) s HBeAg-pozitívnou CHB a hladinou ALT $> \text{ULN}$ avšak $< 10 \times \text{ULN}$ v dvoch vzorkách krvi odobratých s rozstupom ≥ 14 dní v priebehu 6 mesiacov pred prvou dávkou skúšaného lieku. Pacienti s cirhózou neboli do štúdie zaradení. Celkovo bolo 151 pacientov bez pokročilej fibrózy randomizovaných v pomere 2:1 do skupiny s Pegasysom (skupina A, n=101) alebo do kontrolnej skupiny bez liečby (skupina B, n=50). Pacienti s pokročilou fibrózou boli pridelení do skupiny liečby Pegasysom (skupina C, n= 10). Pacienti v skupinách A a C (n = 111) sa

liečili Pegasysom raz týždenne počas 48 týždňov podľa kategórií BSA, zatiaľ čo pacienti v skupine B boli pozorovaní počas 48 týždňov sledovania (hlavné obdobie sledovania). Pacienti v skupine B mali možnosť po 48 týždňoch hlavného obdobia sledovania prejsť na liečbu Pegasysom. Po ukončení liečby (skupiny A a C), resp. po období hlavného sledovania (skupina B) boli všetci pacienti sledovaní 24 týždňov. Po kontrole v 24. týždni 24 boli pacienti zo skupiny A, B a C zaradení do dlhodobého sledovania (trvajúceho 5 rokov po ukončení liečby). V tabuľke 23 je uvedená miera odpovede v skupinách A a B na konci 24 týždňového sledovania. Miera účinnosti odpovede na liečbu Pegasysom bola v skupine C a A porovnateľná. U pediatrických pacientov s HBV-genotypom iným ako genotyp A – D sa účinnosť nestanovila.

Tabuľka 23: Sérologické, virologické a biochemické odpovede u pediatrických pacientov s CHB

	Skupina A (liečba Pegasysom) (n=101)	Skupina B** (bez liečby) (n=50)	Odds Ratio (95% IS)	p-hodnota
Sérokonverzia HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20 000 IU/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2 000 IU/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizácia ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Sérokonverzia HBsAg	7,9%	0,0%	–	0,0528 ²
Strata HBsAg	8,9%	0,0%	–	0,0300 ²

* Podobné koncovému parametru HBV-DNA < 10⁵ kópií/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IU/ml) = HBV-DNA (kópie/ml) / 5,26

** Pacienti, ktorí po období hlavného sledovania prešli na liečbu Pegasysom a pred 24. týždňovým sledovaním boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

¹ Cochran-Mantel-Haenszelov test, stratifikácia podľa genotypu (A oproti iné ako A) a východiskovej hodnoty ALT (< 5 x ULN a ≥ 5 x ULN).

² Fisherov presný test

Miera odpovede sérokonverzie HBeAg bola nižšia u pacientov s genotypom HBV D a u pacientov s nulovým alebo minimálnym zvýšením východiskovej hladiny ALT (pozri tabuľku 24).

Tabuľka 24: Miera sérokonverzie HBeAG (%) podľa genotypu HBV a východiskových hladín ALT

	Skupina A (liečba Pegasysom) (n=101)	Group B** (bez liečby) (n=50)	Odds Ratio (95% IS)
Genotype HBV 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)
iný	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 x ULN – < 1,5 x ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 x ULN – < 2 x ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 x ULN – < 5 x ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥ 5 x ULN – < 10 x ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥ 10 x ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Podskupina pacientov s genotypom D mala na začiatku liečby väčší podiel ALT < 1,5x ULN (13/31) v porovnaní s inými skupinami genotypov (16/70).

** Pacienti, ktorí po období hlavného sledovania prešli na liečbu Pegasysom a pred 24. týždňovým sledovaním boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu

Predbežné analýzy vykonané z limitovaných údajov ukazujú, že pediatrickí pacienti s väčším poklesom hladiny HBV DNA v 12. týždni liečby mali väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť sérokonverziu HBV-DNA v 24. týždni následného sledovania (tabuľka 25).

Tabuľka 25: Miera sérokonverzie HBeAg (%) u pediatrických pacientov

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovej subkutánnej injekcii Pegasysu 180 mikrogramov zdravým jedincom sa merateľné sérové koncentrácie peginterferónu alfa-2a zistili v priebehu 3 až 6 hodín. Počas 24 hodín dosiahli n

tomu viaceré nezávislé štúdie preukázali u pacientov s ESRD dávku 135 mikrogramov ako bezpečnú, účinnú a dobre znášanú (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Farmakokinetika Pegasysu po podaní jednorazovej subkutánnej injekcie bola porovnateľná u zdravých jedincov mužského a žensk

pozorované u zvierat dostávajúcich peginterferón boli podobnej povahy ako nálezy vyvolané interferónom alfa-2a.

S Pegasysom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej toxicity. Tak ako pri iných interferónoch alfa, aj po podávaní peginterferónu alfa-2a samiciam opíc sa pozorovalo predĺženie menštruačného cyk

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka je označená dielikmi, ktoré odpovedajú dávkam 135 µg, 90 µg a 45 µg. Dostupné v baleniach 1, 4 alebo v spoločnom balení 12 (2 balenia po 6 ks) naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIEN**

**A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Roche Di

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL 1 x 180 µg INJEKČNÁ LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každý 1 ml roztoku v injekčnej liekovke obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok
1 injekčná liekovka
180 mikrogramov/1 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg injekčná liekovka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL 4 x 180 µg INJEKČNÁ LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každý 1 ml roztoku v injekčnej liekovke obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok
4 injekčné liekovky
180 mikrogramov/1 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg injekčná liekovka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA 180 µg
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

180 µg/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL – 1 x 90 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 90 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 90 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla
90 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/017

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 90 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE 90 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

90 µg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL – 1 x 135 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla
135 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 135 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL 4 x 135 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky + 4 injekčné ihly

135 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke

Neuchovávajte v mrazničke

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 135 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 6 x 135 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (BEZ BLUE BOXu) - Spoločné balenie

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú a vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

6 naplnených injekčných striekačiek + 6 injekčných ihl

135 mikrogramov/0,5 ml

Súčasť spoločného balenia, nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke

Neuchovávajte v mrazničke

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 135 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ OBAL 12 x 135 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (BLUE BOX) -
Spoločné balenie**

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 135 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa
pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

Spoločné balenie: 12 (2 balenia po 6 ks) naplnených injekčných striekačiek + 12 injekčných ihl
135 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 135 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE 135 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

135 µg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL – 1 x 180 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla
180 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL – 4 x 180 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY****1. NÁZOV LIEKU**

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky + 4 injekčné ihly
180 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 6 x 180 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (BEZ BLUE BOXu) - Spoločné balenie

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

6 naplnených injekčných striekačiek + 6 injekčných ihl

180 mikrogramov/0,5 ml

Súčasť spoločného balenia, nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na podkožné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke

Neuchovávajte v mrazničke

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ OBAL – 12 x 180 µg NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (BLUE BOX) -
Spoločné balenie**

1. NÁZOV LIEKU

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

2. LIEČIVO

Každá injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie), natriumacetát, kyselinu octovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

Spoločné balenie: 12 (2 balenia po 6 ks) naplnených injekčných striekačiek + 12 injekčných ihl
180 mikrogramov/0,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na podkožné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke
Neuchovávajte v mrazničke
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/221/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

pegasys 180 mcg naplnená injekčná striekačka

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE 180 µg NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

180 µg/ 0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok peginterferón alfa-2a

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Pegasys a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pegasys
3. Ako používať Pegasys
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pegasys
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pegasys a na čo sa používa

Pegasys obsahuje liečivo peginterferón alfa-2a, ktorý je dlhodobý pôsobiaci interferón. Interferón je bielkovina, ktorá modifikuje reakciu imunitného systému organizmu, čím mu pomáha bojovať s infekciami a závažnými ochoreniami. Pegasys sa používa na liečbu chronickej hepatitídy typu B alebo chronickej hepatitídy typu C u dospelých. Používa sa tiež na liečbu chronickej hepatitídy typu B u detí a dospievajúcich vo veku 3 roky a viac a na liečbu chronickej hepatitídy C u pediatrických pacientov vo veku 5 rokov a starších, ktorí predtým neboli liečení. Chronická hepatitída typu B aj C sú vírusovým ochorením pečene.

Chronická hepatitída B: Pegasys sa zvyčajne používa samotný.

Chronická hepatitída C: Pegasys sa používa v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C.

Prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pegasys

Nepoužívajte Pegasys

- ak ste alergický na peginterferón alfa-2a, ktorýkoľvek iný interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste niekedy prekonali infarkt myokardu alebo ak ste boli hospitalizovaný kvôli silnej bolesti na hrudi v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ak máte tzv. autoimunitnú hepatitídu,
- ak máte pokročilé ochorenie pečene a vaša pečeň nefunguje správne (napr. ak vám zožltla koža),
- ak je pacient dieťaťom vo veku do 3 rokov,
- ak je pacient dieťaťom, ktoré niekedy malo závažné psychické poruchy ako napr. závažnú depresiu alebo myšlienky na spáchanie samovraždy.

- ak ste infikovaný vírusom hepatitídy C aj vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti a vaša pečeň nefunguje správne (napr. zožltne vám koža),
- ak ste liečený telbivudínom a liekom na infekciu hepatitídy B (pozri “Iné lieky a Pegasys”).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Pegasys

- ak ste prekonali závažnú nervovú alebo psychickú poruchu,
- ak ste mali niekedy depresiu alebo príznaky spojené s depresiou (napr. pocit smútku, sklľúčenosti a pod.),
- ak ste dospelý, ktorý má alebo mal v minulosti v zdravotnej dokumentácii informáciu o zneužívaní návykových látok (napr. alkohol alebo lieky),
- ak máte psoriázu, môže sa zhoršiť počas liečby Pegasysom,
- ak máte iný problém s pečeňou, okrem hepatitídy typu B alebo C,
- ak máte cukrovku alebo vysoký krvný tlak, váš lekár vás môže požiadať, aby ste sa podrobili očnému vyšetreniu, ak vám váš lekár povedal, že máte VKH syndróm,
- ak máte ochorenie štítnej žľazy, ktoré je nedostatočne kontrolované liekmi,
- ak ste niekedy mali anémiu,
- ak ste niekedy podstúpili transplantáciu orgánu (pečene alebo obličky) alebo ak máte plánovanú transplantáciu v blízkej budúcnosti,
- ak ste súčasne infikovaný vírusom HIV a dostávate lieky proti tomuto ochoreniu,
- ak ste predchádzajúcu liečbu hepatitídy C predčasne ukončili kvôli anémii alebo nízkemu počtu krvných buniek.

Len čo začnete s liečbou Pegasysom, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás objavia príznaky spojené s depresiou (napr. pocit smútku, sklľúčenosti a pod), (pozri časť 4),
- ak ste u seba spozorovali zhoršenie zraku,
- ak sa u vás rozvinuli príznaky prechladnutia alebo infekcie dýchacieho systému (ako je kašeľ, horúčka alebo akékoľvek dýchacie ťažkosti),
- ak si myslíte, že sa u vás začína prejavovať infekcia (ako je zápal pľúc), keďže kým dostávate Pegasys, môžete byť dočasne vystavený zvýšenému riziku získania infekcie,
- ak sa u vás prejavujú prejavy krvácania alebo nezvyčajnej tvorby podliatin, vyhľadajte okamžite lekára,
- ak sa u vás rozvinú prejavy závažnej alergickej reakcie (ako sú dýchacie ťažkosti, pískanie alebo žihľavka) v priebehu užívania liečby, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,
- ak sa u vás rozvinú prejavy Vogtov-Koyanagiov-Haradovho syndrómu; kombinácia ťažkostí stuhnutosti šije, bolesti hlavy, straty farby kože a vlasov, porúch očí (ako je rozmazané videnie), a/alebo problému so sluchom (ako je zvonenie v ušiach).

Počas liečby vám bude lekár pravidelne odoberať vzorky krvi na kontrolu zmien v počte bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú kyslík), krvných doštičiek (bunky potrebné na zrážanie krvi), na kontrolu funkcie pečene, na kontrolu glukózy (hladiny cukru v krvi) alebo zmien iných laboratórnych hodnôt.

U pacientov, ktorí dostávali Pegasys v kombinácii s ribavirínom, boli hlásené ťažkosti so zubami a ďasnami, ktoré môžu mať za následok stratu zubov. Navyše suché ústa môžu mať škodlivý účinok na zuby a sliznicu úst počas dlhotrvajúcej liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Mali by ste si dvakrát denne dôkladne čistiť zuby a chodiť pravidelne na zubné prehliadky. Okrem toho môžu niektorí pacienti vracať. Ak máte takúto reakciu, dôkladne si potom vypláchnite ústa.

Deti a dospievajúci

Použitie Pegasysu je obmedzené na deti a dospievajúcich s chronickou hepatítidou C vo veku 5 rokov a viac alebo na deti a dospievajúcich s chronickou hepatítidou B vo veku 3 roky a viac. Pegasys sa nesmie podať deťom mladším ako 3 roky, lebo obsahuje benzylalkohol a môže u nich spôsobiť toxické alebo alergické reakcie.

- Ak má vaše dieťa alebo niekedy malo psychickú poruchu, porozprávajte sa so svojim lekárom, ktorý bude u vášho dieťaťa sledovať prejavy a príznaky depresie (pozri časť 4).
- Počas liečby Pegasysom môže vaše dieťa pomalšie rásť a vyvíjať sa (pozri časť 4).

Iné lieky a Pegasys

Nepoužívajte Pegasys ak užívate telbivudín (pozri „Nepoužívajte Pegasys“), pretože kombinácia týchto liekov môže zvýšiť riziko vzniku periférnej neuropatie (zncitlivenie, brnenie, a/alebo pocit pálenia v rukách a/alebo nohách). Preto je kombinácia Pegasysu s telbivudínom kontraindikovaná. Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa liečite telbivudínom.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky na astmu, pretože môže byť potrebné zmeniť ich dávkovanie.

HIV pozitívni pacienti: Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate liečbu zameranú proti HIV. Acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene sú vedľajšími účinkami vysoko aktívnej antiretrovírusovej liečby (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), HIV liečby. Ak dostávate HAART, pridanie Pegasysu + ribavirínu môže u Vás zvýšiť riziko vzniku acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej a pečeneového zlyhania. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto stavov. Pacienti, ktorí užívajú zidovudín v kombinácii s ribavirínom a alfa interferónmi majú zvýšené riziko vzniku anémie. Pacienti, ktorí dostávajú azatioprin v kombinácii s ribavirínom a peginterferón, majú zvýšené riziko vzniku závažných porúch krvi. Prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre ribavirín.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak sa Pegasys používa v kombinácii s ribavirínom, pacient a pacientka musia byť mimoriadne opatrní vo svojej sexuálnej aktivite, ak je pravdepodobnosť otehotnenia, pretože ribavirín je veľmi nebezpečný pre nenarodené dieťa:

- Ak ste **žena** v plodnom veku, ktorá používa Pegasys v kombinácii s ribavirínom, musíte mať negatívny tehotenský test pred liečbou, každý mesiac počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Poradte sa so svojim lekárom.
- Ak ste **muž**, ktorý používa Pegasys v kombinácii s ribavirínom, nemajte sexuálny styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Zníži sa pravdepodobnosť preniknutia ribavirínu do tela ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná teraz, ale je v plodnom veku, musí sa testovať na tehotenstvo každý mesiac počas liečby a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby. Vy alebo váš partner musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 7 mesiacov po ukončení liečby. Poradte sa so svojim lekárom.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu pred užitím akéhokoľvek lieku. Nie je známe, či tento liek je prítomný v ľudskom mlieku. Preto, ak používate Pegasys, nedojčíte resp. nepodávajte dieťaťu vaše materské mlieko. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom si prečítajte príslušné informácie o liekoch, ktoré obsahujú ribavirín.

Prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas liečby Pegasysom budete mať pocit ospalivosti, únavy alebo zmätenosti, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Pegasys obsahuje benzylalkohol, polysorbát 80 a sodík

Tento liek obsahuje 10 mg benzylalkoholu v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10 mg/ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných vedľajších účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývanými “syndróm lapavého dychu”) u malých detí. Pegasys sa nesmie podávať predčasne narodeným deťom, novorodencom alebo deťom do 3 rokov.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu, ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo ak máte ochorenie pečene alebo obličiek. Je to z dôvodu, že vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané “metabolická acidóza”).

Tento liek obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,05 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Pegasys

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie Pegasysu

Váš lekár vám predpísal presnú dávku Pegasysu a taktiež vám oznámil, ako často ju budete používať. V prípade potreby je počas liečby možné zmeniť dávkovanie. Neprekračujte odporúčanú dávku.

Pegasys sa používa samostatne len vtedy, ak z akéhokoľvek dôvodu nemôžete užívať ribavirín.

Pegasys podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom sa obvyčajne podáva v dávke 180 mikrogramov raz týždenne.

Dĺžka kombinovanej liečby sa pohybuje od 4 do 18 mesiacov, pričom závisí od druhu vírusu, ktorým ste infikovaný, od odpovede na liečbu a od toho, či ste boli predtým liečení. Overte si tieto informácie u svojho lekára a dodržte odporúčanú dĺžku liečby.

