

Збирен извештај за особините на лекот



de

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Pegasys 180 микрограми раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Pegasys 180 микрограми раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц
Секој шприц со 0,5 ml на раствор содржи 180 микрограми peginterferon alfa-2a*.

Јачината се однесува на количеството на interferon alfa-2a во peginterferon alfa-2a, без оглед на пегилација.

*Активната компонента, peginterferon alfa-2a, е ковалентен конјугат на протеинот interferon alfa-2a произведен со ДНК рекомбинантна технологија во бактеријата *Escherichia coli* со bis-(monomethoxy polyethylene glycol).

Јачината на овој лек не смее да се споредува со некој од другите пегилирани или непегилирани протеини од иста терапевтска група. Дополнителни информации, побарајте во делот 5.1.

Експииенси со познат ефект: Бензил алкохол (10 mg/1 ml)

За целосна листа на експииенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјекција).

Растворот е бистар и безбоен до бледојолт.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хроничен хепатитис Б

Возрасни пациенти

Pegasys е индициран за лекување на хроничен хепатитис Б позитивен на антигените на обвивката на вирусот на хепатитис Б (HbeAg) позитивен или HbeAg-негативен (ХБВ), кај возрасни пациенти со компензирана болест на црниот дроб и докажана репликација на вирусот, зголемено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT) и хистолошки докажано воспаление на црниот дроб и/или фиброза (видете делови 4.4 и 5.1).



Педијатриски пациенти на возраст од 3 години и постари

Pegasys е индициран за лекување на HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б кај деца кои немаат цироза и адолесценти на возраст од 3 години и постари со докажана вирусна репликација и постојано зголемено ниво на ALT во серум. Во однос на одлуката за започнување на третманот кај педијатриски пациенти видете делови 4.2, 4.4 и 5.1.

Хроничен хепатитис Ц

Возрасни пациенти

Pegasys во комбинација со други лекови е индициран за лекување на хроничен хепатитис кај пациенти со компензирана болест на црниот дроб (видете делови 4.2, 4.4 и 5.1).

За генотип специфичната активност на вирусот на хепатитис Ц (ХЦВ), видете во делови 4.2 и 5.1.

Педијатриски пациенти на возраст од 5 години и постари

Pegasys во комбинација со ribavirin е индициран за лекување на хроничен хепатитис Ц кај деца и адолесценти на возраст од 5 години или постари кои претходно не биле лекувани и кои имале позитивен наод за HCV RNA во серумот.

Кога се одлучува лекувањето да започне во период на детство, важно е да се земе во предвид дека комбинираната терапија предизвикува инхибиција на раст. Реверзибилноста на инхибицијата на растот е неизвесна. Одлуката за лекувањето треба да се донесе за секој пациент поединечно (видете дел 4.4).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето смее да го започне само лекар кој има искуство во лекување на пациенти со хепатитис Б или Ц.

Ве молиме погледнете го и збирниот извештај за лековите кои се употребуваат во комбинација со лекот Pegasys.

Монотерапијата за хепатитис Ц треба да биде спроведена само во случај кога постојат контраиндикации за употреба на другите лекови.

Дозирање

Хроничен хепатитис Б – возрасни пациенти

Препорачана доза и времетраење на лекувањето со лекот Pegasys како за HBeAg-позитивен, така и за HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б изнесува 180 микрограми



еднаш неделно во тек на 48 недели. За информации околу предиктивните вредности за одговорот на третманот, видете дел 5.1.

Хроничен хепатитис Ц

Третман на возрасни пациенти кои за прв пат започнуваат со лекување

Препорачана доза за Pegasys е 180 микрограми еднаш неделно во комбинација со перорално администриран ribavirin или како монотерапија.

Дозата на ribavirin кој треба да се употребува во комбинација со лекот Pegasys, прикажана е во табела 1. Наведените дози на ribavirin треба да се земаат со храна.

Времетраење на лекувањето – двојна терапија на лекот Pegasys и ribavirin

Времетраењето на комбинираното лекување со ribavirin за хроничен хепатитис Ц зависи од генотипот на вирусот.

Пациентите заразени со HCV генотип 1 кај кои HCV RNA е детектибилна во 4-та недела, без оглед на количината на вирусот пред лекувањето, мора да подлежат со лекување во времетраење од 48 недели.

Лекувањето во времетраење од 24 недели може да биде како можност за пациенти заразени со

- генотип 1 со мала количина на вирус (LVL - low viral load) ($\leq 800\,000$ IU/ml) на почетокот од лекувањето или
- генотип 4

кои станале HCV RNA негативни во 4-та недела и останале негативни на 24-та недела. Сепак, лекувањето кое трае вкупно 24 недели може да биде поврзано со зголемен ризик од релапс за разлика од лекувањето кое трае 48 недели (видете дел 5.1). Кај таквите пациенти, кога се носи одлуката за времетраење на лекувањето, треба да се земе во предвид каква е подносливоста на комбинираното лекување, како и додатните прогностички фактори како што е степенот на фиброза. Скратување на времетраењето на лекување за пациенти со генотип 1 и со голема количина на вирус (HVL - high viral load) ($> 800\,000$ IU/ml) на почетокот на лекувањето кои во 4-та недела станале HCV RNA негативни и останале HCV RNA негативни и во 24-та недела, треба да се разгледуваат со голема претпазливост затоа што ограничените достапни податоци укажуваат дека скратување на времетраењето на лекувањето може значајно негативно да влијае врз одржливиот вирусолошки одговор.

Пациентите заразени со HCV генотип 2 или 3 кај кои HCV RNA е забележлива во 4-та недела, без оглед на количината на вирусот пред лекувањето, мора да се лекуваат во времетраење од 24 недели. Лекувањето во времетраење од само 16 недели може да се примени за одбрани пациенти заразени со генотип 2 или 3 со LVL ($\leq 800\,000$ IU/ml) на почетокот на лекувањето, кои станале HCV негативни до 4-та недела од лекувањето и останале HCV негативни до 16-та недела од лекувањето. Целокупното лекување во времетраење од 16 недели може да биде поврзано со помала можност за развој на одговор и да е поврзано со поголем ризик од појава на релапс за разлика од 24 неделното лекување



(видете дел 5.1). Кај таквите пациенти кога се носи одлука дали да се отстапи од стандарното лекување во времетраење од 24 недели, треба да се земат во предвид подносливоста на комбинираното лекување, како и дали се присутни додатни клинички или прогностички фактори како што е степенот на фиброза. Скратување на времетраењето на лекување за пациенти со генотип 2 или 3 и со HVL ($> 800\,000\text{ IU/ml}$) на почетокот од лекувањето, кои станале HCV негативни до 4-та недела, треба внимателно да се размисли затоа што тоа може значајно негативно да влијае на одржливиот вирусолошки одговор (видете табела 1).

Достапните податоци за пациенти заразени со генотип 5 или 6 се ограничени, затоа се препорачува комбинирано лекување со 1000/1200 mg ribavirin во времетраење од 48 недели.

Табела 1: Препорачани дози за комбинирана терапија кај возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц

Генотип	Доза на Pegasys	Доза на Ribavirin	Времетраење на лекувањето
Генотип 1 LVL со RVR*	180 микрограми	$<75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 недели или 48 недели
Генотип 1 HVL со RVR*	180 микрограми	$<75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 недели
Генотип 4 со RVR*	180 микрограми	$<75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	24 недели или 48 недели
Генотип 1 или 4 без RVR*	180 микрограми	$<75\text{ kg} = 1000\text{ mg}$ $\geq 75\text{ kg} = 1200\text{ mg}$	48 недели
Генотип 2 или 3 без RVR**	180 микрограми	800 mg	24 недели
Генотип 2 или 3 LVL без RVR**	180 микрограми	800 mg ^(a)	16 недели ^(a) или 24 недели
Генотип 2 или 3 HVL со RVR**	180 микрограми	800 mg	24 недели

*RVR = рапиден вирусолошки одговор (HCV RNA недетектибилна) на 4-та недела и HCV RNA недетектабилна на 24-та недела;

**RVR = рапиден вирусолошки одговор (HCV RNA недетектибилна) по 4-та недела
LVL = $\leq 800\,000\text{ IU/ml}$; HVL = $> 800\,000\text{ IU/ml}$.

^(a)Моментално не е јасно дали поголема доза на ribavirin (на пример 1000/1200 mg/ден врз основа на телесната тежина) резултира со зголемен степен на одржлив вирусолошки одговор (sustained virological response – SVR) во однос на доза од 800 mg/ден, кога лекувањето е скратено на 16 недели.

Конечното клиничко влијание на скратеното почетно лекување од 16 недели наместо 24 недели не е познато, земајќи ја предвид потребата од повторно лекување на пациентите кои не одговараат на лекување и пациенти во релапс.

Препорачано времетраење на монотерапија на лекот Pegasys е 48 недели.

Третман на возрасни пациенти кои претходно биле лекувани

Препорачаната доза на лекот Pegasys во комбинација со ribavirin е 180 mcg еднаш неделно субкутано администриран. Кај пациентите чија тежина изнесува $< 75\text{ kg}$ потребно е да се употреби дневна доза од 1000 mg ribavirin, а кај пациентите чија тежина изнесува $\geq 75\text{ kg}$



потребно е да се употреби дневна доза од 1200 mg ribavirin без разлика на генотипот на вирусот.

Кај пациентите кај кои вирусот е детектабилен во 12-та недела, потребно е да се прекине лекувањето. Препорачано вкупно времетраење на лекувањето изнесува 48 недели. Ако се разгледува како можност за лекување на пациенти заразени со вирусен генотип 1 кои претходно не одговорице на лекување со peginterferon и ribavirin, препорачано вкупно времетраење на лекувањето изнесува 72 недели (видете дел 5.1).

Возрасни пациенти со HIV-HCV коинфекција

Препорачана доза на лекот Pegasys, за употреба како монотерапија или во комбинација со ribavirin, изнесува 180 микрограми еднаш неделно, администрирани субкутано во тек на 48 недели. Кај пациенти заразени со HCV генотип 1 и телесна тежина < 75 kg потребно е да се употреби дневна доза од 1000 mg ribavirin, а кај пациентите чија телесна тежина изнесува ≥ 75 kg потребно е да се употребува дневна доза од 1200 mg ribavirin. Пациентите заразени со други генотипови на HCV (освен генотип 1) треба да употребуваат дневна доза од 800 mg ribavirin. Времетраењето на лекување пократко од 48 недели не е доволно истражувано.

Времетраење на лекување кога Pegasys се употребува во комбинација со други лекови

Ве молиме исто така погледнете го збирниот извештај за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со лекот Pegasys.

Предвидливост на одговор и изостанување на одговор при двојна терапија со лекот Pegasys и ribavirin – кај пациенти кои прв пат започнуваат со лекување

Докажано е дека како показател на одржлив одговор се јавува раниот вирусолошки одговор до 12-та недела, дефиниран како намалување на количината на вирусот за 2 log или недетектибилно ниво на HCV RNA (видете табела 2 и 13).

Табела 2: Предиктивна вредност на вирусолошки одговор во 12-та недела при употребата според препорачаниот начин на дозирање на комбинирана терапија со лекот Pegasys кај возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц

Генотип	Негативен			Позитивен		
	Без одговор до 12-та недела	Без одржлив одговор	Предиктивна вредност	Одговор до 12-та недела	Одржлив одговор	Предиктивна вредност
Генотип 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Генотип 2 и 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Негативна предиктивна вредност за одржлив одговор кај пациенти лекувани само со лекот Pegasys изнесувала 98%.

Слична негативна предиктивна вредност забележана е кај пациенти коинфицирани со HIV-HCV лекувани само со лекот Pegasys или во комбинација со ribavirin (100% (130/130) или 98% (83/85), соодветно). Позитивни предиктивни вредности од 45% (50/110) и 70%



(59/84) забележани се за генотип 1 и генотип 2/3 кај пациенти коинфицирани со HIV-HCV кои се лекуваат со комбинирана терапија.

Предвидливост на одговор односно изостанување на одговор при двојна терапија со лекот Pegasys и ribavirin – кај пациенти кои претходно биле лекувани

Кај пациентите кои претходно не одговориле на лекување и кои повторно се лекуваат 48 односно 72 недели, супресијата на вирусот во 12-та недела (недетектабилно ниво на HCV RNA дефинирано како < 50 IU/ml) се покажала како предиктивна за одржлив вирусолошки одговор. Веројатноста дека нема да се постигне одржлив вирусолошки одговор со лекување во времетраење од 48 односно 72 недели, ако супресија на вирусот не се постигне во 12-та недела, изнесувала 96% (363 од 380) и 96% (324 од 339), соодветно. Веројатноста дека ќе се постигне одржлив вирусолошки одговор со лекување во времетраење од 48 или 72 недели, и ако се постигне супресија на вирусот во 12-та недела изнесувала 35% (20 од 57) и 57% (57 од 100), соодветно.

Прилагодување на доза во случај на несакани реакции кај возрасни пациенти

Општо

Кога заради умерени до силни несакани реакции (клинички и/или лабораториски) потребно е да се прилагоди почетната доза, тогаш нејзиното намалување на 135 микрограми во главно е соодветно за возрасни пациенти. Меѓутоа, во некои случаи потребно е да се намали дозата на 90 микрограми односно 45 микрограми. Повторно зголемување на дозата до или на почетната доза треба да се примени кога несаканите реакции ќе исчезнат (видете делови 4.4 и 4.8).

Хематолошки несакани реакции (исто така видете табела 3)

Кај возрасни пациенти се препорачува намалување на дозата ако апсолутниот број на неутрофили (АБН) изнесува 500 до < 750 клетки/ mm^3 . Кај пациенти со АБН кој изнесува < 500 клетки/ mm^3 лекувањето треба да се прекине додека таа вредност не се нормализира до > 1000 клетки/ mm^3 . Повторно воведување на лекот Pegasys треба да започне со доза од 90 микрограми и треба да се следи бројот на неутрофили.

Намалување на дозата на 90 микрограми се препорачува ако нивото на тромбоцитите изнесува 25,000 до $< 50,000$ клетки/ mm^3 . Кога нивото на тромбоцити ќе падне на $< 25,000$ клетки/ mm^3 , се препорачува прекинување на третманот.