Za normálnych okolností sa injekcia Pegasysu podáva večer pred spaním.

Použitie u detí a dospelých

Váš lekár určil presnú dávku Pegasysu pre vaše dieťa a povie vám, ako často ho treba používať. Zvyčajná dávka Pegasysu je založená na výške a hmotnosti vášho dieťaťa. Ak je to nevyhnutné, dávka sa môže počas liečby upraviť. Pre deti a dospelých sa odporúča použiť naplnenú injekčnú striekačku, ktorá umožňuje úpravu dávky. Neprekračujte odporúčanú dávku.

Dĺžka kombinovanej liečby u detí s chronickou hepatítidou C sa pohybuje od 6 do 12 mesiacov v závislosti od typu vírusu, ktorým je Vaše dieťa infikované a jeho reakcie na liečbu. Pri chronickej hepatítide B trvá dĺžka liečby Pegasysom 48 týždňov. Poradte sa so svojím lekárom a riadte sa odporúčaniami pre dĺžku liečby. Pegasys injekcia sa podáva spravidla pred spaním.

Pegasys je určený na podkožné použitie. Znamená to, že Pegasys sa podáva injekčne pomocou krátkej ihly do tukového tkaniva pod kožu brušnej steny alebo stehna. Ak si budete tento liek podávať sami, dostanete pokyny, ako si podať správne injekciu. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri „Ako si podať Pegasys“).

Pegasys používajte presne podľa pokynov svojho lekára a počas obdobia, ktoré vám váš lekár predpísal.

Ak máte pocit, že účinok Pegasysu je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kombinovaná liečba s ribavirínom pri chronickej hepatitíde C

V prípade kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom, dodržiavajte dávkovanie, ktoré vám odporučil váš lekár.

Kombinovaná liečba s inými liekmi pri chronickej hepatitíde C

V prípade kombinovanej liečby s Pegasysom, dodržiavajte dávkovanie, ktoré vám odporučil váš lekár a prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Ak použijete viac Pegasysu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Pegasys

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 1 alebo 2 dňami, odporúčanú dávku si podajte čím skôr. Ďalšiu injekciu si podajte v plánovanom dni.

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 3 – 5 dňami, odporúčanú dávku si podajte čím skôr. Nasledujúce dávky používajte v 5-dňových intervaloch, kým opäť neprejdete na pravidelné podávanie lieku v plánovaný deň týždňa.

Napríklad: Vaším pravidelným dňom podávania injekcie Pegasysu je pondelok. V piatok si spomeniete, že ste si nepodali injekciu v pondelok (t.j. pred 4 dňami). Svoju plánovanú dávku si potom podáte okamžite v piatok a nasledujúcu injekciu si podáte v stredu (t.j. 5 dní po piatkovej dávke). Ďalšiu injekciu si podáte v pondelok, t.j. 5 dní po stredajšej injekcii. Týmto opäť prechádzate na svoje pravidelné podávanie injekcie v plánovaný deň týždňa, pričom v podávaní injekcií pokračujete každý pondelok.

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 6 dňami, počkajte a odporúčanú dávku si podajte na nasledujúci deň, váš plánovaný deň pravidelného podávania injekcie.

Ak by ste potrebovali pomoc pri zvládnutí podania omeškanej dávky Pegasysu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri používaní Pegasysu samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom sa u niektorých ľudí objavila depresia a v niektorých prípadoch mali samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti iným osobám ako sú myšlienky ohroziť život druhých). Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Ak sa u vás vyskytne depresia alebo samovražedné myšlienky alebo zmeny správania, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Možno bude vhodné požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol rozpoznať príznaky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Rast a vývoj (deti a dospelávajúci):

Niektoré deti a dospelávajúci, ktorí sa liečili Pegasysom na chronickú hepatitídu B po dobu 48 týždňov, nerástli a nepribrali na hmotnosti tak, ako sa v ich veku očakávalo. Nie je zatiaľ známe, či dosiahnu svoju očakávanú výšku a hmotnosť po ukončení liečby.

Niektoré deti a dospelávajúci s chronickou hepatitídou C počas liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v trvaní do 1 roka nerástli a nepribrali na hmotnosti tak, ako sa očakávalo. Väčšina detí

dosiahla svoju plánovanú výšku do dvoch rokov po ukončení liečby a väčšina z ostatných detí do šesť rokov po ukončení liečby. Je možné, že Pegasys môže ovplyvniť konečnú výšku v dospelosti.

Ak zaznamenáte akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to ihneď svojmu lekárovi: silná bolesť na hrudníku; pretrvávajúci kašeľ; nepravidelná činnosť srdca; sťažené dýchanie; zmätenosť; depresia; silná bolesť žalúdka; čerstvá krv v stolici (alebo čierna, smolnatá stolica); silné krvácanie z nosa; horúčka alebo triaška; problémy so zrakom. Tieto vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžete potrebovať sùrne lekárske ošetrovanie.

Veľmi časté vedľajšie účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) sú:

Poruchy metabolizmu a výživy: strata chuti

Psychické poruchy a poruchy nervového systému: pocit depresie (pocit sklúčenosti, pocit previnenia alebo beznádeje), úzkosť, nespavosť, bolesť hlavy, problém sústrediť sa a závrat

Poruchy dýchania: kašeľ, skrátenie dychu

Poruchy tráviaceho traktu: hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha

Poruchy kože: vypadávanie vlasov a kožné reakcie (vrátane svrbenia, dermatitídy a suchej kože)

Poruchy svalov a kostí: bolesť kĺbov a svalov

Celkové poruchy: horúčka, slabosť, únava, triaška, zimnica, bolesť, reakcia v mieste podania injekcie a podráždenosť (ľahko sa rozčúliť)

Časté vedľajšie účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: hubovité, vírusové a bakteriálne infekcie, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, plesňová infekcia ústnej dutiny a herpes (často sa opakujúca vírusová infekcia, ktorá postihuje pery a ústa)

Poruchy krvi a lymfatického systému: nízky počet krvných doštičiek (ovplyvňujú zrážanlivosť krvi), anémia (nízky počet červených krviniek) a zväčšenie lymfatických uzlín

Poruchy hormonálneho systému: nadmerná činnosť a nedostatočná činnosť štítnej žľazy

Psychické poruchy a poruchy nervového systému: zmeny nálady a citov, agresivita, nervozita, pokles pohlavnej túžby, porucha pamäti, strata vedomia, znížená pevnosť svalov, migréna, necitlivosť, pichanie, pocit pálenia, tras, porucha chuti, nočné mory, ospalosť

Poruchy oka: neostré videnie, bolesť oka, zápal oka a suché oči

Poruchy ucha a labyrintu: bolesť ucha

Poruchy srdca a ciev: zrýchlená činnosť srdca, búšenie srdca, opuch končatín, sčervenanie

Poruchy dýchania: dýchavičnosť po námahe, krvácanie z nosa, zápal nosohltanu, infekcie nosovej dutiny a prínosových dutín (vzduchom vyplnený priestor v čelovej kosti a tvárových kostiach), nádcha, bolesť hrdla

Poruchy tráviaceho traktu: vracanie, poruchy trávenia, ťažkosti pri prehĺtaní, vredy v ústnej dutine, krvácanie ďasien, zápal jazyka a sliznice ústnej dutiny, plynatosť (zvýšené množstvo vzduchu alebo plynov), sucho v ústach a úbytok hmotnosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva: vyrážka, zvýšené potenie, psoriáza, žihľavka, ekzém, zvýšená citlivosť na slnečné žiarenie, nočné potenie

Poruchy svalov a kostí: bolesť chrbtice, zápal kĺbov, svalová slabosť, bolesť kostí, bolesť krku, bolesť svalov, svalové kŕče

Poruchy reprodukčného systému: impotencia (neschopnosť dosiahnuť erekciu)

Celkové poruchy: bolesť hrudníka, ochorenie podobné chrípke, malátnosť, letargia, návaly tepla, smäd

Menej časté nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: infekcia pľúc, infekcia kože

Benígne a malígne nádory: nádor pečene

Poruchy imunitného systému: sarkoidóza (oblasti zapáleného tkaniva objavujúce sa po tele), zápal štítnej žľazy

Poruchy hormonálneho systému: diabetes (vysoká hladina cukru v krvi)
Poruchy metabolizmu a výživy: dehydratácia
Psychické poruchy a poruchy nervového systému: samovražedné myšlienky, halucinácie, periférna neuropatia (ochorenie postihujúce nervy na končatinách)
Poruchy oka: krvácanie do sietnice (zadná časť oka)
Poruchy ucha a labyrintu: strata sluchu
Poruchy srdca a ciev: vysoký krvný tlak
Poruchy dýchania: piskot
Poruchy tráviaceho traktu: krvácanie zažívacieho traktu
Poruchy pečene a žlčových ciest: porucha funkcie pečene