Специфични препораки за справување со новонастаната анемија во тек на терапијата, која мора да се третира, кај возрасни, се следниве: Дозата на ribavirin треба да се намали на 600 милиграми/ден (200 милиграми наутро и 400 милиграми навечер) во било кој од следните два случаи: (1) ако кај пациенти без изразени болести на кардиоваскуларниот систем хемоглобинот падне на вредност од < 10 g/dl односно $\geq 8,5$ g/dl или (2) ако кај пациенти со стабилна болест на кардиоваскуларниот систем хемоглобинот падне за ≥ 2 g/dl во било кој интервал од четири недели во тек на лекувањето. Не се препорачува враќање на почетната доза на ribavirin. Во било кој од следниве два случаи употребата на ribavirin треба да се прекине: (1) ако кај пациентите без изразена болест на кардиоваскуларниот систем



хемоглобинот падне под вредноста 8,5 g/dl, односно (2) ако пациент со стабилна болест на кардиоваскуларниот систем и понатаму има ниво на хемоглобин под 12 g/dl и покрај тоа што четири недели биле на лекување со намалена доза на ribavirin. Ако дојде до подобрување на абнормалните вредности, дозирањето на ribavirin може повторно да се отпочне во дози од 600 mg/ден и накнадно да се зголеми на 800 mg/ден, ако така процени лекарот. Не се препорачува враќање на почетната доза на ribavirin.

Табела 3: Прилагодување на дозата при несакани реакции кај возрасни пациенти (за понатамошни упатства видете во текстот погоре)

	Да се намали ribavirin на 600 mg	Да се прекине ribavirin	Да се намали Pegasys на 135/90/45 микрограми	Да се прекине Pegasys	Да се прекине комбинираното лекување
Апсолутен број на неутрофили			500 до <750 клетки/mm ³	<500 клетки/mm ³	
Број на тромбоцити			25 000 до <50 000 клетки/mm ³		<25000 клетки/mm ³
Хемоглобин -пациент без болест на срцето	<10 g/dl, и ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Хемоглобин -Стабилна болест на срцето	Намалување за ≥ 2 g/dl во текот на било кој 4 неделен интервал во тек на терапијата.	<12 g/dl и покрај четири неделното лекување со намалена доза			

Кај пациентите кои не го поднесуваат ribavirin, лекувањето треба да се продолжи само со лекот Pegasys.

Функција на црниот дроб

Кај пациентите со хроничен хепатитис Ц вообичаени се осцилации во лабораториските наоди за функцијата на црниот дроб. Кај пациентите лекувани со лекот Pegasys забележан е пораст на нивото на аланин аминотрансфераза (ALT) над почетните вредности, вклучувајќи ги и пациентите со вирусолошки одговор. Во клинички студии за хроничен хепатитис Ц кај возрасни пациенти, кај 8 од 451 пациенти кои примале комбинирана терапија, забележани се изолирани случаи на зголемување на нивото на ALT ($\geq x$ 10 од горна граница на нормала, односно $\geq 2 x$ од почетните вредности кај пациенти чија почетна вредност на ALT била $\geq 10 x$ од горна граница на нормала) кое е санирано без промена на дозата. Ако зголемување на вредноста на ALT е прогресивно или постојано, за почеток, дозата треба да се намали на 135 микрограми. Ако продолжи вредноста на ALT прогресивно да се зголемува и покрај намалувањето на дозата, односно ако зголемувањето е пропратено и со зголемено ниво на билирубин или зголемена декомпензација на црниот дроб, лекувањето треба да се прекине (видете дел 4.4).

Кај пациенти со хроничен хепатитис Б, честата е појавата на краткотрајно нагло зголемување на нивото на ALT кои понекогаш може да се зголемат и до 10 x горна



граница на нормала, што може да е знак за имунолошки клиренс. Лекувањето обично не се започнува ако ALT е > 10 x горна граница на нормала. Треба да се размисли и за продолжување на лекувањето со чести следења на функцијата на црниот дроб за време на нагло зголемување на вредноста на ALT. Ако дозата на лекот Pegasys се намали или лекот прекине да се употребува, лекувањето може да продолжи откако вредностите ќе почнат да се нормализираат (видете дел 4.4).

Посебна популација

Постари пациенти

Кај постари пациенти за време на лекувањето со лекот Pegasys не е потребно да се прилагодува препорачаната доза од 180 микрограми еднаш неделно (видете дел 5.2).

Оштетување на бубрежната функција

Не е потребно да се прилагодува дозата за возрасни пациенти со благо или умерено оштетување на бубрежната функција. Намалената доза од 135 mcg еднаш неделно се препорачува кај возрасни пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција или во терминална фаза на бубрежните болести (видете дел 5.2). Без оглед на почетната доза односно степенот на оштетување на бубрезите, овие пациенти треба да се следат и во случај на несакани реакции соодветно да се намали дозата на лекот Pegasys.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти со компензирана цироза (Child-Pugh стадиум A), Pegasys се покажал како ефикасен и безбеден. Pegasys не е испитуван кај пациенти со декомпензирана цироза (Child-Pugh стадиум B или C, или крварење од варикозитети на хранопровод) (видете дел 4.3).

Според Child-Pugh класификацијата, пациентите се поделени во групи: A, B и C, односно пациенти со благо оштетување, умерено оштетување и тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, што одговара на индексите 5-6, 7-9 односно 10-15.

Модифицирана промена

Проценка	Степен на нарушување	Индекс
Енцефалопатија	Нема	1
	Степен 1-2	2
	Степен 3-4*	3
Асцитис	Нема	1
	Благо	2
	Умерени	3
S-билирубин (mg/dl)	<2	1
	2,0 – 3	2
	>3	3
Меѓународен систем на единици SI= μ mol/l	3,51	1
	5,1	2
	3,51	3
S-албумин (g/dl)	3,5	1
	2,8	2
	2,3	3

INR	<1,7 1,7-2,3 >2,3	1 2 3
-----	-------------------------	-------------

*степен според Trey, Burnsu и Sanders (1996)

Педијатриска популација

Pegasys е контраиндициран кај новороденчиња и мали деца до 3 годишна возраст затоа што содржи бензил алкохол како ексципиентс (видете делови 4.3 и 4.4).

Пациентите кои го започнуваат лекувањето пред 18-от роденден треба да останат на педијатриски режим на дозирање до крајот на терапијата.

Дозирањето на Pegasys кај педијатриски пациенти е според телесната површина (body surface area, BSA).

За пресметка на BSA се препорачува да се употребува Мостелеровата равенка:

$$BSA(m^2) \equiv \sqrt{В и с и н а (cm) \times т е ж и н а (kg) / 3600}$$

Препорачано времетраење на терапијата е 48 недели кај пациенти со хроничен хепатитис Б

Пред почнување на терапијата за хроничен хепатитис Б, значајно зголемените нивоа во серум на ALT треба да бидат документирани. Стапката на одговор била пониска кај пациентите без или со минимално зголемување на нивото на ALT на почетокот (видете дел 5.1).

Времетраењето на лекувањето со лекот Pegasys во комбинација со ribavirin кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц зависи од генотипот на вирусот. Пациентите заразени со вирусен генотип 2 или 3 мораат да се лекуваат 24 недели, додека пациентите заразени со било кој друг генотип мораат да подлежат на лекување во времетраење од 48 недели.

Пациентите кои сеуште имаат детектибилни нивоа на HCV-RNA во рамките на почетните 24 недели од терапијата треба да прекинат со лекувањето затоа што веројатно дека со продолжување на лекувањето нема да постигнат одржлив вирусолошки одговор.

За деца и адолесценти на возраст од 3 до 17 години со хроничен хепатитис Б кои имаат BSA вредност поголема од 0,54 m² и за деца и адолесценти на возраст од 5 до 17 години со хроничен хепатитис Ц и BSA вредност поголема од 0,71 m², препорачаните дози за Pegasys се дадени во табела 4.

Табела 4: Препорака за дозирање на лекот Pegasys за педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Б и хроничен хепатитис Ц вирус

Интервал на телесна површина (BSA)(m ²)		Неделна доза (mcg)
хроничен хепатитис Ц	хроничен хепатитис Б	
0,71-0,74	0,54-0,74	65



0,75-1,08	90
1,09-1,51	135
>1,51	180

За педијатриски пациенти, според токсичноста, до три нивоа на дозни модификации можат да бидат направени пред прекинување на дозата и пред да се размисли за прекин на третманот (видете табела 5).

Табела 5: Препораки за дозни модификации на лекот Pegasys кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Б и хроничен хепатитис Ц

Почетна доза (mcg)	Прво ниво на редукција (mcg)	Второ ниво на редукција (mcg)	Трето ниво на редукција (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Препораки за дозни модификации на Pegasys врз основа на токсичност кај педијатриска популација со хроничен хепатитис Б и хроничен хепатитис Ц се дадени во табела 6.

Табела 6: Препораки за дозни модификации на лекот Pegasys за токсичност кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Б и хроничен хепатитис Ц

Токсичност	Дозна модификација на Pegasys
Неутропенија	500 до < 750 клетки/mm³: Веднаш се прилагодува 1 ниво. 250 до < 500 клетки/mm³: се прекинува со дозирањето до ≥ 1000 клетки/mm³, потоа се продолжува дозата со 2 ниво на прилагодување и следење. < 250 клетки/mm³ (или фебрилна неутропенија): третманот се прекинува.
Тромбоцитопенија	Тромбоцити 25,000 до <50,000 клетки/mm³: 2 ниво на прилагодување. Тромбоцити <25,000 клетки/mm³: прекин на третманот
Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT)	За постојани или зголемени нивоа ≥ 5 но <10 x Горна граница на нормала, се намалува дозата за едно ниво и се прилагодува и се следи неделно нивото на ALT за да се осигура дека е стабилно или се намалува За постојано ниво на ALT ≥ 10 x Горна граница на нормала третманот се прекинува.

Прилагодување на дозата кај педијатриски пациенти на терапија на Pegasys со ribavirin

Препорачана доза на ribavirin за деца и адолесценти на возраст од 5 до 17 години со



хроничен хепатитис Ц е врз основа на телесна тежина на пациентот, а целната доза е 15 mg/kg на ден поделена во две дози. Распоредот за дозирање кај деца и адолесценти со телесна тежина од 23 kg или поголема со употреба на ribavirin од 200 mg се наоѓа во табела 7. Пациентите и негувателите не смеат да се обидуваат да ги кршат таблетите од 200 mg.

Табела 7: Препораки за дозирање на ribavirin за педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц на возраст од 5 до 17 години

Телесна тежина kg (lbs)	Дневна доза на ribavirin (приближно 15mg/kg/ден)	Број на таблети на ribavirin
23-33 (51-73)	400 mg/ден	1 x 200 mg таблети предпладне 1 x 200 mg таблети попладне
34-46 (75-101)	600 mg/ден	1 x 200 mg таблети предпладне 2 x 200 mg таблети попладне
47-59 (103-131)	800 mg/ден	2 x 200 mg таблети предпладне 2 x 200 mg таблети попладне
60-74 (132-163)	1000 mg/ден	2 x 200 mg таблети предпладне 3 x 200 mg таблети попладне
≥75 (>165)	1200 mg/ден	3 x 200 mg таблети предпладне 3 x 200 mg таблети попладне

Значајно е да се напомене дека ribavirin никогаш не смее да се употребува како монотерапија. Ако поинаку не е наведено, за менаџирање на сите останати токсичности треба да се следат препораките за возрасни.

Токсичноста поврзана со лекување на ribavirin, како што е анемија која се јавува заради лекувањето, кај педијатриските пациенти се третира со намалување на полната доза. Нивота на намалување на дозата е наведено во табела 8.

Табела 8: Препораки за прилагодување на дозата на ribavirin кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц

Полна доза (приближно 15 mg/kg/ден)	Прилагодување на дозата за едно ниво (приближно 7,5 mg/kg/ден)	Број на таблети на ribavirin
400 mg/ден	200 mg/ден	1x 200 mg таблета предпладне
600 mg/ден	400 mg/ден	1 x 200 mg таблета предпладне 1 x 200 mg таблета попладне
800 mg/ден	400 mg/ден	1 x 200 mg таблета предпладне 1 x 200 mg таблета попладне
1000 mg/ден	600 mg/ден	1 x 200 mg таблета предпладне 2 x 200 mg таблети попладне
1200 mg/ден	600 mg/ден	1 x 200 mg таблети предпладне 2 x 200 mg таблети попладне

Ограничено е искуството за употреба на лекот Pegasys за лекување на педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц на возраст од 3 до 5 години или оние кои порано не одговарале на лекувањето. Нема податоци за употреба кај педијатриски пациенти со HIV-HCV коинфекција ниту кај оние со оштетена бубрежна функција.



Начин на употреба

Pegasys се употребува поткожно во абдомен или во бедро. Во студиите изложеноста на лекот Pegasys била намалена после употреба на лекот во пределот на надлактицата (видете дел 5.2).

Pegasys е дизајниран така да може да го употреби пациентот или негувателот. Секој шприц мора да го употреби само едно лице и е наменет за еднократна употреба.

Се препорачува соодветна обука за лицето кое ќе го употребува овој лек, а кое не е здравствен работник. Пациентот мора внимателно да го следи Упатството за пациентот кои е приложено во пакувањето од лекот.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната компонента, alfa interferon или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1
- Автоимун хепатитис
- Тешко оштетување на функцијата на црниот дроб или декомпензирана цироза на црниот дроб
- Претходна тешка болест на срцето вклучувајќи нестабилна или неконтролирана болест на срцето во претходните шест месеци (видете дел 4.4)
- Пациенти коинфицирани со HIV и HCV со цироза и Child-Pugh индекс ≥ 6 , освен ако се работи за индиректна хипербилирубинемија предизвикана од лекови како што се atazanavir и indinavir
- Комбинација со telbivudine (видете дел 4.5)
- Новороденчиња и мали деца до 3 годишна возраст заради ексципиенсот бензил алкохол (видете дел 4.4 за бензил алкохол)
- Кај педијатриски пациенти при постоење на или со историја на тешко психијатриско нарушување, особено тешка депресија, суицидни мисли или обид за самоубиство.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Психијатриски нарушувања и Централен Нервен Систем (ЦНС): Кај некои пациенти за време на лекување со лекот Pegasys забележани се тешки ефекти на ЦНС, особено депресија, склоност за самоубиство и обид за самоубиство, кои перзистирале и после прекин на лекувањето, во главно во тек на периодот на следење во времетраење од 6 месеци. За време на употреба на алфа интерферони забележани се и други влијанија врз ЦНС, вклучувајќи агресивно однесување (понекогаш насочено кон другите како мисли за убиство), биполарно нарушување, манија, конфузија и промена на менталната состојба. Сите пациенти треба внимателно да се набљудуваат за да се забележат било какви знаци или симптоми на психијатриско нарушување, како се појават симптоми на психијатриско нарушување, лекарот мора да биде свесен за потенцијалната сериозност на ситуацијата и



за несаканите реакции и мора да размисли за потребата од соодветно терапевтско менаџирање на овие симптоми. Ако психијатриските проблеми потраат или се влошат или пак се откријат самоубиствени мисли, се препорачува прекинување со лекувањето со лекот Pegasys, следење на пациентот и психијатриска интервенција по потреба.

Пациенти со тешка психијатриска состојба или пациенти со тешка психијатриска состојба во анамнеза: ако е проценето дека лекувањето со лекот Pegasys е неопходно кај пациенти кои боледуваат или боледувале од тешка психијатриска состојба, лекувањето треба да започне само после соодветна индивидуална дијагноза и терапевтски третман на психијатриската состојба.

Употреба на лекот Pegasys е контраиндицирана кај деца и адолесценти со постоечка или тешка психијатриска состојба во анамнеза (видете дел 4.3).

Пациенти кои употребуваат/злоупотребуваат средства за зависност: Пациенти заразени со HCV кои истовремено употребуваат средства кои предизвикуваат зависност (алкохол, канабис и слични) изложени се на зголемен ризик за развој на психијатриски нарушувања или влошување на веќе постоечките психијатриски нарушувања кога се лекуваат со алфа интерферони. Ако лекувањето со алфа интерферони кај таквите пациенти се процени дека е неопходно, пред започнување со лекувањето треба внимателно да се провери дали постојат пропратни психијатриски болести или и потенцијалот за употреба на други супстанции треба да биде внимателно проценет и менаџиран соодветно пред отпочнување на терапијата. По потреба треба да се примени интердисциплинарен пристап за оценка на состојбата, лекување и следење на такви пациенти, со помош на психотерапевт/психијатар или специјалист за лекување од зависност. Пациентите треба внимателно да се набљудуваат за време на лекувањето и после завршување на лекувањето. Се препорачува рана интервенција во случај на повторна појава или новонастанато психијатриско нарушување и при употреба на други супстанции.

Раст и развој (деца и адолесценти): За време на терапијата со лекот Pegasys +/- ribavirin во времетраење од 48 недели кај пациенти на возраст од 3 до 17 години намалување на телесната тежина и застој во растот биле често забележани (видете делови 4.8 и 5.1).

Очекуваниот бенефит од лекувањето потребно е кај секој поединечен случај внимателно да се процени во однос на податоците за безбедната употреба кај деца и адолесценти од клиничките студии (видете делови 4.8 и 5.1). Важно е да се земе во предвид дека третманот со Pegasys +/- ribavirin индуцира инхибиција на растот за време на третманот, чија реверзибилност е непозната.

Ризикот од инхибиција на раст треба да се процени во однос на карактеристиките на болеста кај децата, на пример знаци на прогресија на болеста (пред се фиброза), пропратни болести кои можат негативно да влијаат на прогресија на болеста (како што е коинфекција со HIV) како и прогностички фактори на одговор за ХБВ инфекција во главно поради ХБВ генотипот и нивото на ALT, за ХЦВ инфекција во главно поради ХЦВ генотип и нивото на ХЦВ-РНК) (видете дел 5.1).

Секогаш кога може, детето треба да се лекува после туберкулозниот раст за да се намали



ризикот од застој во растот. Нема податоци за долготрајни ефекти врз сексуланото созревање.

За да се подобри следливоста на биолошките лекови, заштитеното име и бројот на серијата на употребениот лек мора јасно да се забележат (наведат).

Лабораториски анализи пред лекувањето и за време на лекувањето

Пред почетокот на лекувањето со лекот Pegasys, за сите пациенти се препорачуваат стандардни хематолошки и биохемиски лабораториски анализи.

Подолу се наведени препорачаните почетни вредности за почнување на лекувањето:

- Тромбоцити $\geq 90\,000$ клетки/ mm^3
- АБН ≥ 1500 клетки/ mm^3
- Контролирана функција на тироидна жлезда (TSH и T4)

Хематолошките анализи треба да се повторуваат на 2 односно 4 недели, а биохемиските анализи на 4 недели. Повремено треба да се направат и додатни анализи за време на лекувањето (вклучувајќи следење на глукоза).

Во клиничките студии лекувањето со лекот Pegasys се поврзува со пад на вкупниот број на леукоцити и АБН, обично во рамки на првите 2 недели од лекувањето (видете дел 4.8). Продолжување на падот после 8 недели од лекувањето вообичаено било ретко. Намалување на апсолутниот број на неутрофили е реверзибилно и после намалување на дозата или прекин на лекувањето (видете дел 4.2) достигнува нормални вредности во интервал од 8 недели кај повеќето пациенти, а се враќа на почетни вредности кај сите пациенти после околу 16 недели.

Лекувањето со лекот Pegasys е поврзано со пад на бројот на тромбоцити кој во периодот на следење после завршување со употреба на лекот се враќа на ниво како и пред лекувањето (видете дел 4.8). Во некои случаи потребно е да се прилагоди дозата (видете дел 4.2).

Во клиничките студии со комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin, забележано е дека анемија (хемоглобин <10 g/dl) може да се јави кај до 15% од пациентите кои боледуваат од хроничен хепатитис Ц. Зачестеноста на анемијата зависи од времетраењето на лекувањето и дозата на ribavirin (видете дел 4.8). Ризикот од развој на анемија е поголем кај женската популација.

Потребна е претпазливост доколку Pegasys се употребува со други потенцијано миелосупресивни лекови.

Во литературата пријавени се панцитопенија и супресија на коскената срцевина кои се јавуваат во рамките на 3 до 7 недели после употреба на peginterferon и ribavirin истовремено со azathioprine. Оваа миелотоксичност била реверзибилна во рамките на 4 до 6 недели после завршување со употреба на HCV антивирусна терапија и истовремена употреба на azathioprine, и не се повторила после повторно воведување на било кој од овие лекови како монотерапија (видете дел 4.8).



Употребата на комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц кои не одговорице на претходно лекување не е доволно истражена кај пациенти кои го прекинале претходното лекување заради хематолошки несакани реакции. Лекарите кои размислуваат за лекување на такви пациенти мора внимателно да го проценат односот ризик и бенефит од повторното лекување.

Ендокрин систем

За време на употреба на alfa interferon, вклучително и Pegasys, забележано е нарушување на функцијата на тироидна жлезда односно влошување на веќе постоечките нарушувања на тироидната жлезда. Пред почетокот на лекувањето со лекот Pegasys, потребно е да се измери нивото на TSH и T4. Ако нивото на TSH може да се одржи во граници на нормала со фармацевтски средства, тогаш може да се започне/продолжи лекувањето со лекот Pegasys. Ако пациентот за време на лекувањето развие клинички симптоми кои укажуваат на можна дисфункција на тироидната жлезда, мора да се провери нивото на TSH (видете дел 4.8). Кај пациенти лекувани со лекот Pegasys забележани се појави на хипогликемија, хипергликемија и дијабетес мелитус (видете дел 4.8). Пациентите со овие состојби кои не можат успешно да се контролираат со лекови, не смеат да започнат со монотерапија со лекот Pegasys ниту комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin. Кај пациентите кај кои се јавила таква состојба за време на лекувањето и не може да се контролира со лекови, мора да се прекине лекувањето со лекот Pegasys односно лековите Pegasys и ribavirin.

Кардиоваскуларен систем

Хипертензија, суправентрикуларна аритмија, конгестивна срцева слабост, болка во гради и инфаркт на миокард поврзани се со лекувањето со алфа интерферони, вклучително и Pegasys. Се препорачува пациентите со претходни потешкотии со срцето пред почетокот на лекувањето да направат електрокардиограм. Доколку дојде до било какво влошување на кардиоваскуларниот статус, лекувањето мора да се одложи или прекине. Кај пациенти со кардиоваскуларни болести, ако се појави анемија ќе треба да се намали дозата односно прекине употребата на ribavirin (видете дел 4.2).

Функција на црн дроб

Лекувањето со лекот Pegasys треба да се прекине кај пациентите кои за време на лекувањето развиле знаци на хепатална декомпензација. Кај пациентите лекувани со лекот Pegasys, вклучувајќи и пациенти со вирусолошки одговор, забележано е зголемување на нивото на ALT над почетните вредности. Ако продолжи и понатаму да се зголемува нивото на ALT до клинички значајно ниво и покрај намалување на дозата, или е пропратено со зголемено ниво на директен билирубин, тогаш лекувањето треба да се прекине (видете делови 4.2 и 4.8).

Влошување на болеста за време на лекување на хроничен хепатитис Б, за разлика од хроничен хепатитис Ц, не е ретко и се карактеризира со карактеристично и значајно зголемување на нивото на ALT во серумот. Значајно нагло зголемување на нивото на трансаминази забележано е во клиничките студии на лекот Pegasys за време на лекување на HBV, а било пропратено со благи промени на другите параметри за функцијата на црниот дроб и без знаци за декомпензиран црн дроб. Кај отприлика половина од случаите



каде што нивото нагло надминало 10 x горна граница на нормала, дозата на лекот Pegasys е намалена или изоставена се до нормализација на нивото на трансаминазите, додека во другата половина терапијата е продолжена без промени. Кај сите случаи се препорачува почесто следење на функцијата на црниот дроб.

Пречувствителност

За време на лекувањето со alfa interferon ретко е забележана силна акутна реакција на пречувствителност (на пример уртикарија, ангиоедем, бронхоконстрикција, анафилакса). Ако дојде до такви реакции, лекувањето треба да се прекине и веднаш да се започне соодветна терапија. Во случај на транзитoren осип не е потребно да се прекине лекувањето.

Автоимуна болест

За време на лекувањето со алфа интерферони забележано е формирање на автоантитела и појава на автоимунни нарушувања. Пациентите кои што имаат предиспозиции за развој на автоимунни нарушувања изложени се на поголем ризик. Треба внимателно да се проценат пациентите со знаци и симптоми кои одговараат на оние кај автоимунни нарушувања и повторно да се разгледа односот бенефит и ризик кој го носи продолжувањето на лекувањето со интерферони (Видете *Ендокрин систем* во деловите 4.4 и 4.8).

Пријавени се случаи на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) синдром кај пациенти со хроничен хепатитис Ц лекувани со interferon. Овој синдром е грануломатозно воспалителен процес кој ги зафаќа очите, системот за слух, мозочните менинги и кожата. Доколку постои сомнеж за VKH синдром, антивирусната терапија би требало да се прекине и треба да се размисли за кортикостероидна терапија (видете дел 4.8).

Треска/инфекција

Иако треската може да биде поврзана со синдром сличен на грип кој често се појавува за време на лекување со интерферони, во случај на перзистентна треска треба да се исклучат други причинители, особено сериозни инфекции (бактериска, вирусна и габична) особено кај пациенти со неутропенија. Тешка инфекција (бактериски, вирусни, габични) и сепса се забележани за време на лекување со алфа интерферони, меѓу кои и лекот Pegasys. Треба веднаш да се започне со соодветно анти-инфективно лекување, а потребно е и да се разгледа можноста за прекинување на лекувањето.

Промена на очите

Ретинопатија, вклучувајќи крварење од мрежницата, макуларна дегенерација, папилоедем, очна невропатија и опструкција на артеријата или вената на мрежницата која може да резултира со губење на видот, ретко се пријавени за време на лекувањето со лекот Pegasys. Пред почеток на лекувањето, сите пациенти мора да направат преглед на очите. Пациентите кои се жалат од намалување на видот мораат што побрзо да се јават на комплетен очен преглед. Возрасни и педијатриски пациенти со веќе постоечки промени на видот (на пример со дијабетичка или хипертензивна ретинопатија) треба во тек на лекувањето со лекот Pegasys повторно да направат офталмолошки преглед. Лекувањето со лекот Pegasys треба да се прекине кај пациенти кај кои за време на



лекувањето ќе се развијат нови нарушувања или кај кои ќе дојде до влошување на веќе постоечките офталмолошки нарушувања.

Промени на белите дробови

Во текот на лекувањето со лекот Pegasys забележани се знаци на симптоми на бели дробови кои вклучувале диспнеја, белодробни инфилтрати, пнеумонија и пнеумонитис. Во случај на постојани или необјаснети белодробни инфилтрати или нарушување на белодробната функција лекувањето мора да се прекине.

Нарушување на кожата

Употребата на алфа интерферони поврзана е со појава или влошување на псоријаза и саркоидоза. Треба да се биде претпазлив за време на употреба на лекот Pegasys кај пациенти со псоријаза, а ако дојде до појава или влошување на псоријатични лезии, треба да се размисли да се прекине лекувањето.

Трансплантација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекувањето со лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти со пресаден црн дроб и други пресадени органи. Отфрлање на пресадениот црн дроб или бубрег пријавено е кај лекување само со лекот Pegasys како монотерапија или во комбинација со ribavirin.

Пациенти со HIV-HCV ко-инфекција

Погледнете во збирниот извештај за особините на лекот за поединечните антиретровирусни лекови кои се употребуваат истовремено со терапија за HCV за да се информирате и да може да ја менаџирате токсичноста специфична за секој лек, како и можноста за препокривање на токсичности со лекот Pegasys употребен заедно со ribavirin или без него. Во студијата NR15961, во која пациентите истовремено се лекувале со stavudine и interferon со ribavirin или без него, кај 3% (12/398) од случаите дошло до појава на панкреатитис и/или лактатна ацидоза.

Пациентите кои се ко-инфицирани со HIV и примаат високо активна антиретровирусна терапија таканаречена HAART (highly active antiretroviral therapy) изложени се на зголемен ризик од развој на лактатна ацидоза. Затоа треба да се внимава при воведување на лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти кои веќе примаат HAART терапијата (видете збирен извештај за особините на лекот ribavirin).