Zriedkavé nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môžu postihovať menej 1 z 1 000 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: infekcia srdca, infekcia vonkajšieho ucha
Poruchy krvi a lymfatického systému: závažný pokles červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému: ťažká alergická reakcia, systémový lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom organizmus útočí na svoje vlastné bunky), reumatoidná artritída (autoimunitné ochorenie)
Poruchy hormonálneho systému: diabetická ketoacidóza ako komplikácia nekontrolovaného diabetu
Psychické poruchy a poruchy nervového systému: samovražda, psychotické ochorenia (ťažké zmeny osobnosti a zhoršenie normálnych sociálnych funkcií), kóma (hlboké, dlho trvajúce bezvedomie), záchvat, obrna tváre (oslabenie tvárových svalov)
Poruchy oka: zápal a opuch optického nervu, zápal sietnice, vred rohovky
Poruchy srdca a ciev: infarkt myokardu, zlyhanie srdca, bolesť srdca, zrýchlená činnosť srdca, poruchy rytmu alebo zápal výstelky srdca a srdcového svalu, krvácanie do mozgu a zápal v cievach
Poruchy dýchania: intersticiálna pneumónia (zápal pľúc vrátane úmrtia), krvné zrazeniny v pľúcach
Poruchy tráviaceho traktu: žalúdočný vred, zápal pankreasu
Poruchy pečene a žlčových ciest: zlyhanie pečene, zápal žlčových ciest, stukovatenie pečene
Poruchy svalov a kostí: zápal svalov
Poruchy obličiek: zlyhanie obličiek
Úrazy a otravy: predávkovanie liekom

Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) sú:

Poruchy krvi a lymfatického systému: aplastická anémia (zlyhanie kostnej drene, ktorá tvorí červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky)
Poruchy imunitného systému: idiopatická (alebo trombotická) trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba podliatin, krvácanie, pokles krvných doštičiek, anémia a extrémna únavnosť)
Poruchy oka: strata zraku
Poruchy kože a podkožného tkaniva: toxická epidermálna nekrolýza /Stevensov-Johnsonov syndróm/ erythema multiforme (spektrum vyrážok rôzneho stupňa závažnosti, vrátane úmrtia, ktoré môžu byť spojené s výskytom pľuzgierov v ústach, nose, očiach a na ostatných slizniciach a s olupovaním postihnutých oblastí kože), angioedém (opuch na koži a mukóza).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou výskytu.

Poruchy krvi a lymfatického systému: izolovaná aplázia červených krviniek (závažná forma anémie, pri ktorej je znížená alebo zastavená tvorba červených krviniek) bola hlásená veľmi zriedkavo; môže mať za následok príznaky ako je pocit veľkej únavy bez žiadnej energie
Poruchy imunitného systému: Vogt-Koyanagi-Haradove ochorenie – zriedkavé ochorenie charakterizované stratou zraku, sluchu a pigmentácie kože; odvrhnutie transplantátu pečene a obličiek
Psychické poruchy a poruchy nervového systému: mánia (obdobia prehnane zvýšenej aktivity), bipolárne poruchy (obdobia prehnane zvýšenej aktivity striedané so smútkom a zúfalstvom), myšlienky ohroziť život iných osôb, mozgová príhoda
Poruchy oka: zriedkavá forma odlúčenia sietnice s tekutinou v sietnici

Poruchy srdca a ciev: periférna ischémia (nedostatočné zásobenie končatín krvou)
Poruchy tráviaceho traktu: ischemická kolitída (nedostatočné prekrvenie čriev), zmeny sfarbenia jazyka

Poruchy svalov a kostí: ťažké poškodenie svalov a bolesť

Plúcna arteriálna hypertenzia- ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné pečeňové problémy (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby Pegasysom.

Ak sa Pegasys podáva samostatne pacientom s hepatitídou B alebo C, pravdepodobnosť výskytu niektorých z týchto účinkov je nižšia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pegasys

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak zistíte, že je injekčná liekovka alebo balenie poškodené, ak je roztok zakalený, alebo ak obsahuje plávajúce častice alebo má liek inú farbu ako bezfarebnú až svetložltú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pegasys obsahuje

- Liečivo je peginterferón alfa-2a. Každá injekčná liekovka s 1,0 ml roztoku obsahuje 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, natriumacetát, kyselina octová, voda na injekciu.

Ako vyzerá Pegasys a obsah balenia

Pegasys je injekčný roztok v injekčnej liekovke (1 ml). Je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 alebo 4 jednorazové injekčné liekovky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

Výrobca

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Rakúsko

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Ako si podať Pegasys

Nasledovné pokyny vám vysvetlia, ako si môžete vy alebo vaše dieťa podať injekciu Pegasysu v injekčnej liekovke. Pozorne si, prosím, prečítajte tieto pokyny, a postupujte podľa nich. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej sestra vás naučia, ako sa správne podávajú tieto injekcie.

Príprava

Pred manipuláciou s liekom alebo s akýmkoľvek pomôckami na podanie injekcie si dôkladne umyte ruky.

Najskôr si pripravte všetky potrebné pomôcky na podanie injekcie:

Pomôcky nachádzajúce sa v balení:

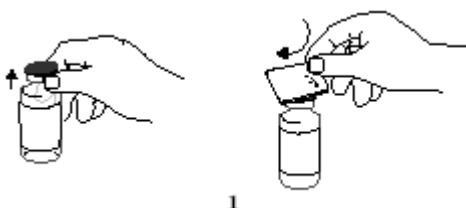
- Injekčná liekovka Pegasysu injekčného roztoku

Pomôcky, ktoré sa nenachádzajú v balení:

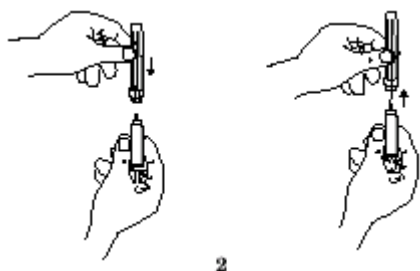
- 1 ml injekčná striekačka
- dlhá injekčná ihla na vytiahnutie Pegasysu z injekčnej liekovky
- krátka injekčná ihla na subkutánnu aplikáciu
- čistiaci tampón
- malý obväz alebo sterilná gáza
- náplast'
- nádoba na odpadový materiál

Nabratie lieku do injekčnej striekačky a príprava na podanie lieku

- Odstráňte ochranný kryt z injekčnej liekovky Pegasysu (1).

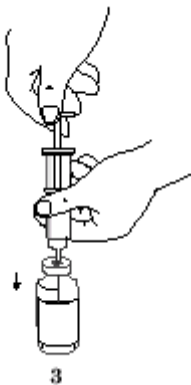


- Očistite gumový uzáver injekčnej liekovky čistiacim tampónom. Tampón si môžete odložiť na vyčistenie povrchu miesta vpichu pred podaním injekcie Pegasysu.
- Vyberte injekčnú striekačku z balenia. Nedotknite sa pri tom hrotu injekčnej striekačky.
- Zoberte dlhú ihlu a pevne ju nasad'te na hrot injekčnej striekačky (2).

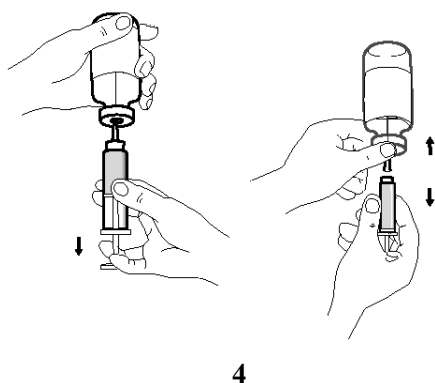


- Odstráňte ochranný kryt ihly bez toho, aby ste sa dotkli ihly a injekčnú striekačku s ihlou držte v ruke.

- Vsuňte ihlu cez gumový uzáver do liekovky Pegasysu (3).

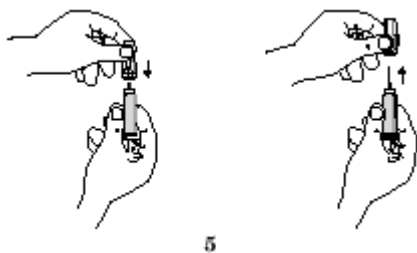


- Držte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku v jednej ruke a otočte liekovku hore dnom (4).