Пациентите истовремено заразени со HCV и HIV со напредната цироза кои примаат HAART, изложени се на зголемен ризик од хепатална декомпензација и можен фатален исход, ако се лекуваат со ribavirin во комбинација со interferon, вклучувајќи и Pegasys. Основни карактеристики на коинфицираните пациенти со цироза кои можат да бидат поврзани со декомпензација на црниот дроб се: зголемено ниво на билирубин во серумот, намалено ниво на хемоглобин, зголемено ниво на алкална фосфатаза или намален број на тромбоцити и лекување со didanosine (ddI).

Истовремена употреба на ribavirin и zidovudine се препорачува заради зголемен ризик од анемија (видете дел 4.5).



За време на лекувањето, пациентите истовремено заразени со HCV и HIV треба строго да се следат за појава на знаци и симптоми на декомпензација на црниот дроб (вклучувајќи асцит, енцефалопатија, крварење од варикозитети, оштетена синтетска функција на црниот дроб, на пример Child-Pugh индекс 7 или поголем). На Child-Pugh индексот можат да влијаат фактори поврзани со лекувањето (индиректна хипербилирубинемија, намален албумин) кои не се задолжително поврзани со декомпензација на црниот дроб. Лекувањето со лекот Pegasys треба веднаш да се прекине кај пациентите со декомпензиран црн дроб.

За пациентите кои се истовремено заразени со HIV и HCV со број на CD4 клетки помал од 200 клетки/ μ l достапни се ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста. Затоа потребна е внимателност за време на лекувањето на пациентите со низок број на CD4 клетки.

Дентални и перидонтални нарушувања

Кај пациенти лекувани со комбинација на лекот Pegasys и ribavirin, пријавени се дентални и перидонтални нарушувања кои би можеле да предизвикаат губење на забите. Дополнително сувоста на устата може да има штетни последици на забите и слuzницата на устата за време на долготрајно лекување со комбинација на лекот Pegasys и ribavirin. Пациентите треба темелно да ги мијат забите два пати дневно и редовно да одат на преглед кај стоматолог. Покрај тоа, кај некои пациенти може да дојде до повраќање. Ако дојде до такви реакции, треба да ги советуваат после тоа темелно да ја измијат устата.

Употреба на peginterferon како долготрајна монотерапија за одржување (неодобрена употреба)

Во рандомизирана, контролирана клиничка студија спроведена во САД (HALT-C) кај пациенти со HCV со различен степен на фиброза, кои не одговорице на лекување, испитувано е лекувањето само со лекот Pegasys во дози од 90 микрограми неделно во времетраење од 3,5 години, и не е забележано значајно намалување на напредување на фиброзата како ни клинички поврзани настани.

Експииенси

Pegasys содржи бензил алкохол. Не смее да се дава на предвреме родени деца и новороденчиња. Може да предизвика токсични реакции како и анафилактични реакции кај доенчиња и деца помали од 3 години.

Pegasys содржи помалку од 1mmol на натриум (23mg) по доза, и се смета дека речиси е „без натриум“ (без сол).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Студии за интеракција биле изведени само кај возрасни.

Употребата на лекот Pegasys во дози од 180 микрограми еднаш неделно во времетраење од 4 недели кај здрави машки пациенти немало никакви ефекти врз фармакокинетиката на mephenytoin, dapsonе, debrisoquine и tolbutamide, што укажува на тоа дека Pegasys нема



никаков ефект врз *in vivo* метаболичката активност на изоензимите на цитохром P450 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6.

Во истата студија забележано е зголемување на AUC на theophylline за 25% (показател за активността на цитохром P450 1A2), со што Pegasys се покажал како инхибитор на активността на цитохром P450 1A2. Кај пациенти кои истовремено употребувале theophylline и Pegasys треба да се следи концентрацијата на theophylline во серум и по потреба да се прилагоди дозата на theophylline. Најсилна интеракција помеѓу theophylline и лекот Pegasys се очекува после 4-та недела од лекувањето со лекот Pegasys.

Пациенти инфицирани само со HCV или само со HBV

Фармакокинетската студија во која биле вклучени 24 HCV пациенти истовремено лекувани со метадонска терапија за одржување (просечна доза од 95 mg, интервал од 30 mg до 150 mg), лекувањето со лекот Pegasys во дози од 180 микрограми поткожно еднаш неделно, во тек на 4 недели, било поврзано со 10% до 15% поголеми средни нивоа на methadone за разлика од почетните. Клиничкото значење на овој наод не е познат, иако пациентите треба да се набљудуваат заради знаци и симптоми за метадонска токсичност. Ризик од продолжување на QTc интервалот треба да биде земен во предвид особено кај пациенти кои примаат поголеми дози на methadone.

Ribavirin, кој има инхибиторен ефект на инозин монофосфат дехидрогеназа, може да интерферира со метаболизмот на azathioprine и веројатно да доведе до акумулирање на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP), кој бил поврзан со миелотоксичност кај пациенти лекувани со azathioprine. Истовремена употреба на peginterferon alfa -2a и ribavirin заедно со azathioprine треба да се избегнува. Во определени случаи каде што бенефитот од истовремена употреба на ribavirin и azathioprine го оправдува потенцијаниот ризик, се препорачува строго следење од страна на хематолог за време на истовремената употреба со azathioprine заради препознавање на знаци за миелотоксичност, ако се јави миелотоксичност лекувањето со овие лекови мора да се прекине (видете дел 4.4). Резултатите од фармакокинетската пивот фаза 3 студија покажале дека не постои фармакокинетска интеракција на lamivudine со лекот Pegasys кај пациенти заболени од HBV или помеѓу лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти заболени од HCV.

Клиничката студија со комбинација на telbivudine 600 mg/ден со пегилиран interferon alfa-2a, 180 микрограми еднаш неделно, за субкутана администрација за лекување на HBV, покажала дека оваа комбинација е поврзана со зголемен ризик од развој на периферна невропатија. Механизмот на појава на овие настани не е познат, затоа истовремена употреба на telbivudine и други интерферони (пегилирани или стандардни) може исто така да носи зголемен ризик. Освен тоа, бенефитот од комбинацијата на telbivudine со interferon alfa (пегилиран или стандарден) не е темелно потврден. Затоа комбинацијата на лекот Pegasys и telbivudine е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Пациенти со HIV-HCV коинфекција



Кај 47 пациенти коинфицирани со HIV и HCV не е јасно докажана интеракција помеѓу лекови во тек на 12-неделно фармакокинетско подиспитување на ефектот на ribavirin на интраклеточната фосфорилација на одредени нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (lamivudine и zidovudine или stavudine). Меѓутоа, заради поголеми варијабилност, интервалите на доверба биле поприлично широки. Се чини дека истовремената употреба на нуклеозидните инхибитори на реверзна транскриптаза (NRTI) не влијаела на изложеноста на ribavirin во плазмата.

Не се препорачува истовремена употреба на ribavirin и didanosine. Експозицијата на didanosine или неговиот активен метаболит (5'-дидеоксиаденозин трифосфат) се зголемува *in vitro* ако didanosine се употребува истовремено со ribavirin. Во случај на употреба на ribavirin, забележани се појави на слабост на црниот дроб со смртен исход, периферна невропатија, панкреатитис и симптоматска хиперлактатемија/лактатна ацидоза.

Пријавено е влошување на анемија поради употреба на ribavirin во случаи кога zidovudine е дел од режимот за лекување на HIV, иако точниот механизам сеуште не е познат. Истовремена употреба на ribavirin и zidovudine не се препорачува заради зголемен ризик од анемија (видете дел 4.4). Доколку дошло до анемија, треба да се размисли за замена на zidovudine во режимот на комбинирана антиретровирусна терапија. Тоа е особено важно за пациенти кај кои веќе е забележана анемија предизвикана од zidovudine.

4.6 Плодност, бременост, доење

Бременост

Податоците за употреба на пегилиран interferon alfa-2a кај трудници не постојат или се ограничени. Истражувањата за interferon alfa-2a кај животни покажале дека има репродукциска токсичност (видете дел 5.3), а можниот ризик за луѓето не е познат. Pegasys за време на бременост се употребува само ако можниот бенефит го оправдува можниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали peginterferon alfa-2a или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Заради можни несакани реакции кај доенчињата, доењето треба да се прекине пред почетокот на лекувањето.

Плодност

Нема податоци за ефектите на peginterferon alfa-2a врз плодноста на жената. При употреба на peginterferon alfa-2a кај женките мајмуни забележано е продолжување на менструалниот циклус (видете дел 5.3).

Употреба со ribavirin

Значајни тератогени и/или ембрионални ефекти докажани се кај сите животински видови изложени на ribavirin. Кај трудниците лекувањето со ribavirin е контраиндицирано.



Особено внимание мора да се превземе за да се избегне бременост кај пациентки или кај партнерките на пациентите кои употребуваат Pegasys во комбинација со ribavirin. Пациентките во репродуктивна возраст мораат да употребуваат ефикасни методи на контрацепција за време на лекувањето и 4 месеци после завршување на лекувањето. Пациентите или нивните партнерки треба да употребуваат ефикасни мерки на контрацепција за време на лекувањето и 7 месеци после завршување на лекувањето. Погледнете во збирниот извештај за особините на лекот ribavirin.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Pegasys малку или умерено влијае врз способноста за управување со возила или ракување со машини. Пациентите со симптоми на зашеметеност, конфузија, поспаност или замор треба да бидат предупредени да не возат односно да не ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Хроничен хепатитис Б кај возрасни пациенти

Клиничките студии кои опфаќале лекување во времетраење од 48 недели и следење во текот на следните 24 недели се покажало дека безбедносниот профил на лекот Pegasys кај хроничен хепатитис Б е сличен со профилот забележан кај хроничен хепатитис Ц. Со исклучок на покачување на телесната температура, зачестеноста на повеќето пријавени несакани реакции е пониска кај пациентите лекувани само со лекот Pegasys со хроничен хепатитис Б во споредба со пациентите со хроничен хепатитис Ц лекувани само со лекот Pegasys (видете табела 9). Несакани реакции биле забележани кај 88% од пациентите лекувани со лекот Pegasys во споредба со 53% од пациентите во компаративната група лекувана со lamivudine, додека кај 6% од пациентите лекувани со Pegasys и 4% од пациентите лекувани со lamivudine во тек на студијата биле забележани сериозни несакани реакции. Несаканите реакции или нарушувања во лабораториските параметри довеле до повлекување на 5% од пациентите од лекувањето со лекот Pegasys, додека од лекувањето со lamivudine од исти причини се повлекле помалку од 1% од пациентите. Процентот на пациенти со цироза, кои се повлекле од лекувањето, е сличен со процентот на вкупната популација во секоја лекувана група.

Хроничен хепатитис Ц кај возрасни пациенти

Зачестеноста и интензитетот на најчесто пријавените несакани реакции е сличен кај пациентите лекувани со лекот Pegasys и оние лекувани со interferon alfa-2a (видете табела 9). Најчесто забележани несакани реакции при лекување со лекот Pegasys во дози до 180 микрограми биле во главно со благ до умерен интензитет без потреба за промена на дозата односно прекинување на лекувањето.

Хроничен хепатитис Ц кај пациенти кои не одговориле на претходно лекување



Општо, безбедносниот профил при употреба на лекот Pegasys во комбинација со ribavirin кај пациенти кои не одговорице на претходно лекување, бил сличен со оној кај пациентите кои никогаш претходно не биле лекувани. Во клиничките студии спроведени кај пациенти кои не одговорице на претходно лекување со пегилиран interferon alfa-2b/ribavirin, а во кои пациентите биле лекувани во времетраење од 48 или 72 недели, зачестеноста на прекин на лекувањето со лекот Pegasys и прекин на лекувањето со ribavirin заради несакани реакции или лабораториски нарушувања изнесувала 6% односно 7% во групата која е лекувана 48 недели и 12% односно 13% во групата која е лекувана 72 недели. Слично на тоа, кај пациенти со цироза или во фаза на развој на цироза, зачестеноста на прекин на лекувањето со лекот Pegasys и прекин на лекувањето со ribavirin била поголема кај групите кои се лекувале 72 недели (13% и 15%) за разлика од групите кои се лекувале 48 недели (6% и 6%). Пациентите кај кои претходното лекување со пегилиран interferon alfa-2b/ ribavirin е прекинато заради хематолошка токсичност не биле вклучени во оваа студија.

Во една друга клиничка студија, пациентите кои не одговорице на претходна терапија а се со напредната фиброза или цироза (степен од 3 до 6 според Ishak) и почетен број на тромбоцити од најмалку 50 000 клетки/mm³, лекувани се 48 недели. Лабораториски хематолошки нарушувања забележани се во тек на првите 20 недели од студијата опфаќале анемија (кај 26% од пациентите нивото на хемоглобин изнесувало < 10 g/dl), неутропенија (кај 30% од пациентите АБН изнесувал <750 клетки/mm³) и тромбоцитопенија (кај 13% од пациентите бројот на тромбоцити изнесувал < 50 000 клетки/mm³) (видете дел 4.4).

Пациенти со хроничен хепатитис Ц и HIV коинфекција

Забележаниот профил на клинички несакани реакции за Pegasys, како монотерапија или во комбинација со ribavirin, кај пациенти истовремено заразени со HIV и HCV е сличен на профилот забележан кај пациенти заразени само со HCV. Кај $\geq 1\%$ до $\leq 2\%$ од пациентите заразени со HIV и HCV на комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin, пријавени се и други несакани реакции: хиперлактацидемија/лактатна ацидоза, грип, пнеумонија, афективна лабилност, апатија, тинитус, фаринголларингеална болка, хелитис, стекната липодистрофија и хроматурија. Лекувањето со Pegasys било поврзано со намалување на вкупниот број на CD4+ клетки во период од 4 недели без намалување на процентот (уделот) на CD4+ клетки. Намалување на бројот на CD4+ клетките е реверзибилно после намалување на дозата или прекинување на лекувањето. Употребата на лекот Pegasys немала видлив негативен ефект врз контролата на HIV виремијата во текот на лекувањето или во периодот на следење. За пациентите кои истовремено се заразени со HIV и HCV со број на CD4+ клетки <200 μ l, достапни се ограничени податоци за безбедноста.

Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 9 се наоѓа краток опис на несаканите ефекти за лекување само со лекот Pegasys кај возрасни пациенти со хроничен хепатитис Б или хроничен хепатитис Ц и за комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц. Несаканите ефекти пријавени во клиничките студии групирани се според



зачестеноста на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), ретки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10\,000$).

Спонтаните пријавувања на несакани дејства од пост-маркетиншкото искуство, имаат непозната фреквенција (не може да се проценат од расположливите податоци). Во секоја фреквенциона група, несаканите реакции се презентирани со опаѓачи редослед по сериозност.



Табела 9: Пријавени несакани реакции при лекување само со лекот Pegasys кај пациенти заболени од хроничен хепатитис Б или Ц или при комбинирана терапија со лекот Pegasys и ribavirin кај пациенти заболени од хроничен хепатитис Ц во текот на клиничките студии и после ставање на лекот во промет

Органски систем	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Многу ретко	Непозната зачестеност
Инфекции и инфестации		Бронхитис, инфекции на горниот респираторен систем, орална кандидијаза, херпес симплекс, габични инфекции, вирусни и бактериски инфекции	Пневмонија, на инфекција на кожата	Ендокардитис, воспаление на надворешното уво		Сепса
Малигни и бенигни неоплазми			Хепатална неоплазма			
Нарушување на крвотворниот систем		Тромбоцитопенија, анемија, лимфаденопатија		Панцитопенија	Апластична анемија	Чиста еритроцитна аплазија
Нарушување на имунолошкиот систем			Саркоидоза, тироидитис	Анафилакса, системски лупус еритематозус, ревматоиден артритис	Идиопатска или тромботична тромбоцитопениска пурпура	Отфрлање на пресадедниот бубрег или црн дроб, Vogt-Koyanagi-Harada болест
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Анорексија	Хипотироидизам, хипертироидизам	Дијабетес	Дијабетичка кетоацидоза		
Психијатриски нарушувања	Депресија*, анксиозност, несоница*	Агресивност, промена на расположение, емоционални нарушувања, нервоза, намалено либидо	Самоубиствени мисли, халуцинации	Самоубиство, психотични нарушувања		Манија, биполарни нарушувања, мисли за самоубиство
Нарушување на нервниот систем	Главоболка, зашеметеност*, нарушена концентрација	Синкола, мигрена, оштетување на помнењето, слабост, хипоестезија, хиперестезија,	Периферна невропатија	Кома, конвулзии, парализа на лице		Церебрална исхемија

Нарушување на очите	парестезија, тремор, нарушување на вкусот, нокни мори, сомноленција	Ретинално крварење	Оптичка невропатија, едем на папилата на очниот нерв, нарушување на крвните садови на мрежницата, регинопатија, улкус на рожница	Губење на видот	Серозно одвојување на ретината, Оптичен невритис
Нарушување на увото и лабирингот	Вртоглавица, болка во уво	Губиток на слух			
Нарушување на срцето	Тахикардија, периферен едем, палпитација		Инфаркт на миокард, конгестивна срцева слабост, кардиомиопатија, ангина, аритмија, атријална фибрилација, перикардитис, суправентрикулар на тахикардија		
Нарушување на крвните садови	Бранови на црвенило	Хипертензија	Церебрално крварење, васкулитис		Периферна исхемија
Нарушување на респираторниот систем, градите и средоградие	Диспнеја, кашлица	Шитишење	Интерстицијален пневмонитис вклучувајќи смртен исход, белодробна емболија		Белодробна артериска хипертензија ^s
Гастроинтестинална и нарушување на	Диспнеја, диспепсија, дисфагија, улцерација во усната празнина, гингивално крварење, глоситис, стоматитис,	Гастроинтестинално крварење	Пептички улкус, панкреатитис		Исхемичен колитис, пигментација на јазикот



Хепатобилијарни нарушувања		флатуленција, сува уста	Нарушување на работата на црниот дроб	Слабост на црниот дроб, холангитис, замастен црн дроб		
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Алопеција, дерматитис, јадеж, сува кожа	Псориаза, уртикарија, егема, осип, зголемено потење, нарушување на кожата, фотосензитивност, ноќно потење			Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, ангиоедем, мултиформна еритема	
Нарушување на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво	Миалгија, атралгија	Болка во грбот, артритис, слабост во мускули, болка во коски, болка во врат, болка во мускули и коски, грчеви во мускули		Миозитис		Работомиолиза
Нарушување на бубрезите и мочниот систем				Слабост на бубрезите		
Нарушување на репродуктивниот систем и дојките		Импотенција				
Општи нарушувања и реакции на место на употреба	Пирексија, треска*, болка*, астенија, замор, реакција на место на администрација *	Болка во градите, болест слична на грип, слабост, летаргија, топли бранови, жед				
Анализи		Намалена тежина				
Повреди, трауми и процедурни компликации				Предозирање		

*Овие неочекувани реакции се честоту 1/100 и <1/100 кај пациенти со хроничен хепатитис Б лекувани само со лекот Pegasys
§ Група на лекови кои содржат пегегон, видете подолу Белодробна артериска хипертензија



Опис на одбрани несакани реакции

Белодробна артериска хипертензија

Случаи на белодробна артериска хипертензија (РАН- pulmonary arterial hypertension) пријавени се со лековите кои содржат interferon alfa, особено кај пациенти со фактор на ризик за РАН (како што е портална хипертензија, инфекции со HIV, цироза). Настаните се пријавени во различни временски точки најчесто неколку месеци после почетокот на лекувањето со interferon alfa.

Лабораториски вредности

Лекувањето со лекот Pegasys е поврзано со следниве отстапувања од нормалните лабораториски вредности: зголемени вредности на ALT, зголемено ниво на билирубин, нарушени електролити (хипокалемија, хипокалцемија, хипофосфатемија), хипергликемија, хипогликемија и зголемени триглицериди (видете дел 4.4). Во текот на лекувањето само со Pegasys, како и при комбинирана употреба со ribavirin, до 2% од пациентите имале зголемено ниво на ALT заради што морале да ја прилагодат дозата или лекувањето да биде прекинато.

Лекувањето со лекот Pegasys е поврзано со намалување на хематолошките вредности (леукопенија, неутропенија, лимфопенија, тромбоцитопенија и намалување на хемоглобинот) кои воглавно се подобруваат после прилагодување на дозата и се враќаат на ниво забележано пред лекувањето во рамките на 4-8 недели после прекинување на лекувањето (видете делови 4.2 и 4.4).

Умерена неутропенија (АБН: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) забележани се кај 24% (216/887), а тешка неутропенија (АБН: $<0,5 \times 10^9/l$) кај 5% (41/887) од пациентите кои примале Pegasys во времетраење од 48 недели во доза од 180 микрограми во комбинација со ribavirin од 1000/1200 милиграми.

Антитела кон interferon

1-5% од пациентите лекувани со лекот Pegasys развиле неутрализирачки антитела кон interferon. Како и со другите интерферони, зголемена инциденца на неутрализирачки антитела е забележана во случај на хроничен хепатитис Б. Ниту во една болест, тоа не било поврзано со недостаток од терапевтски одговор.

Функција на тироидна жлезда

Лекување со лекот Pegasys е поврзано со клинички значајни промени на лабораториските наоди за тироидната жлезда, кои бараат клиничка интервенција (видете дел 4.4). Зачестеноста на овие наоди (4,9%) кај лекувани пациенти кои примале Pegasys и ribavirin (NV15801) била слична со онаа кај пациенти лекувани со други интерферони.

Лабораториски вредности кај пациенти кои инфицирани со HIV и HCV

Иако хематолошките токсичности манифестирани како неутропенија, тромбоцитопенија и анемија почесто се пријавувани кај пациенти кои инфицирани со HIV и HCV, повеќето можеле да се корегираат со намалување на дозата и употреба на фактори на раст, а во ретки случаи неопходно било да се прекине лекувањето. Намалување на нивото на АБН на



помалку од 500 клетки/mm³ забележано е кај 13% од пациентите кои употребувале само Pegasys, односно кај 11% од пациентите кои примале комбинирано лекување. Намалување на бројот на тромбоцити на помалку од 50 000 клетки/mm³, забележано е кај 10% од пациентите кои употребувале само Pegasys односно кај 8% од пациентите кои примале комбинирано лекување. Анемија (хемоглобин < 10 g/dl) е забележан кај 7% од пациентите кои употребувале само Pegasys, односно 14% од пациентите кои примале комбинирано лекување.

Педијатриска популација

Хроничен хепатитис Б

Во клиничка студија (YV25718) со 111 педијатриски пациенти (на возраст од 3 до 17 години) третирани со Pegasys за 48 недели, безбедносниот профил бил во согласност со оној што е забележан кај возрасни со хроничен хепатитис Б и кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц.

Просечните промени од основната линија во висина и тежина за возраст изразена како Z-резултат во 48. недела на третманот од студијата YV25718 биле -0,07 и -0,21 (n = 108 и n = 106, соодветно) за пациенти третирани со Pegasys во споредба со - 0,01 и - 0,08 (n = 47 секој) кај нелекувани пациенти. Во 48-та недела од третманот со Pegasys, висината или тежината на перцентилното намалување за повеќе од 15 перценти на нормалните криви на раст биле забележани кај 6% од пациентите за висина и 11% од пациентот за тежина, додека кај нетретираната група тоа била 2% пациенти за висина и 9% за тежина. Кај овие пациенти не се достапни податоци за долготрајно следење после третманот (видете дел 4.4).

Хроничен хепатитис Ц

Во клиничка студија со 114 педијатриски пациенти (на возраст од 5 до 17 години) лекувани со лекот Pegasys сам или во комбинација со ribavirin (видете дел 5.1), било потребно да се прилагоди дозата кај приближно една третина од пациентите, најчесто заради неутропенија и анемија. Воглавно, безбедносниот профил забележан кај педијатриската популација бил сличен со оној кај возрасните пациенти. Во педијатриската студија најчести несакани реакции кај пациенти лекувани со комбинирана терапија на лекот Pegasys и ribavirin во времетраење од 48 недели биле болест слична на грип (91%), главоболка (64%), гастроинтестинални нарушувања (56%) и реакции на место на инјекција (45%). Целосна листа на несакани реакции забележани во таа терапевтска група (n=55) се наоѓаат во табела 10. Кај седум пациенти кои употребувале комбинација на лекот Pegasys и ribavirin во времетраење од 48 недели пресклинато е лекувањето заради безбедносни причини (депресија, абнормални резултати од психијатриска евалуација, трензиторна слепост, ексудати во мрежница, хипергликемија, дијабетес мелитус тип 1 и анемија). Повеќето забележани несакани реакции биле благи или умерени по тежина. Сериозни несакани реакции забележани се кај 2 пациенти во групата лекувана со комбинација од лекот Pegasys и ribavirin (хипергликемија и холецистектомија).



Забележан е застој во растот кај педијатриските пациенти (видете дел 4.4). Кај педијатриските пациенти лекувани со комбинација на лекот Pegasys и ribavirin, после 48 недели од лекувањето дошло до доцнење на порастот на телесна тежина и висина во однос на почетните вредности. За време на лекувањето се намалиле нивните перцентили “тежина за возраст” и “висина за возраст” во однос на нормативната популација. На крај од двегодишното следење после лекување повеќето пациенти се вратиле на почетната перцентилна нормативна крива на пораст на телесната тежина и висина (средна вредност на перцентили на тежина изнесувала 64% на почетокот и 60% две години после завршување на лекувањето, средна вредност на перцентили на висина изнесувала 54% на почетокот и 56% две години после завршување на лекувањето). На крај на лекувањето, кај 43% од пациентите дошло до намалување на перцентилите за тежина за 15 перцентили или повеќе одредено преку нормативната крива на, и кај 25% (13 од 53) дошло до намалување на перцентилите за висина за 15 перцентили или повеќе одредено преку нормативната крива на раст. Две години после лекувањето 16% (6 од 38) од пациентите останале на 15 перцентили или повеќе под почетната крива на телесна тежина, а 11% (4 од 38) од нив останале на 15 перцентили или повеќе под почетната крива на висина.

Педесет и пет проценти (21 од 38) од пациентите кои ја завршиле оригиналната студија биле вклучени во долгорочно следење во времетраење до 6 години после лекувањето. Студијата покажала дека подобрувањето на растот забележан 2 години после лекување се одржал до 6 години после лекувањето. Шест години после лекувањето, неколку пациенти кои 2 години после лекувањето биле повеќе од 15 перцентили под почетната висина, или се вратиле на перцентили на висина споредлива со почетните вредности или бил утврден предизвикувачкиот фактор неповрзан со лекувањето. Податоците од долгорочното следење не се доволни за да се заклучи дека застојот на растот како резултат на изложеноста со лекот Pegasys е секогаш реверзибилен.

Табела 10: Несакани реакции пријавени кај педијатриски пациенти заразени со HCV кои употребувале Pegasys заедно со ribavirin во студијата NV17424

Органски систем	Многу често	Често
Инфекции и инфестации		Инфективна моноклеоза, фарингит предизвикан од стрептокока, грип, вирусен гастроентеритис, кандидијаза, гастроентеритис, апсес на заби, hordeolum, инфекција на мочниот систем, назофарингитис
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Анемија
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Намален апетит	Хипергликемија, дијабетес мелитус тип 1
Психијатриски нарушувања	Несоница	Депресија, анксиозност, халуцинации, абнормално однесување, агресивност, бес, нарушено внимание/хиперактивност
Нарушување на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавици, нарушување на вниманието и мигрена
Офталмолошки нарушувања		Гризиторна слепост, ексудати во мрежница, нарушување на видот,

		иритација на очите, болка во око, јадеж на окото
Нарушување на увото и лабиринтот		Болка во уво
Нарушување на респираторен систем, гради и средоградие		Диспнеја, епистакса
Нарушување на дигестивниот систем	Дигестивни нарушувања	Болка во горен дел на абдомен, стоматитис, мачнина, афтозен стоматитис, нарушување на устата
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Осип, јадеж, алопесија	Отечено лице, појава кожни промени предизвикани од лекот
Нарушување на мускулоскелетен систем и сврзното ткиво	Мускулоскелетна болка	Болка во грбот, болка во екстремитети
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем		Дизурија, инконтиненција, нарушување на уринарен систем
Нарушување на репродуктивниот систем и дојките		Вагинален исцедок
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Болест слична на грип, реакција на место на увод, раздразливост, умор	Пирексија, хематом на место на увод во крвниот сад, болка
Анализи		Абнормални резултати од психијатриска евалуација
Оперативни и медицински постапки		Вадење на заб, холецистектомија
Социјални околности		Потешкотии во образованието

Лабораториски вредности

Намалените вредности на хемоглобин, неутрофили, тромбоцити или зголемено ниво на ALT може да побаруваат намалување на дозата или трајно прекинување на лекувањето (видете дел 4.2). Повеќето лабораториски отстапувања од нормалните вредности забележани за време на клиничките студии се вратиле на почетни вредности брзо после прекинување на лекувањето.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Забележани се случаи на предозирања со лекот Pegasys кај пациенти кои примиле две инјекции во тек на 2 последователни дена (наместо еднаш неделно), па се до секојдневна администрација на една инјекција дневно во тек на 1 недела (1260 микрограми/неделно). Кај ниту еден од овие пациенти не се регистрирани неочекувани, сериозни несакани ефекти или несакани ефекти кои налагаат прекинување на терапијата. Во клиничките



студии, администрирани се неделни дози до 540 mcg, односно 630 mcg од лекот Pegasys кај пациенти со ренален карцином и хронична миелогена леукемија. Како и кај вообичаената терапија со interferon, симптомите на токсичност кај кои морала да се прилагоди дозата биле: замор, зголемено ниво на црнодробни ензими, неутропенија и тромбоцитопенија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Имуностимуланси, интерферони, АТС код: L03AB11

Механизам на делување

Со конјугација на PEG реагенс (bis-monomethoxypolyethylene glycol) со interferon alfa-2a се добива пегилиран interferon alfa-2a (Pegasys). Како и interferon alfa-2a, така и Pegasys делува антивирусно и антипролиферативно *in vitro*.