Držte injekčnú striekačku smerom nahor a presvedčte sa, že hrot ihly je ponorený v roztoku Pegasysu. Vaša druhá ruka je voľná, aby mohla pohybovať s piestom injekčnej striekačky.

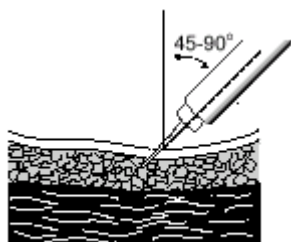
- Pomaly ťahajte piest smerom nadol a natiahnite do injekčnej striekačky o trochu viac roztoku, ako vám predpísal váš lekár.
- Držte injekčnú striekačku s ihlou v injekčnej liekovke smerom nahor, vytiahnite injekčnú striekačku z dlhej ihly tak, aby ihla zostala v injekčnej liekovke. Nedotknite sa hrotu injekčnej striekačky.
- Zoberte krátku injekčnú ihlu a pevne ju nasadíte na hrot injekčnej striekačky (5).



- Odstráňte ochranný kryt ihly.
- Skontrolujte, či v striekačke nie sú prítomné vzduchové bubliny. Ak sú prítomné, trochu potiahnite piestom späť. Aby sa odstránili vzduchové bubliny zo striekačky, uchopte striekačku tak, aby jej hrot smeroval nahor. Jemne poklepte po striekačke, aby sa bubliny dostali nahor. Potom pomaly stláčajte piest až po stanovenú dávku. Na ihlu nasadíte kryt a striekačku dajte do vodorovnej polohy.
- Pred injekciou nechajte roztok zohriať na izbovú teplotu alebo zohrejte ho medzi dlaňami.
- Pred podaním injekcie skontrolujte roztok zrakom: injekcia sa nesmie podať, ak roztok má zmenenú farbu alebo ak obsahuje tuhé častičky. Teraz ste pripravený(á) na podanie injekcie.

Podanie injekcie

- Vyberte si miesto vpichu na bruchu alebo stehne (s výnimkou pupka alebo pása). Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu.
- Miesto vpichu pred podaním injekcie očistite a vydezinfikujte pomocou čistiaceho tampónu.
- Počkajte, kým miesto vpichu uschne.
- Odstráňte ochranný kryt ihly.
- Stlačením kože medzi prstami jednej ruky vytvorte kožnú riasu. Druhou rukou uchopte striekačku tak, akoby ste držali ceruzku.
- Do kožnej riasy vpichnete ihlu pod uhlom 45-90° (6).



6

- Vytlačte roztok injekčnej striekačky jemným stlačením piestu smerom nadol.
- Vytiahnite ihlu z kože.
- Ak je to nevyhnutné, stlačte miesto vpichu na niekoľko sekúnd suchým obvazom alebo sterilnou gázou.

Nemasírujte miesto vpichu. Ak sa vyskytne krvácanie, miesto vpichu prelepte náplast'ou.

Odstránenie injekčných materiálov

Injekčná striekačka, ihla a všetky ostatné injekčné materiály sú určené na jednorazové použitie a musia byť po použití zlikvidované. Injekčnú striekačku a ihlu bezpečne odložte do uzatvorenej nádoby. Vhodnú nádobu si vypýtajte od svojho lekára, lekárnika alebo v nemocnici.

Písomná informácia pre používateľa

Pegasys 90 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
peginterferón alfa-2a

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pegasys a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pegasys
3. Ako používať Pegasys
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pegasys
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pegasys a na čo sa používa

Pegasys obsahuje liečivo peginterferón alfa-2a, ktorý je dlhodobou pôsobiaci interferón. Interferón je bielkovina, ktorá modifikuje reakciu imunitného systému organizmu, čím mu pomáha bojovať s infekciami a závažnými ochoreniami ako aj blokovat' rast rakovinových buniek.

Pegasys sa používa na liečbu pravej polycytémie alebo esenciálnej trombocytemie u dospelých pacientov.

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytemia sú zriedkavými typmi rakoviny, pri ktorej kostná dreň produkuje priveľa červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi).

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytemia: Pegasys sa používa samostatne.

Pegasys sa tiež používa na liečbu chronickej hepatitídy typu B alebo chronickej hepatitídy typu C u dospelých. Používa sa tiež na liečbu chronickej hepatitídy typu B u detí a dospievajúcich vo veku 3 roky a viac a na liečbu chronickej hepatitídy C u pediatrických pacientov vo veku 5 rokov a starších, ktorí predtým neboli liečení. Chronická hepatitída typu B aj C sú vírusovým ochorením pečene.

Chronická hepatitída B: Pegasys sa zvyčajne používa samotný.

Chronická hepatitída C. Pegasys sa používa v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C.

Prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pegasys

Nepoužívajte Pegasys

- ak ste alergický na peginterferón alfa-2a, ktorýkoľvek iný interferón alebo na ktorúkoľvek zložku tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste niekedy prekonali infarkt myokardu alebo ak ste boli hospitalizovaný kvôli silnej bolesti na hrudi v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ak máte alebo ste niekedy mali autoimunitné ochorenie (ako napr. reumatoidnú artritídu, psoriázu alebo zápalové ochorenie čriev),
- ak máte ochorenie štítnej žľazy, ktoré nie je pod kontrolou liekmi,
- ak máte pokročilé ochorenie pečene (napr. ak vám zožltla koža),
- ak je pacient dieťaťom vo veku do 3 rokov,
- ak je pacient dieťaťom, ktoré niekedy malo závažné psychické poruchy ako napr. závažnú depresiu alebo myšlienky na spáchanie samovraždy.
- ak ste infikovaný vírusom hepatitídy C aj vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti a vaša pečeň nefunguje správne (napr. zožltne vám koža),
- ak ste liečený telbivudínom a liekom na infekciu hepatitídy B (pozri “Iné lieky a Pegasys”).
- ak ste liečený telbivudínom (pozri „Iné lieky a Pegasys“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Pegasys.

- ak ste prekonali závažnú nervovú alebo psychickú poruchu,
- ak ste mali niekedy depresiu alebo príznaky spojené s depresiou (napr. pocit smútku, sklľúčenosti a pod.),
- ak ste dospelý, ktorý má alebo mal v minulosti v zdravotnej dokumentácii informáciu o zneužívaní návykových látok (napr. alkohol alebo lieky),
- ak máte psoriázu (môže sa zhoršiť počas liečby Pegasysom),
- ak máte iný problém s pečeňou, okrem hepatitídy typu B alebo C,
- ak máte cukrovku alebo vysoký krvný tlak (váš lekár vás môže požiadať, aby ste sa podrobili očnému vyšetreniu), ak vám váš lekár povedal, že máte VKH syndróm,
- ak máte ochorenie štítnej žľazy, ktoré je nedostatočne kontrolované liekmi,
- ak ste niekedy mali anémiu,
- ak ste niekedy podstúpili transplantáciu orgánu (pečene alebo obličky) alebo ak máte plánovanú transplantáciu v blízkej budúcnosti,
- ak ste súčasne infikovaný vírusom HIV a dostávate lieky proti tomuto ochoreniu,
- ak ste predchádzajúcu liečbu hepatitídy C predčasne ukončili kvôli anémii alebo nízkemu počtu krvných buniek.

Len čo začnete s liečbou Pegasysom, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás objavia príznaky spojené s depresiou (napr. pocit smútku, sklľúčenosti a pod), (pozri časť 4),
- ak ste u seba spozorovali zhoršenie zraku,
- ak sa u vás rozvinuli príznaky prechladnutia alebo infekcie dýchacieho systému (ako je kašeľ, horúčka alebo akékoľvek dýchacie ťažkosti),
- ak si myslíte, že sa u vás začína prejavovať infekcia (ako je zápal pľúc), keďže kým dostávate Pegasys, môžete byť dočasne vystavený zvýšenému riziku získania infekcie,
- ak sa u vás prejavujú prejavy krvácania alebo nezvyčajnej tvorby podliatin, vyhľadajte okamžite lekára,
- ak sa u vás rozvinú prejavy závažnej alergickej reakcie (ako sú dýchacie ťažkosti, pískanie alebo žihľavka) v priebehu užívania liečby, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,
- ak sa u vás rozvinú prejavy Vogtov-Koyanagiov-Haradovho syndrómu; kombinácia ťažkostí stuhnutosti šíje, bolesti hlavy, straty farby kože a vlasov, porúch očí (ako je rozmazané videnie), a/alebo problému so sluchom (ako je zvonenie v ušiach).

Počas liečby vám bude lekár pravidelne odoberať vzorky krvi na kontrolu zmien v počte bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú kyslík), krvných doštičiek (bunky potrebné na zrážanie krvi), na kontrolu glukózy (hladiny cukru v krvi) alebo zmien iných laboratórnych hodnôt.