Interferon alfa-2a се конјугира со bis-[monomethoxy polyethylene glycol] во суспституционен однос од еден мол на полимер за еден мол на протеин. Просечната молекуларна маса приближно изнесува 60 000, од кој што протеинскиот удел приближно изнесува 20 000.

Фармакодинамски ефекти

Кај пациенти со хепатитис Ц кои реагираат на терапијата, после употреба на лекот Pegasys во дози од 180 микрограми одговор, нивото на HCV RNA опаѓа во две фази. Кај пациентите кои постигнале одржлив вирусолошки одговор, до прва фаза на намалување на нивото на HCV RNA доаѓа 24-36 часа после употреба на првата доза на лекот Pegasys, потоа следува друга фаза на намалување на нивото на HCV RNA која трае во следните 4-16 недели. Ribavirin немал значаен ефект на почетната кинетика на вирусот во првите 4-6 недели кај пациенти кои се лекувале во комбинација со ribavirin и пегилиран interferon alfa-2a односно interferon alfa.

Клиничка ефикасност и безбедност

Хроничен хепатитис Б

Предиктивност на одговор

Мета анализа на 9 клинички студии со Pegasys (n=1,423) во кои биле вклучени и HBeAg позитивни пациенти со хроничен хепатитис Б и HBeAg негативни пациенти со хроничен хепатитис Б покажа дека HBsAg и вредностите на HCV DNA на 12-та недела од лекувањето, се предиктивни за финалниот исход од терапијата, кој се одредува 24 недели по завршување на третманот кај одредени генотипови. Оперативните карактеристики за овие биомаркери се претставени во табела 11. Ниту еден долинечен биомаркер со cut-off не може да биде идентификуван дека е одговорен за нејните оперативни карактеристики

(негативна предиктивна вредност [NPV], сензитивност, специфичност) и практични карактеристики (едноставност, погодност). Можноста за рано прекинување на терапијата треба да се разгледува во контекст на целокупната клиничка состојба на пациентот.

За HBeAg позитивните пациенти со HBV генотип B и C инфекции, вредностите на HBsAg > 20000 IU/ml или HBV DNA > 8 log₁₀ IU/ml на 12-та недела по отпочнување на третманот се поврзани со голема веројатност од неуспех да се постигне HBeAg сероконверзија и HBV-DNA < 2000 IU/ml на 24-та недела по завршување на третманот (NPV >90%). За HBV генотипот A и D големина на подгрупата не била доволна за да биде анализирана.

За HBeAg негативните пациенти со HBV генотип D инфекција, вредностите на HBsAg > 20000 IU/ml или HBV DNA > 6,5 log₁₀ IU/ml на 12-та недела по отпочнување на третманот се поврзани со голема веројатност од неуспех да се постигне HBV-DNA < 2000 IU/ml и ALT нормализација на 24-та недела по завршување на третманот. За HBV генотипот A големина на подгрупата не била доволна за да биде анализирана. Нема идентификувано биомаркер со прифатливи перформанси за HBeAg негативните пациенти со HBV генотип B и C инфекции.

И други биомаркери кои се одредуваат во тек на терапијата и за кои постојат публикации, може да се земат во предвид како предиктори на крајниот исход на третманот со Pegasys.

Табела 11: Вредности на индивидуални биомаркери во 12-та недела од терапијата кај пациенти со хроничен хепатитис Б позитивни за HBeAg и негативни за HBeAg според генотипот

Генотип	Cut-off (IU/ml)	NPV	Сензитивност	Специфичност
HBeAg – позитивни ^(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 – негативни ^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = негативна предиктивна вредност; Сензитивност = % на сите кои одговориле но не го запазиле правилото за прекин на терапијата; Специфичност = % на сите кои не одговориле, а го запазиле правилото за прекин на терапијата

(a) Третманскиот одговор за HBeAg позитивните пациенти бил дефиниран како сероконверзија на HBeAg (дефинирано како исчезнување на HBeAg и присуство на anti-HBe) + HBV DNA < 2000 IU/ml 6 месеци по завршување на третманот и третманскиот одговор за HBeAg негативните пациенти бил дефиниран како HBV DNA < 2000 IU/ml + ALT нормализација 6 месеци по завршување на третманот.

Сите клинички студии се изведени кај пациенти со хроничен хепатитис Б кои имале активна вирусна репликација одредена преку HBV DNA, зголемено ниво на ALT и биопсија на црниот дроб која соодветствува на хроничен хепатитис. Во студијата WV16240 биле вклучени пациенти кои биле позитивни за HBeAg, додека во студијата WV16241 биле вклучени пациенти кои биле негативни за HBeAg, а позитивни за анти-HBe. Во двете студии времетраењето на лекувањето изнесувало 48 недели, со 24 неделно следење на пациентите после завршување на лекувањето. Во двете студии се споредувала употребата на лекот Pegasys и плацебо во однос на терапијата со Pegasys и lamivudine



односно само монотерапијата со lamivudine. Во овие клинички студии не биле вклучени коинфицирани пациенти со HBV-HIV.

Во табела 12 наведени се стапките на одговор на крајот од фазата на следење во овие две студии. Во студијата WV16240 примарни показатели на ефикасност биле сероконверзија и HBV-DNA помала од 10^5 копии/ml. Во студијата WV16241 примарни показатели на ефикасност биле нормализација на ALT и HBV-DNA помала од 2×10^4 копии/ml. HBV-DNA е детектирана со помош на COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR тест (со праг на детекција од 200 копии/ml).

Вкупно 283/1351 (21%) од пациентите имале напредната фиброза или цироза, а 85/1351 (6%) имале цироза. Немало разлика во степенот на одговор помеѓу наведените пациенти и пациенти без напредната фиброза или цироза.

Табела 12: Серолошки, вирусолошки и биохемиски одговор кај хроничен хепатитис Б

Параметар на одговор	HBeAg позитивни Студија WV16240			HBeAg негативни/ анти-HBe позитивни Студија WV16241		
	Pegasys 180 mcg и Плацебо (N=271)	Pegasys 180 mcg и Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg и Плацебо (N=179)	Pegasys 180 mcg и Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
HBeAg сероконверзија	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV DNA одговор*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALT нормализација	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg сероконверзија	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

*За HBeAg-позитивни пациенти: HBV DNA $<10^5$ копии/ml

За HBeAg-негативни/ анти-HBe позитивни пациенти: HBV DNA $<2 \times 10^4$ копии/ml

p-вредност (во однос на lamivudine) $\leq 0,01$ (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест)

Хистолошкиот одговор бил сличен во сите три лекувани групи во секоја студија. Сепак кај пациентите кои покажале одржлив вирусолошки одговор 24 недели после завршување на лекувањето, веројатноста дека ќе имаат и хистолошко подобрување е значајно поголема.

Сите пациенти кои ја завршиле студијата фаза 3 биле погодни за вклучување во студијата за долготрајно следење (WV16866). Меѓутоа кај пациентите од студијата WV16240, кои се лекувани само со лекот Pegasys и биле вклучени во студијата на долготрајно следење, степенот на одржлива HBeAg сероконверзија во период од 12 месеци после завршување со лекувањето изнесувал 48 % (73/153). Кај пациентите кои биле лекувани само со лекот Pegasys во студијата WV16241, стапката на HBV-DNA одговор и нормализација на ALT во период од 12 месеци после завршување на лекувањето изнесувал 42 % (41/97) односно 59 % (58/99).



Хроничен хепатитис Ц

Предвидливост на одговор

Видете дел 4.2, во табела 2.

Одговор во зависност од дозата при лекување само со лекот Pegasys

Во директна споредба со доза од 90 микрограми, дозата од 180 микрограми се покажала како подобра за одржлив вирусолошки одговор кај пациенти со цироза, додека во студиите кај пациенти без цироза добиените резултати за доза од 135 микрограми и 180 микрограми биле многу слични.

Потврдена клиничка студија кај возрасни пациенти кои претходно не биле лекувани

Во сите клинички студии биле вклучени пациенти кои претходно не примале interferon, а имале дијагноза на хроничен хепатитис Ц потврдена со детектибилно ниво на серумска HCV RNA, зголемено ниво на ALT (со исклучок на студијата NR16071) и биопсија на црниот дроб која одговара на хроничен хепатитис. Студијата NV15495 била специфично дизајнирана за пациенти со хистолошка дијагноза на цироза (околу 80%) или транзиција кон цироза (околу 20%). Во студијата NR15961 биле вклучени само пациенти коинфицирани со HIV и HCV (видете табела 21). Тие пациенти имале стабилна болест предизвикана од HIV и просечен број CD4 Т-клетки кој изнесувал околу 500 клетки/ μ l.

За начинот на лекување, времетраење на терапијата и резултатите од студиите кај пациенти инфицирани само со HCV како и за пациенти коинфицирани со HIV и HCV, погледнете во табелите 13, 14, 15 и табела 21. Вирусолошкиот одговор бил дефиниран како недетектибилна HCV RNA мерен со COBAS AMPLICOR™ HCV тест, верзија 2.0 (лимит на детекција 100 копии/ml еквивалентно на 50 Интернационални Единици/ml) и одржлив одговор односно еден негативен примерок приближно 6 месеци после завршувањето на терапијата.

Табела 13: Вирусолошки одговор кај пациенти со хроничен хепатитис Ц

	Pegasys монотерапија				Pegasys комбинирана терапија		
	пациенти со цироза и без цироза		пациенти со цироза		пациенти без цироза и со цироза		
	Студија NV15496 + NV15497 + NV15801		Студија NV15495		Студија NV15492	Студија NV15801	
	Pegasys 180 mcg (N=701) 48 недели	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU и 3 MIU (N=478) 48 недели	Pegasys 180 mcg (N=87) 48 недели	Interferon alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg (N=436) 48 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg (N=453) 48 недели	Interferon alfa-2b 3 MIU и Ribavirin 1000/1200 mg (N=444) 48 недели
Одговор на крај од третманот	55-69%	22-28%	30-37%	8-14%	68%	69%	52%
Вкупен	28-39%	11-19%	30-37%	8-14%	63%	54%**	45%**

одржан одговор							
----------------	--	--	--	--	--	--	--

*95% CI за разлика: 11% до 33% p-вредност (стратифицирано со Cochran-Mantel-Haenszel тест) = 0,001

** 95% CI за разлика: 3% до 16% p-вредност (стратифицирано со Cochran-Mantel-Haenszel тест) = 0,003

Вирусолошкиот одговор кај пациенти инфицирани со HCV лекувани со комбинација на лекот Pegasys и ribavirin во зависност од генотипот и количината на вирус пред лекувањето и зависно од генотипот, количината на вирусот пред лекувањето и брзиот вирусолошки одговор на 4-та недела дадени се во табела 14 односно табела 15. Резултатите од студијата NV15942 даваат основа за препорака на режимот на лекување врз основа на генотип, количина на вирус на почетокот на лекувањето и вирусолошки одговор во 4-та недела од лекувањето (видете табела 1, 14 и 15).

Разликите помеѓу начинот на лекувањето не зависеле од присуство/отсуство на цироза, затоа препораките за лекување за генотипови 1, 2 или 3 не зависеле од почетните карактеристики.

Табела 14: Одржлив вирусолошки одговор врз основа на генотип и количина на вирус пред лекувањето по завршување на терапијата со Pegasys во комбинација со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц

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

Мала количина на вирус = $\leq 800\ 000$ IU/ml, голема количина на вирус = $> 800\ 000$ IU/ml

*Pegasys 180 mcg ribavirin 1000/1200 mg 48 недели: Pegasys 180 mcg ribavirin 800 mg, 48 недели: Odds Однос (95% CI) = 1,52 (1,07 до 2,17) p-вредност (стратифицирано со Cochran-Mantel-Haenszel тест) = 0,020

*Pegasys 180 mcg и ribavirin 1000/1200 mg, 48 недели: Pegasys 180 mcg ribavirin 1000/1200 mg 24 недели: Odds Однос (95% CI) = 2,12 (1,30 до 3,46) p-вредност (стратифицирано со Cochran-Mantel-Haenszel тест) =



0,002

Во студијата NV15942 и ML17131 (видете табела 15) истражувана е можноста за скратување на времетраење на терапијата на 24 недели кај пациенти со генотип 1 и 4 врз основа на одржливиот вирусолошки одговор забележан кај пациенти со брз вирусолошки одговор во 4-та недела.