U pacientov, ktorí dostávali Pegasys v kombinácii s ribavirínom, boli hlásené ťažkosti so zubami a ďasnami, ktoré môžu mať za následok stratu zubov. Navyše suché ústa môžu mať škodlivý účinok na zuby a sliznicu úst počas dlhotrvajúcej liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom. Mali by ste si dvakrát denne dôkladne čistiť zuby a chodiť pravidelne na zubné prehliadky. Okrem toho môžu niektorí pacienti vracať. Ak máte takúto reakciu, dôkladne si potom vypláchnite ústa.

Deti a dospievajúci

Indikácia na pravú polycytémiu a esenciálnu trombocytémiu

Pegasys sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim, pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní Pegasysu v tejto vekovej kategórii na tieto indikácie.

Indikácia na chronickú hepatitídu B a C:

Použitie Pegasysu je obmedzené na deti a dospievajúcich s chronickou hepatitídou C vo veku 5 rokov a viac alebo na deti a dospievajúcich s chronickou hepatitídou B vo veku 3 roky a viac.

Pegasys sa nesmie podať deťom mladším ako 3 roky, lebo obsahuje benzylalkohol a môže u nich spôsobiť toxické alebo alergické reakcie.

- **Ak má vaše dieťa alebo niekedy malo psychickú poruchu, porozprávajte sa so svojim lekárom, ktorý bude u vášho dieťaťa sledovať prejavy a príznaky depresie (pozri časť 4).**
- **Počas liečby Pegasysom môže vaše dieťa pomalšie rásť a vyvíjať sa (pozri časť 4).**

Iné lieky a Pegasys

Nepoužívajte Pegasys ak užívate telbivudín (pozri „Nepoužívajte Pegasys“), pretože kombinácia týchto liekov môže zvýšiť riziko vzniku periférnej neuropatie (z necitlivenie, brnenie, a/alebo pocit pálenia v rukách a/alebo nohách). Preto je kombinácia Pegasysu s telbivudínom kontraindikovaná. Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa liečite telbivudínom.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky na astmu, pretože môže byť potrebné zmeniť ich dávkovanie.

HIV pozitívni pacienti: Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate liečbu zameranú proti HIV. Acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene sú vedľajšími účinkami vysoko aktívnej antiretrovírusovej liečby (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), HIV liečby. Ak dostávate HAART, pridanie Pegasysu + ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko vzniku acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej a pečeneového zlyhania. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto stavov. Pacienti, ktorí užívajú zidovudín v kombinácii s ribavirínom a alfa interferónmi majú zvýšené riziko vzniku anémie. Pacienti, ktorí dostávajú azatioprin v kombinácii s ribavirínom a peginterferón, majú zvýšené riziko vzniku závažných porúch krvi. Prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre ribavirín.

Acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene sú vedľajšími účinkami vysoko aktívnej antiretrovírusovej liečby (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), HIV liečby. Ak dostávate HAART, pridanie Pegasysu + ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko vzniku acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej a pečeneového zlyhania. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto stavov. Pacienti, ktorí užívajú zidovudín v kombinácii s ribavirínom a alfa interferónmi majú zvýšené riziko vzniku anémie. Pacienti, ktorí dostávajú azatioprin v kombinácii s ribavirínom a peginterferón, majú zvýšené riziko vzniku závažných porúch krvi. Prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre ribavirín.

Acidóza z nahromadenia kyseliny mliečnej a zhoršenie funkcie pečene sú vedľajšími účinkami vysoko aktívnej antiretrovírusovej liečby (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), HIV liečby. Ak dostávate HAART, pridanie Pegasysu + ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko vzniku acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej a pečeneového zlyhania. Váš lekár bude u vás sledovať prejavy a príznaky týchto stavov. Pacienti, ktorí užívajú zidovudín v kombinácii s ribavirínom a alfa interferónmi majú zvýšené riziko vzniku anémie. Pacienti, ktorí dostávajú azatioprin v kombinácii s ribavirínom a peginterferón, majú zvýšené riziko vzniku závažných porúch krvi. Prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre ribavirín.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak sa Pegasys používa v kombinácii s ribavirínom, pacient a pacientka musia byť mimoriadne opatrní vo svojej sexuálnej aktivite, ak je pravdepodobnosť otehotnenia, pretože ribavirín je veľmi nebezpečný pre nenarodené dieťa:

- Ak ste **žena** v plodnom veku, ktorá používa Pegasys v kombinácii s ribavirínom, musíte mať negatívny tehotenský test pred liečbou, každý mesiac počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 4 mesiace po ukončení liečby. Poradte sa so svojim lekárom.
- Ak ste **muž**, ktorý používa Pegasys v kombinácii s ribavirínom, nemajte sexuálny styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Zníži sa pravdepodobnosť preniknutia ribavirínu do tela ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná teraz, ale je v plodnom veku, musí sa testovať na tehotenstvo každý mesiac počas liečby a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby. Vy alebo váš partner musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 7 mesiacov po ukončení liečby. Poradte sa so svojim lekárom.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu pred užitím akéhokoľvek lieku. Nie je známe, či tento liek je prítomný v ľudskom mlieku. Preto, ak používate Pegasys, nedojčíte resp. nepodávajte dieťaťu vaše materské mlieko. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom si prečítajte príslušné informácie o liekoch, ktoré obsahujú ribavirín.

Prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas liečby Pegasysom budete mať pocit ospalivosti, únavy alebo zmätenosti, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Pegasys obsahuje benzylalkohol, polysorbát 80 a sodík

Tento liek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 10 mg/ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných vedľajších účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývanými “syndróm lapavého dychu”) u malých detí. Pegasys sa nesmie podávať predčasne narodeným deťom, novorodencom alebo deťom do 3 rokov.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu, ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo ak máte ochorenie pečene alebo obličiek. Je to z dôvodu, že vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané “metabolická acidóza”).

Tento liek obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,05 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Pegasys

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal Pegasys osobitne vám a na váš súčasný stav, a preto tento liek nedávajte iným osobám.

Dávkovanie Pegasysu

Váš lekár vám predpísal presnú dávku Pegasysu a taktiež vám oznámil, ako často ju budete používať. V prípade potreby je počas liečby možné zmeniť dávkovanie. Neprekračujte odporúčanú dávku.

Pravá polycytémia a esenciálna trombocytémia – u dospelých

Pegasys na liečbu pravej polycytémie alebo esenciálnej trombocytémie sa podáva samostatne v odporúčanej úvodnej dávke 45 mikrogramov raz týždenne, podkožne a dávka sa zvyčajne zvyšuje v prírastkoch po 45 mikrogramoch mesačne na maximálne 180 mikrogramov raz týždenne, podkožne. Váš lekár môže dávku upraviť a/alebo predĺžiť interval podávania.

Hepatitída B a C u dospelých

Pegasys sa používa samostatne len vtedy, ak z akéhokoľvek dôvodu nemôžete užívať ribavirín.

Pegasys podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom sa obvyčajne podáva v dávke 180 mikrogramov raz týždenne. Pozri tiež nadpisy nižšie pre kombinované liečby. Dĺžka kombinovanej liečby sa pohybuje od 4 do 18 mesiacov, pričom závisí od druhu vírusu, ktorým ste infikovaný, od odpovede na liečbu a od toho, či ste boli predtým liečený.

Overte si tieto informácie u svojho lekára a dodržte odporúčanú dĺžku liečby. Za normálnych okolností sa injekcia Pegasysu podáva večer pred spaním.

Použitie u detí a dospievajúcich

Hepatitída B (vo veku 3 roky a starší) a hepatitída C (vo veku 5 rokov a starší)

Váš lekár určil presnú dávku Pegasysu pre vaše dieťa a povie vám, ako často ho treba používať. Zvyčajná dávka Pegasysu je založená na výške a hmotnosti vášho dieťaťa. Ak je to nevyhnutné, dávka sa môže počas liečby upraviť. Pre deti a dospievajúcich sa odporúča použiť naplnenú injekčnú striekačku, ktorá umožňuje úpravu dávky. Neprekračujte odporúčanú dávku.

Dĺžka kombinovanej liečby u detí s chronickou hepatítidou C sa pohybuje od 6 do 12 mesiacov v závislosti od typu vírusu, ktorým je vaše dieťa infikované a jeho reakcie na liečbu. Pri chronickej hepatitíde B trvá dĺžka liečby Pegasysom 48 týždňov. Poradte sa so svojím lekárom a riadte sa odporúčaniami pre dĺžku liečby. Pegasys injekcia sa podáva spravidla pred spaním.