Табела 15: Одржлив вирусолошки одговор врз основа на брзиот вирусолошки одговор (RVR) на 4-та недела кај пациенти со хроничен хепатитис Ц генотип 1 и 4 после комбинирана терапија со лекот Pegasys и ribavirin

Студија NV15942			Студија ML17131
	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 24 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 48 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 24 недели
Генотип 1 со RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Ниска количина на вирус	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Висока количина на вирус	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Генотип 1 кои не постигнале RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Ниска количина на вирус	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Висока количина на вирус	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Генотип 4 со RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Генотип 4 кои не постигнале RVR	(3/6)	(4/6)	-

Ниска количина на вирус = $\leq 800\ 000$ IU/ml, висока количина на вирус = $> 800\ 000$ IU/ml

PVR (rapid virus response = брз вирусолошки одговор (недетектабилен HCV RNA) на 4-та недела и недетектабилен HCV RNA на 24 недела

Податоците, иако ограничени, покажуваат дека скратувањето на времетраењето на лекувањето во 24-та недела може да биде поврзано со зголемен ризик од појава на релапс (видете табела 16).

Табела 16: Релапс на вирусолошки одговор на крајот од лекувањето за популација со брз вирусолошки одговор (RVR)

Студија NV15942			Студија NV15801
	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 24 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 48 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 1000/1200 mg 48 недели
Генотип 1 со RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Ниска количина на вирус	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Висока количина на вирус	25% (1/4)	8% (2/22)	0% (0/7)
Генотип 4 со RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

--	--	--	--

Можноста за скратување на времетраењето на лекувањето на 16 недели кај пациенти со генотип 2 или 3 била испитувана врз основа на одржливиот вирусолошки одговор забележан кај пациенти со брз вирусолошки одговор постигнат на четврта недела во студијата NV17317 (видете табела 17).

Во студијата NV17317 кај пациенти инфицирани со вирусен генотип 2 или 3, сите пациенти поткожно примиле Pegasys во доза од 180 mcg еднаш неделно и ribavirin во доза од 800 mg и биле рандомизирани на терапија во времетраење од 16 или 24 недели. Терапијата во траење од 17 недели резултирала со понизок одржлив вирусолошки одговор (65%) во споредба со терапијата која траела 24 недели (76%) ($p < 0,0001$).

Одржливиот вирусолошки одговор постигнат со 16 неделно лекување и 24 неделно лекување исто така е истражуван во ретроспективна анализа на подгрупа на пациенти кои станале HCV RNA негативни на 4-та недела од лекувањето и имале LVL на почетокот на лекувањето (видете табела 17).

Табела 17: Свкупен одржлив вирусолошки одговор, базиран на RVR на 4 недела, кај пациенти со хроничен хепатитис Ц генотип 2 или 3 после употреба на лекот Pegasys во комбинација со ribavirin

Студија NV17317				
	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 800 mg 16 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 800 mg 24 недели	Разлика помеѓу терапија (95% CI)	p-вредност
Генотип 2 или 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$P < 0,0001$
Генотип 2 или 3 со RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$P = 0,0006$
Ниска количина на вирус	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$P = 0,11$
Висока количина на вирус	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$P = 0,002$

Ниска количина на вирус = $\leq 800\,000$ IU/ml, Висока количина на вирус $\Rightarrow 800\,000$ IU/ml

RVR (rapid virus response) = брз вирусолошки одговор (недетектабилен HCV RNA) во 4-та недела

Моментално не е јасно дали поголемата доза на ribavirin (на пример 1000/1200 mg/ден врз база на телесна тежина) резултира со поголеми стапки на одржлив вирусолошки одговор (SVR) во однос на доза од 800 mg/ден, кога лекувањето е скратено на 16 недели.

Податоците упатуваат дека скратување на лекувањето во времетраењето од 16 недели е поврзано со поголем ризик од појава на реланс (видете табела 18).



Табела 18: Релапс на вирусолошки одговор после завршување на лекување кај пациенти со генотип 2 или 3 со брз вирусолошки одговор

Студија NV17317				
	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 800 mg 16 недели	Pegasys 180 mcg и Ribavirin 800 mg 24 недели	Разлика помеѓу лекување (95% CI)	p-вредност
Генотип 2 или 3 со RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Ниска количина на вирус	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%;10,3%]	P = 0,04
Висока количина на вирус	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%;17,4%]	P = 0,0002

Ниска количина на вирус = $\leq 800\ 000$ IU/ml, Висока количина на вирус $\Rightarrow 800\ 000$ IU/ml

RVR (rapid virus response) = брз вирусолошки одговор (недетектабилен HCV RNA) во 4-та недела

Подобра ефикасност на лекот Pegasys во споредба со interferon alfa-2a докажана е во смисла на хистолошки одговор, вклучувајќи и пациенти со цироза и/или истовремена инфекција со HIV и HCV.

Хроничен хепатитис Ц кај возрасни пациенти кои не одговориле на претходно лекување

Во студијата MV17150, пациенти кои претходно не реагирале на терапија со пегилиран interferon alfa-2b и ribavirin, биле рандомизирани во четири групи и подложени на четири различни третмани:

- Pegasys 360 mcg/неделно во тек на 12 недели, по што следел третман со 180 mcg/неделно во тек на наредните 60 недели;
- Pegasys 360 mcg/неделно во тек на 12 недели, по што следел третман со 180 mcg/неделно во тек на наредните 36 недели;
- Pegasys 180 mcg/неделно во тек на 72 недели
- Pegasys 180 mcg/неделно во тек на 48 недели.

Сите пациенти примале ribavirin (1000 или 1200 mg/дневно) во комбинација со Pegasys. Сите пациенти биле следени 24 недели после завршување на лекувањето.

Мултипла регресиона и анализа на здружени групи на податоци со цел проценка на влијанието на времетраење на лекувањето и употребата на индукциона доза, јасно покажале дека лекувањето во времетраење од 72 недели е примарно поттикнување на одржлив вирусолошки одговор. Разликата во одржливиот вирусолошки одговор (SVR) врз основа на времетраење на лекувањето, демографските фактори и најдобрите одговори на претходно лекување, прикажани се во табела 19.

Табела 19: Вирусолошки одговор (VR) во 12-та недела и времетраење на одржливиот вирусолошки одговор (SVR) кај пациенти кои постигнале вирусолошки одговор во 12-та недела после комбинирана употреба на лекот Pegasys

и ribavirin, а кои не одговорице на претходно лекување со peginterferon alfa-2b и ribavirin

Студија MV17150			
	Pegasys 360/180 или 180 mcg и ribavirin 1000/1200 mg 72 или 48 недели (N=942) Пациенти со VR во 12-та недела^a (N=876)	Pegasys 360/180 или 180 mcg и ribavirin 1000/1200 mg 72 недели (N=473) SVR кај пациенти со VR во 12-та недела^b (N=100)	Pegasys 360/180 или 180 mcg и ribavirin 1000/1200 mg 48 недели (N=469) SVR кај пациенти со VR во 12 недела^b (N=57)
Целокупно Ниска количина на вирус Висока количина на вирус	18% (157/876) 35% (56/159) 14% (97/686)	57% (57/100) 63% (22/35) 54% (34/63)	35% (20/57) 38% (8/21) 32% (11/34)
Генотип 1/4 Ниска количина на вирус Висока количина на вирус	17% (140/846) 35% (54/154) 13% (84/663)	55% (52/94) 63% (22/35) 52% (30/58)	35% (16/46) 37% (7/19) 35% (9/26)
Генотип 2/3 Ниска количина на вирус Висока количина на вирус	58% (15/26) (2/5) (11/19)	(4/5) — (3/4)	(3/10) (1/2) (1/7)
Состојба на цироза Цироза Без цироза	8% (19/239) 22% (137/633)	(6/13) 59% (51/87)	(3/6) 34% (17/50)
Најдобар одговор за време на претходно лекување Намалување на HCV RNA $\geq 2\log_{10}$ Намалување на HCV RNA $< 2\log_{10}$ Нема најдобар претходен одговор	28% (34/121) 12% (39/323) 19% (84/432)	68% (15/22) 64% (16/25) 49% (26/53)	(6/12) (5/14) 29% (9/31)

Ниска количина на вирус = $< 800\,000$ IU/ml, висока количина на вирус = $\geq 800\,000$ IU/ml

^a Пациенти со вирусолошки одговор во 12-та недела се сметаат оние пациенти кои во 12-та недела постигнале супресија на вирусот (недетектабилен HCV RNA, < 50 IU/ml). Пациенти кај кои во 12-та недела изостанале резултати од HCV RNA исклучени се од анализата.

^b Пациенти кај кои и покрај тоа што постигнале супресија на вирусот во 12-та недела после завршување на набљудување недостасувале податоци за HCV RNA, се сметаат оние пациенти кои не одговорице на терапија.

Во HALT-C студијата, пациенти со хроничен хепатитис А и фиброза во напредната фаза или со цироза кои не одговорице на претходна терапија со interferon alfa или пегилиран interferon alfa употребени како монотерапија или комбинирана терапија со ribavirin, биле



лекувани со лекот Pegasys 180 mcg/неделно и ribavirin во дози од 1000/1200 mg дневно. Пациентите кај кои се постигнати недетектабилни нивоа на HCV RNA после лекување во времетраење од 20 недели продолжиле да примаат комбинирана терапија со Pegasys и ribavirin во времетраење од вкупно 48 недели и потоа биле следени 24 недели после завршување на лекувањето. Веројатноста за постигнување на одржлив вирусолошки одговор се разликувала во зависност од претходниот терапевтски режим, видете табела 20.

Табела 20: Одржлив вирусолошки одговор во студијата HALT-C според претходен терапевтски режим кај популација која претходно не одговорила на лекувањето

Претходна терапија	Pegasys 180 mcg и ribavirin 1000/1200 mg 48 недели
Interferon	27% (70/255)
Пегилиран interferon	34% (13/38)
interferon и ribavirin	13% (90/692)
Пегилиран interferon и ribavirin	11% (7/61)

Пациенти коинфицирани со HIV и HCV

Во табела 21 наведен е вирусолошкиот одговор на пациентите кои истовремено се заразени со HIV и HCV, лекувани само со лекот Pegasys и лекувани со лекот Pegasys во комбинација со ribavirin, во зависност од генотипот и количината на вирус пред лекувањето.

Табела 21: Одржлив вирусолошки одговор после употреба на лекот Pegasys во комбинација со ribavirin кај пациенти коинфицирани со HIV и HCV, базиран на генотип и количина на вирус пред почетокот на лекувањето

Студија NR15961			
	interferon alfa -2a 3 MIU и ribavirin 800 mg 48 недели	Pegasys 180 mcg и Плацебо 48 недели	Pegasys 180 mcg и ribavirin 800 mg 48 недели
Сите пациенти	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Генотип 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Ниска количина на вирус	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Висока количина на вирус	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Генотип 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Ниска количина на вирус	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Висока количина на вирус	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Ниска количина на вирус = <800 000 IU/ml, висока количина на вирус = > 800 000 IU/ml

*Pegasys 180 mcg и ribavirin 800 mg во однос на interferon alfa-2a 3 MIU со ribavirin 800 mg: Odds Однос (95% CI)=5,40 (3,42 до 8,54), P-вредност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест) = < 0,0001

*Pegasys 180 mcg и ribavirin 800 mg во однос на Pegasys 180 mcg: Odds Однос (95% CI)=2,89 (1,93 до 4,32),



Р-вредност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест) = < 0,0001

*Interferon alfa-2a 3 MIU и ribavirin 800 mg во однос на Pegasys 180 mcg: Odds Однос (95% CI)=0,53 (0,33 до 0,85), Р-вредност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel тест) = < 0,0084

Во последователна студија (NV18209) кај пациенти истовремено заразени со HCV генотип 1 и HIV се споредувало лекувањето со лекот Pegasys 180 mcg/неделно во комбинација со ribavirin 800 mg или 1000 mg (<75kg)/1200 mg (≥75kg) дневно во тек на 48 недели. Студијата не била дизајнирана за да може да даде оценка на ефикасноста. Безбедносниот профил во двете групи со ribavirin бил во согласност со познатиот безбедносен профил на комбинираното лекување со лекот Pegasys и ribavirin и не укажувал на некои значајни различности, со исклучок на мало зголемување на анемијата во групата која примала поголема доза на ribavirin.

HCV пациенти со нормално ниво на ALT

Во студијата NR16071, HCV пациенти со нормално ниво на ALT биле рандомизирани да примаат 180 микрограми/неделно од лекот Pegasys и 800 mg ribavirin дневно во времетраење од 24 односно 48 недели, после тоа следувал период на набљудување без лекување од 24 недели или биле само следени без лекување во времетраење од 72 недели. Одржливиот вирусолошки одговор во лекуваните групи бил сличен со оние во соодветните терапевтски групи во студијата NV15942.

Педијатриска популација

Хроничен хепатитис Б

Студијата YV25718 била изведена кај претходно нетретирани педијатриски пациенти на возраст од 3 до 17 години (51% <12 годишна возраст) и со HBeAg позитивен на хроничен хепатитис Б и ALT > горна граница на нормала, но, < 10 x ГГН во два крвни примерока земени на ≥ 14 дена за време на 6 месеци пред првата доза од студискиот лек. Пациенти со цироза не биле вклучени во студијата. Вкупно 151 пациент без напредната цироза бил рандомизиран во сооднос 2:1 за Pegasys (група А, n=101) или нетретираниот контрола (група Б, n=50), соодветно. Пациентите со напредната фиброза биле доделени на третманот со Pegasys (група Ц, n=10). Пациенти од групите А и Ц (n=111) биле третирани со Pegasys еднаш неделно за 48 недели зависно од BSA категориите, додека пациентите од групите Б биле следени во период од 48 недели (главен обсервационски период). Пациентите од групата Б имале избор да се префрлат во третманот со Pegasys по 48-та недела од периодот на главно следење. Сите пациенти биле следени до 24 недели пост-третманот (групи А и Ц), или во пост-главниот обсервационски период (група Б). По посетата од 24-та недела, пациентите од групи А, Б и Ц биле вклучени во долгорочен период на следење (кој траел од 5 години по крајот на третманот). Стапките на одговор во групите А и Б на крајот на следењето од 24-та недела биле прикажани во табела 22. Одговорот за ефикасност во групата Ц на третманот со Pegasys бил во сооднос со оној забележан во групата А. За педијатриски пациенти, ефикасноста не била одредена кај ХВВ генотипот освен за генотипите А-Д.