Pegasys je určený na podkožné použitie. Znamená to, že Pegasys sa podáva injekčne pomocou krátkej ihly do tukového tkaniva pod kožu brušnej steny alebo stehna. Ak si budete tento liek podávať sami, dostanete pokyny, ako si dať správne injekciu. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri „Ako si podať Pegasys“).

Pegasys používajte presne podľa pokynov svojho lekára a počas obdobia, ktoré vám váš lekár predpísal.

Ak máte pocit, že účinok Pegasysu je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kombinovaná liečba s ribavirínom pri chronickej hepatitíde C (všetci pacienti vo veku 5 rokov a starší)

V prípade kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom, dodržiavajte dávkovanie, ktoré vám odporučil váš lekár.

Kombinovaná liečba s inými liekmi pri chronickej hepatitíde C (všetci pacienti vo veku 5 rokov a starší)

V prípade kombinovanej liečby s Pegasysom, dodržiavajte dávkovanie, ktoré vám odporučil váš lekár a prečítajte si tiež písomné informácie akýchkoľvek ďalších liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Pegasysom.

Ak použijete viac Pegasysu ako máte

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Pegasys

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 1 alebo 2 dňami, odporúčanú dávku si podajte čím skôr. Ďalšiu injekciu si podajte v plánovanom dni.

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 3 – 5 dňami, odporúčanú dávku si podajte čím skôr. Nasledujúce dávky používajte v 5-dňových intervaloch, kým opäť neprejdete na pravidelné podávanie lieku v plánovaný deň týždňa.

Napríklad: Vaším pravidelným dňom podávania injekcie Pegasysu je pondelok. V piatok si spomeniete, že ste si nepodali injekciu v pondelok (t.j. pred 4 dňami). Svoju plánovanú dávku si potom podáte okamžite v piatok a nasledujúcu injekciu si podáte v stredu (t.j. 5 dní po piatkovej dávke). Ďalšiu injekciu si podáte v pondelok, t.j. 5 dní po stredajšej injekcii. Týmto opäť prechádzate na svoje pravidelné podávanie injekcie v plánovaný deň týždňa, pričom v podávaní injekcií pokračujete každý pondelok.

Ak zistíte, že ste si zabudli podať injekciu pred 6 dňami, počkajte a odporúčanú dávku si podajte na nasledujúci deň, váš plánovaný deň pravidelného podávania injekcie.

Ak by ste potrebovali pomoc pri zvládnutí podania omeškanej dávky lieku Pegasys, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pri používaní Pegasysu samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom sa u niektorých ľudí objavila depresia a v niektorých prípadoch mali samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti iným osobám ako sú myšlienky ohroziť život druhých). Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Ak sa u vás vyskytne depresia alebo samovražedné myšlienky alebo zmeny správania, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Možno bude vhodné požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol rozpoznať príznaky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Rast a vývoj (deti a dospievajúci):

Niektoré deti a dospievajúci, ktorí sa liečili Pegasysom na chronickú hepatitídu B po dobu 48 týždňov nerástli a nepribrali na hmotnosti tak, ako sa v ich veku očakávalo. Nie je zatiaľ známe, či dosiahnu svoju očakávanú výšku a hmotnosť po ukončení liečby.

Niektoré deti a dospievajúci s chronickou hepatitídou C počas liečby Pegasysom v kombinácii s ribavirínom v trvaní do 1 roka nerástli a nepribrali na hmotnosti tak, ako sa očakávalo. Väčšina detí dosiahla svoju plánovanú výšku do dvoch rokov po ukončení liečby a väčšina z ostatných detí do šesť rokov po ukončení liečby. Je možné, že liečba Pegasysom môže ovplyvniť konečnú výšku v dospelosti.

Ak zaznamenáte akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to ihneď svojmu lekárovi: silná bolesť na hrudníku; pretrvávajúci kašeľ; nepravidelná činnosť srdca; sťažené dýchanie; zmätenosť; depresia; silná bolesť žalúdka; čerstvá krv v stolici (alebo čierna, smolnatá stolica); silné krvácanie z nosa; horúčka alebo triašky; problémy so zrakom. Tieto vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžete potrebovať sùrne lekárske ošetrovanie.

Veľmi časté vedľajšie účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb) sú:

Poruchy metabolizmu a výživy: strata chuti

Psychické poruchy a poruchy nervového systému: pocit depresie (pocit sklúčenosti, pocit previnenia alebo beznádeje), úzkosť, nespavosť, bolesť hlavy, problém sústrediť sa a závrat

Poruchy dýchania: kašeľ, skrátenie dychu

Poruchy tráviaceho traktu: hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha

Poruchy kože: vypadávanie vlasov a kožné reakcie (vrátane svrbenia, dermatitídy a suchej kože)

Poruchy svalov a kostí: bolesť kĺbov a svalov

Celkové poruchy: horúčka, slabosť, únava, triaška, zimnica, bolesť, reakcia v mieste podania injekcie a podráždenosť (ľahko sa rozčúliť)

Časté vedľajšie účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: hubovité, vírusové a bakteriálne infekcie, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, plesňová infekcia ústnej dutiny a herpes (často sa opakujúca vírusová infekcia, ktorá postihuje pery a ústa)

Poruchy krvi a lymfatického systému: nízky počet krvných doštičiek (ovplyvňujú zrážanlivosť krvi), anémia (nízky počet červených krviniek) a zväčšenie lymfatických uzlín

Poruchy hormonálneho systému: nadmerná činnosť a nedostatočná činnosť štítnej žľazy

Psychické poruchy a poruchy nervového systému: zmeny nálady a citov, agresivita, nervozita, pokles pohlavnej túžby, porucha pamäti, strata vedomia, znížená pevnosť svalov, migréna, necitlivosť, pichanie, pocit pálenia, tras, porucha chuti, nočné mory, ospalosť

Poruchy oka: neostré videnie, bolesť oka, zápal oka a suché oči

Poruchy ucha a labyrintu: bolesť ucha

Poruchy srdca a ciev: zrýchlená činnosť srdca, búšenie srdca, opuch končatín, sčervenanie

Poruchy dýchania: dýchavičnosť po námahe, krvácanie z nosa, zápal nosohltanu, infekcie nosovej dutiny a prínosových dutín (vzduchom vyplnený priestor v čelovej kosti a tvárových kostiach), nádcha, bolesť hrdla

Poruchy tráviaceho traktu: vracanie, poruchy trávenia, ťažkosti pri prehĺtaní, vredy v ústnej dutine, krvácanie ďasien, zápal jazyka a sliznice ústnej dutiny, plynatosť (zvýšené množstvo vzduchu alebo plynov), sucho v ústach a úbytok hmotnosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva: vyrážka, zvýšené potenie, psoriáza, žihľavka, ekzém, zvýšená citlivosť na slnečné žiarenie, nočné potenie

Poruchy svalov a kostí: bolesť chrbtice, zápal kĺbov, svalová slabosť, bolesť kostí, bolesť krku, bolesť svalov, svalové kŕče

Poruchy reprodukčného systému: impotencia (neschopnosť dosiahnuť erekciu)

Celkové poruchy: bolesť hrudníka, príznaky podobné chrípke, malátnosť, letargia, návaly tepla, smäd

Menej časté nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: infekcia pľúc, infekcia kože

Benígne a malígne nádory: nádor pečene

Poruchy imunitného systému: sarkoidóza (oblasti zapáleného tkaniva objavujúce sa po tele), zápal štítnej žľazy

Poruchy hormonálneho systému: diabetes (vysoká hladina cukru v krvi)

Poruchy metabolizmu a výživy: dehydratácia

Psychické poruchy a poruchy nervového systému: samovražedné myšlienky, halucinácie, periférna neuropatia (ochorenie postihujúce nervy na končatinách)
Poruchy oka: krvácanie do sietnice (zadná časť oka)
Poruchy ucha a labyrintu: strata sluchu
Poruchy srdca a ciev: vysoký krvný tlak
Poruchy dýchania: piskot
Poruchy tráviaceho traktu: krvácanie zažívacieho traktu
Poruchy pečene a žlčových ciest: porucha funkcie pečene

Zriedkavé nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) sú:

Infekcie a nákazy: infekcia srdca, infekcia vonkajšieho ucha
Poruchy krvi a lymfatického systému: závažný pokles červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému: ťažká alergická reakcia, systémový lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom organizmus útočí na svoje vlastné bunky), reumatoidná artritída (autoimunitné ochorenie)
Poruchy hormonálneho systému: diabetická ketoacidóza ako komplikácia nekontrolovaného diabetu
Psychické poruchy a poruchy nervového systému: samovražda, psychotické ochorenia (ťažké zmeny osobnosti a zhoršenie normálnych sociálnych funkcií), kóma (hlboké, dlho trvajúce bezvedomie), záchvat, obrna tváre (oslabenie tvárových svalov)
Poruchy oka: zápal a opuch optického nervu, zápal sietnice, vred rohovky
Poruchy srdca a ciev: infarkt myokardu, zlyhanie srdca, bolesť srdca, zrýchlená činnosť srdca, poruchy rytmu alebo zápal výstelky srdca a srdcového svalu, krvácanie do mozgu a zápal v cievach
Poruchy dýchania: intersticiálna pneumónia (zápal pľúc vrátane úmrtia), krvné zrazeniny v pľúcach
Poruchy tráviaceho traktu: žalúdočný vred, zápal pankreasu
Poruchy pečene a žlčových ciest: zlyhanie pečene, zápal žlčových ciest, stukovatenie pečene
Poruchy svalov a kostí: zápal svalov
Poruchy obličiek: zlyhanie obličiek
Úrazy a otravy: predávkovanie liekom

Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky kombinovanej liečby Pegasysom a ribavirínom (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) sú:

Poruchy krvi: aplastická anémia (zlyhanie kostnej drene, ktorá tvorí červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky)
Poruchy imunitného systému: idiopatická (alebo trombotická) trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba podliatin, krvácanie, pokles krvných doštičiek, anémia a extrémna únavnosť)
Poruchy oka: strata zraku
Poruchy kože a podkožného tkaniva: toxická epidermálna nekrolýza/Stevensov-Johnsonov syndróm/erythema multiforme (spektrum vyrážok rôzneho stupňa závažnosti, vrátane úmrtia, ktoré môžu byť spojené s výskytom pľuzgierov v ústach, nose, očiach a na ostatných slizniciach a s olupovaním postihnutých oblastí kože), angioedém (opuch na koži a mukóza)

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou výskytu:

Poruchy krvi a lymfatického systému: izolovaná aplázia červených krviniek (závažná forma anémie, pri ktorej je znížená alebo zastavená tvorba červených krviniek) bola hlásená veľmi zriedkavo; môže mať za následok príznaky ako je pocit veľkej únavy bez žiadnej energie
Poruchy imunitného systému: Vogt-Koyanagi-Haradove ochorenie – zriedkavé ochorenie charakterizované stratou zraku, sluchu a pigmentácie kože; odvrhnutie transplantátu pečene a obličiek
Psychické poruchy a poruchy nervového systému: mánia (obdobie prehnane zvýšenej aktivity), bipolárne poruchy (obdobie prehnane zvýšenej aktivity striedané so smútkom a zúfalstvom), myšlienky ohroziť život iných osôb, mozgová príhoda
Poruchy oka: zriedkavá forma odlúčenia sietnice s tekutinou v sietnici
Poruchy srdca a ciev: periférna ischémia (nedostatočné zásobenie končatín krvou)

Poruchy trávaiceho traktu: ischemická kolitída (nedostatočné prekrvenie čriev), zmeny sfarbenia jazyka

Poruchy svalov a kostí: ťažké poškodenie svalov a bolesť

Plúcna arteriálna hypertenzia- ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné pečenné problémy (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby Pegasysom.

Ak sa liek Pegasys podáva samostatne pacientom s hepatitídou B alebo C, pravdepodobnosť niektorých z týchto účinkov je nižšia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pegasys

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote 2°C – 8°C. Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak zistíte že je injekčná striekačka alebo balenie ihly poškodené, ak je roztok zakalený, alebo ak obsahuje plávajúce častice alebo ak má liek inú farbu ako bezfarebnú až svetložltú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pegasys obsahuje

- Liečivo je peginterferón alfa-2a. Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 90, 135 alebo 180 mikrogramov peginterferónu alfa-2a.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, natriumacetát, kyselina octová, voda na injekciu.

Ako vyzerá Pegasys a obsah balenia

Pegasys sa dodáva ako injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (0,5 ml), súčasťou balenia je injekčná ihla.

Pegasys 90 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka má vyznačené dieliky zodpovedajúce 90 mikrogramom (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg a 10 µg. Je dostupný v balení s 1 naplnenou injekčnou striekačkou.

Pegasys 135 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka má vyznačené dieliky zodpovedajúce 135 mikrogramom (µg), 90 µg, 45 µg. Je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 4 alebo v spoločnom balení (2 balenia po 6 ks) 12 naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Pegasys 180 mikrogramov injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka má vyznačené dieliky zodpovedajúce 180 mikrogramom (μg), 135 μg a 90 μg . Je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 4 alebo v spoločnom balení (2 balenia po 6 ks) 12 naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

Výrobca

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Rakúsko

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Ako si podať Pegasys

Nasledovné pokyny vám vysvetlia, ako si vy alebo vaše dieťa môžete podať injekciu lieku Pegasys naplnenej injekčnej striekačky. Pozorne si, prosím, prečítajte tieto pokyny, pričom postupujte krok za krokom. váš lekár resp. jeho sestra vás naučia, ako sa správne podávajú tieto injekcie.

Príprava

Pred manipuláciou s liekom alebo s akýmkoľvek pomôckami na podanie injekcie si dôkladne umyte ruky.

Najskôr si pripravte všetky potrebné pomôcky na podanie injekcie:

Pomôcky nachádzajúce sa v balení:

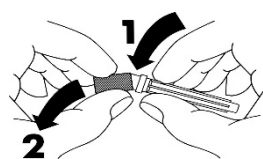
- naplnená injekčná striekačka lieku Pegasys
- injekčná ihla

Pomôcky, ktoré sa nenachádzajú v balení:

- tampón
- obväz alebo sterilná gáza
- leukoplast
- nádoba na odpadový materiál

Príprava injekčnej striekačky a ihly na injekciu

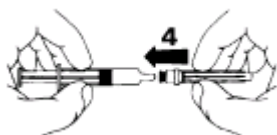
- Z opačného konca ihly snímte ochrannú čiapočku (1-2).



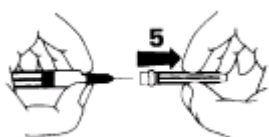
- Zo striekačky odstráňte gumový kryt (3) tak, aby ste sa pritom nedotkli hrotu injekčnej striekačky.



- Ihlu pevne nasadíte na hrot striekačky (4).



- Z ihly odstráňte ochranný kryt (5).

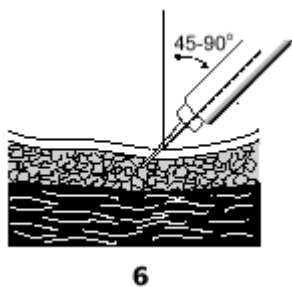


- Kvôli odstráneniu vzduchových bublín z injekčnej striekačky, uchopte injekčnú striekačku tak, aby jej hrot smeroval nahor. Jemne poklepte po injekčnej striekačke, aby sa bubliny dostali nahor. Potom pomaly stláčajte piest až po stanovenú dávku, pri ktorej sa okraj piestu dotýka injekčnej striekačky. Na ihlu nasad'te kryt a injekčnú striekačku dajte do vodorovnej polohy.
- Pred injekciou nechajte roztok zohriať na izbovú teplotu resp. zohrejte ho medzi dlaňami.
- Pred podaním injekcie skontrolujte roztok zrakom. Injekcia sa nesmie podať, ak roztok má zmenenú farbu alebo ak obsahuje tuhé častočky.

Teraz ste pripravený(á) na podanie injekcie.

Podanie injekcie

- Vyberte si miesto vpichu na bruchu alebo stehne (s výnimkou pupka alebo pása). Pri každej injekcii zmeňte miesto vpichu.
- Miesto vpichu pred podaním injekcie očistite a vydezinfikujte pomocou čistiacieho tampónu.
- Počkajte, kým miesto vpichu uschne.
- Odstráňte ochranný kryt ihly.
- Stlačením kože medzi prstami jednej ruky vytvorte kožnú riasu. Druhou rukou uchopte injekčnú striekačku tak, akoby ste držali ceruzku.
- Do kožnej riasy vpichnete ihlu pod uhlom 45- 90° (6).



- Vytlačte obsah injekčnej striekačky jemným stlačením piestu smerom nadol pod náležitým uhlom.
- Vytiahnite ihlu z kože.
- Ak je to nevyhnutné, stlačte miesto vpichu na niekoľko sekúnd suchým obvazom alebo sterilnou gázou.

Nemasírujte miesto vpichu. Ak sa vyskytne krvácanie, miesto vpichu prelepte náplasťou.

Odstránenie injekčných materiálov

Injekčná striekačka, ihla a všetky ostatné injekčné materiály sú určené na jednorazové použitie a musia byť po použití zlikvidované. Injekčnú striekačku a ihlu bezpečne odložte do uzatvorenej nádoby. Vhodnú nádobu si vypýtajte od svojho lekára, lekárnika alebo v nemocnici.