Table 22: Серолошки, вирусолошки и биохемиски одговори кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Б

	Група А (Pegasis третман) (N=101)	Група Б** Нелекувани (N=50)	Odds Ratio (95% CI)	p-вредност
HBeAg Сероконверзија	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
ХБВ ДНК < 20,000 IU/mL*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
ХБВ ДНК < 2,000 IU/mL	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALT Нормализација	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg Сероконверзија	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Загуба на HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Слично на крајната мерка за исход на ХБВ ДНК < 10⁵ копии/mL. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ХБВ- ДНК (IU/mL) = HBV-DNA (копии/mL) / 5,26

** Пациенти кои се префрлени на третман со Pegasis во пост-главен обсервациски период и пред следење во 24-та недела биле сметани како не-одговорни

¹ Cochran-Mantel-Haenszel тест, стратифицирани по генотипи (А наспроти не-А) и почетно ALT (< 5 × ГГН и ≥ 5 × ГГН)

² Точен Фишеров тест

Стапката на одговор на HBeAg сероконверзија била пониска кај пациентите со ХБВ генотип Д, исто и кај пациенти без минимално зголемување на почетното ниво на ALT (видете табела 23).

Table 23: HBeAg стапка на сероконверзија (%) со ХБВ генотип и основно ниво на ALT

	Група А (Pegasis третман) (N=101)	Група Б** Нетретирана (N=50)	степен на веројатност (95% CI)
ХБВ генотип А	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04; 78,4)
Б	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
Ц	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
Д*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
Други	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1xГГН	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1xГГН - <1,5xГГН	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5xГГН - <2xГГН	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2xГГН - <5xГГН	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥5xГГН - <10xГГН	2/8 (25,0%)	0/7 (0,0%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥10xГГН	0/2 (0,0%)	0/0	-



* Субгрупа на пациенти со генотип Д имале поголема пропорција со почетна вредност на ALT < 1,5x горна граница на нормала (13/31) споредено со генотипните групи (16/70).

** Пациенти кои биле префрлени на третман со Pegasys од периодот на пост-главно следење и пред 24-та недела од следењето кои биле забележани како не-одговорени.

Експлораторните анализи базирани на ограничени податоци покажуваат дека кај педијатриски пациенти со поголем пад на ХБВ-ДНК во 12-та недела од терапијата, поголема е веројатноста да се постигне НВеАг сероконверзија при следење од 24 недели (Табела 24).

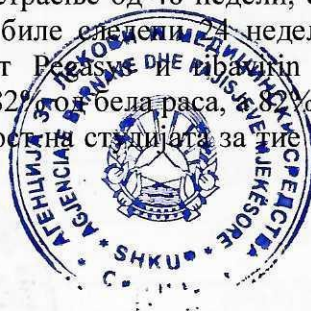
Табела 24: НВеАг стапка на сероконверзија (%) од HBV-DNA кои се намалуваат од почетокот на 12-та недела од третманот со Pegasys кај педијатриски пациенти

	HBeAg стапка на сероконверзија	HBV-DNA (IU/mL) пад под основно ниво до 12-та недела		
		<1 log ₁₀ намалување	1 - <2 log ₁₀ намалување	≥ 2 log ₁₀ намалување
Сите генотипи (N=101)				
	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Генотип-А (N=9)				
Одговор	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Генотип-Б (N=21)				
Одговор	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Генотип-Ц (N=34)				
Одговор	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7%)
Генотип-Д (N=31)				
Одговор	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Хроничен хепатитис Ц

Во спонзорирана студија CHIPS (Chronic hepatitis C international pediatric study), 65 деца и адолесценти (6-18 години) со хронична HCV инфекција биле лекувани со лекот Pegasys во дози од 100 mcg/m² употребени поткожно еднаш неделно и ribavirin 15 mg/kg/ден 24 недели (генотип 2 и 3) односно 48 недели (сите други генотипови). Прелиминарни и ограничени податоци за безбедноста не покажале очигледно отстапување од познатиот безбедносен профил на овие комбинации кај возрасни со хронична HCV инфекција, но она што е најважно, не е пријавено можно влијание на растот. Резултатите од ефикасноста биле слични со оние пријавени кај возрасните.

Во студијата NV17424 (PEDS-C) претходно нелекувани педијатриски пациенти на возраст од 5 до 17 години (55% помлади од 12 години) со компензиран хроничен хепатитис Ц и детектибилно ниво на HCV RNA лекувани со лекот Pegasys во дози од 180 mcg x BSA/1,73 m² еднаш неделно во времетраење од 48 недели, со или без ribavirin во дози од 15 mg/kg на ден. Сите пациенти биле следеани 24 недели после лекувањето. Почетно комбинирано лекување со лекот Pegasys и ribavirin примиле вкупно 55 пациенти, од кои 51% биле од женски пол, 82% од бела раса, 82% од нив биле заразени со HCV генотип 1. Резултатите од ефикасноста на студијата за тие пациенти се наведени во табела 25.



Табела 25: Одржлив вирусолошки одговор во студијата NV17424

	Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m² + ribavirin 15mg/kg (N=55)*
Сите HCV генотипови**	29 (53%)
HCV генотип 1	21/45 (47%)
HCV генотип 2 и 3	8/10 (80%)

*резултатите укажуваат на недетектибилно ниво на HCV RNA, дефинирано како наод HCV RNA помал од 50 IU/ml 24 недели после лекувањето, измерено со AMPLICOR HCV тест верзија 2.

**Предвидено времетраење на лекувањето изнесувало 48 недели без оглед на генотипот

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Кај здрави доброволци концентрацијата на peginterferon alfa-2a во серум може да се измери почнувајќи од 3 до 6 часа после еднократна поткожна инјекција на лекот Pegasys во дози од 180 микрограми. Во рамки на 24 часа лекот постигнува 80% од својата максимална серумска концентрација. Апсорпцијата на лекот Pegasys е одржана, а максималната концентрација на лекот во серумот се достигнува за помеѓу 72 до 96 часа после администрација. Апсолутната биорасположливост на лекот Pegasys изнесува 84% и е слична со онаа забележана за interferon alfa-2a.

Дистрибуција

Peginterferon alfa-2a е најден претежно во крвотокот и екстрацелуларната течност, што е видливо од волуменот на распределба во состојба на динамичка рамнотежа (V_d) кој после интравенска употреба на лекот кај луѓе изнесува од 6 до 14 литри. Масениот биланс, распределба по ткиво и ауторадиолуминографија на целото тело во студиите на стаорци, укажуваат дека peginterferon alfa-2a освен тоа што постигнува високи концентрации во крвта исто така се распределува во црниот дроб, бубрезите и коскената срцевина.

Биотрансформација

Иако метаболизмот на лекот Pegays не е целосно опишан, истражувањата на стаорци укажуваат дека бубрезите се главен орган преку кој се излачува радиоактивно означената суспстанца.

Елиминација

Кај луѓето, системскиот клиренс на peginterferon alfa-2a е приближно 100 пати помал отколку на нативниот interferon alfa-2a. После интравенска администрација, терминалниот полуживот на peginterferon alfa-2a кај здрави луѓе изнесува околу 60 до 80 часа, додека за стандардниот interferon изнесува 3-4 часа. Терминалниот полуживот после поткожна употреба на лекот Pegays е подолг, со средна вредност од 160 часа (84 до 353 часа). Терминалниот полуживот не ја одразува само елиминациската фаза на соединението, туку и континуирана апсорпција на лекот Pegasys.

Линеарност/нелинеарност

Зголемена дозно пропорционална експозиција на лекот Pegasys е забележана кај здрави



доброволци и пациенти со хроничен хепатитис Б или Ц после употреба на лекот еднаш неделно.

Кај пациенти со хроничен хепатитис Б или Ц концентрациите на peginterferon alfa-2a се акумулираат во серумот 2 до 3 пати повеќе после 6 до 8 неделна употреба од еднаш неделно, во споредба со еднократна употреба. Нема понатамошна акумулација на лекот после 8 неделна употреба од еднаш неделно. Односот на најголема и најниска концентрација после 48 недели од лекувањето изнесува 1,5 до 2. Серумските концентрации на peginterferon alfa-2a се постојани во текот на целата недела (168 часа).

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Во една клиничка студија проценувани се 50 пациенти со хроничен хепатитис Ц и умерено (клиренс на креатинин од 30 до 50 ml/min) или тешко оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин помал од 30 ml/min), односно оние кои се во терминална фаза на бубрежна болест и на кои им била потребна хронична хемодијализа. Пациентите со умерено оштетување на бубрежната функција кои примале Pegasys во дози од 180 mcg еднаш неделно имале слична експозиција на peginterferon alfa-2a во плазмата како и пациентите со нормална функција на бубрезите. Пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција кои примале Pegasys во дози од 180 mcg еднаш неделно имале за 60% поголема експозиција на peginterferon alfa-2a отколку пациентите со нормална функција на бубрезите, па затоа кај пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција се препорачува пониска доза на лекот Pegasys од 135 mcg еднаш неделно. Кај 13 пациенти во терминална фаза на бубрежна болест на кои им била потребна хронична хемодијализа, употребата на лекот Pegasys во дози од 135 mcg еднаш неделно довела до 34% пониска експозиција на peginterferon alfa-2a отколку кај пациентите со нормална функција на бубрезите. Меѓутоа, неколку независни студии покажале дека доза од 135 mcg е безбедна, ефикасна и добро поднеслива за пациенти во терминална фаза на бубрежна болест (видете дел 4.2).

Пол

После еднократна поткожна инјекција, фармакокинетиката на лекот Pegasys била споредлива меѓу машки и женски здрави доброволци.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на лекот Pegasys е карактеризирана кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Б (YV25718), како и кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц (NR16141), користејќи популациска фармакокинетика. Во двете студии, привидниот клиренс и привидниот волумен на дистрибуција на лекот Pegasys биле линеарно поврзани со големината на телото, односно BSA (NR16141) или телесна тежина (YV25718).

Од студијата YV2571, 31 педијатриски пациенти на возраст од 3 до 17 години со хроничен хепатитис Б учествувале во фармакокинетска суб-студија и примиле Pegasys според BSA категоријата и режимот на дозирање. Според популацискиот фармакокинетски модел, средната изложеност (AUC) за време на дозирачкиот интервал за двете BSA категории бил споредлив со оној забележан кај возрасни кои примиле 180



mcg фиксна доза.

Од клиничката студија NR16141, 14 деца на возраст од 2 до 8 години со хроничен хепатитис Ц примале монотерапија со лекот Pegasys во доза од $180 \text{ mcg} \times \text{BSA}/1,73 \text{ m}^2$ на детето. Фармакокинетскиот модел развиен врз основа на оваа студија покажува линеарно влијание на телесната површина врз привидниот клиренс на лекот во истражуваниот интервал на возраст. Колку е помала телесната површина на детето, помал е клиренсот на лекот, што резултира со поголема експозиција. Се предвидува дека средната вредност на експозиција (AUC) за време на дозниот интервал е 25% до 70% поголема од оние вредности забележани кај возрасни пациенти кои примале фиксна доза од 180 mcg.

Постари лица

Кај пациентите постари од 62 години, апсорпцијата на лекот Pegasys после еднакратна поткожна инјекција од 180 микрограми, во споредба со млади и здрави доброволци била задоцнета, но го задржала постојаното ниво (t_{max} од 115 часа кај пациенти постари од 62 години наспроти 82 часа кај млади доброволци). Кај лицата постари од 62 години, AUC било благо зголемено (1663 наспроти 1295 ng x h/ml), но максималните концентрации биле слични со оние кај доброволците помлади од 62 години (9,1 наспроти 10,3 ng/ml). Според изложеноста на лекот, фармакодинамскиот одговор и подносливоста, не е потребно да се намалува дозата на лекот Pegasys кај постари пациенти (видете дел 4.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Фармакокинетиката на лекот Pegasys била слична кај здрави доброволци и пациенти со хепатитис Б или Ц. Споредлива изложеност и фармакокинетски профил бил забележан кај пациенти со цироза (Child-Pugh стадиум А) и кај пациенти без цироза.

Место на администрација

Поткожната администрација на лекот Pegasys треба да се ограничи на пределот во абдоменот и бедрото, бидејќи вредноста на апсорпцијата базирана на AUC е околу 20-30% поголема после инјекција во пределот на абдоменот и бедрото. Студии кои ја следеле изложеноста на лекот Pegasys после негово администрирање во рака, покажале дека изложеноста била пониска споредено со употреба во пределот на абдоменот и бедрото.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките студии за токсичност на лекот Pegasys биле ограничени заради специфичното делување на interferon на различни видови. Студиите на акутна и хронична токсичност кај cynomolgus мајмуни покажале сличности во наодите кај животни изложени на peginterferon и оние изложени на interferon alfa-2a.

Не се спроведени студии за репродуктивна токсичност на лекот Pegasys. Како и другите alfa interferons, после употреба на peginterferon alfa-2a кај женки мајмуни забележано е продолжување на менструален циклус. Кај резус мајмуните употребата на interferon alfa-2a довела до статистички значајно зголемување на абортус. Иако не биле забележани никакви тератогени ефекти кај младите кои се родиле на време, не може да се исклучи



можен несакан ефект кај луѓето.

Pegasys u ribavirin

Кога се употребува во комбинација со ribavirin, Pegasys не покажал никакви нови ефекти кај мајмуните кои веќе не биле забележани во монотераписка употреба на било која од овие две активни компоненти. Најголема промена поврзана со лекувањето била реверзибилна, блага до умерена анемија, а нејзиниот интензитет бил поголем при комбинирана употреба, отколку кај монотераписката употреба на било кој од овие две активни компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид
Полисорбат 80
Бензил алкохол
Натриум ацетат
Оцетна киселина
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Заради недостаток од студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

Pegasys 180 микрограми раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц
4 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.
Наполнетиот инјекциски шприц да се чува во надворешно пакување заради заштита од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

0,5 ml раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц (стерилизирано стакло тип 1), со клипен чеп и затворац на врвот (бутилна гума обложена со флуоросмола на страната која е во допир со лекот) со игла.



Достапен во пакување од 1 PFS x 0,5 ml/ кутија.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените прозиви

Растворот за инјекција е наменет само за еднократна употреба. Пред употреба потребно е визуелно да се провери можноста за присутност на честици и промена на боја.

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да бидат отстранети во согласност со националните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-9038/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНО ОДОБРЕНИЕ

Прво одобрение: 01.09.2003

Последно одобрение: 31.03.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2021 година



