

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEGASYS 135 mikrogram/0.5 mL kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır şırınga, 0.5 mL'lik çözelti içinde 135 mikrogram peginterferon alfa-2a (*Escherichia coli*'den genetik mühendisliğiyle elde edilmiş rekombinant interferon alfa-2a ile 40000 M_n moleküler kütleli bis-[monometoksi polietilen glikol] konjugatı) içerir.

Yardımcı madde(ler):

- Sodyum klorür 4.0 mg
- Sodyum asetat 1.3085 mg
- Benzil alkol 5.0 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırınga içinde enjeksiyon solüsyonu

Solüsyon berrak, açık sarı ile renksiz arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik Hepatit B:

PEGASYS, kompanse karaciğer hastalığı, viral çoğalma ve karaciğer inflamasyonu bulgularının eşlik ettiği, siroz bulunmayan veya kompanse evrede sirozun eşlik ettiği hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif kronik hepatit B tedavisi için endikedir (bkz. bölüm 4.4).

Kronik Hepatit C:

- PEGASYS tek başına veya diğer tıbbi ürünler ile kombine olarak (18 yaş ve üstü), kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda kronik hepatit C'nin tedavisi (KHC) için endikedir. Bu, sirozlu veya sirozu olmayan, daha önceki tedavisi başarısız olmuş naif hastalar ve klinik olarak stabil HIV ile ko-enfekte hastaları kapsar.

Genotipe göre hepatit C (HCV) virüsü tedavisi için bkz. bölüm 4.2.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Başka bir biyolojik tıbbi ürünle değiştirilmesi için reçete eden doktordan izin alınması gerekmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Standart doz

Kronik Hepatit B:

Hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif kronik hepatit B için önerilen PEGASYS dozu abdomen veya uyluk bölgesine subkütan uygulama ile haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir. Tedavi için tavsiye edilen süre 48 haftadır.

Yetişkin Kronik Hepatit C hastalarında diğer tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde PEGASYS kullanımı:

Lütfen PEGASYS ile beraber kullanılan diğer tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine de bakınız.

PEGASYS'i tek başına kullanan veya ribavirin ile ikili tedavi alan yetişkin Kronik Hepatit C hastaları:

Tek başına veya ribavirin ile kombine olarak önerilen PEGASYS dozu, abdomen veya uyluk bölgesinde subkütan uygulama ile haftada bir kez 180 mikrogramdır. Ribavirin gıda ile birlikte uygulanmalıdır. Tedavi için tavsiye edilen süre 48 haftadır.

Kronik hepatit C için ribavirin ile kombinasyon tedavi süresi virüs genotipine bağlıdır. Tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak 4. haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık tedavi almalıdır. Başlangıçta düşük viral yüklü (DVY) (≤ 800.000 IU/mL) genotip 1 veya 4. haftada HCV RNA'sı negatif olan ve 24. haftada HCV RNA'sı negatif kalan genotip 4 ile enfekte olan hastalarda 24 haftalık tedavi düşünülmelidir. Ancak, 48 haftalık süreye oranla toplam 24 haftalık tedavi süresi daha yüksek nüks riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda, tedavi süresine karar verirken kombinasyon tedavisine tolerans gösterebilme ve fibroz derecesi gibi ilave prognostik faktörler dikkate alınmalıdır. 4. haftada HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA negatif kalan başlangıçta yüksek viral yüklü (YVY) ($>800,000$ IU/mL) ve genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılması ile ilgili sınırlı veriler mevcut olduğu için, bu da kalıcı viral yanıtı önemli ölçüde negatif olarak etkileyebileceğinden daha da büyük bir dikkatle düşünülmelidir (bkz. Tablo 1 ve bölüm 5.1). 4. haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan HCV genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalar, tedavi öncesi viral yüküne bakılmaksızın 24 haftalık tedaviye alınmalıdırlar. Tedavinin 4. haftasında HCV negatif olan, başlangıçta DVY'si olan ve genotip 2 veya 3 ile enfekte, seçilmiş hastalarda 16 haftalık tedavi süresi düşünülebilir. Toplamda 16 haftalık bir tedavi, 24 haftalık tedavi süresine göre daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (bkz. bölüm 5.1). Bu hastalarda, standart tedavi süresinin dışına çıkılması düşünülürken kombine tedaviye karşı tolerabilite ve fibroz düzeyi gibi ilave klinik ya da prognostik

etmenlerin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. 4. haftada HCV'si negatifleşen, başlangıçta YVY'si olan ve genotip 2 ya da 3 ile enfekte olmuş hastalarda tedavi süresinin kısaltılması daha fazla dikkatle ele alınmalıdır, çünkü bu kalıcı viral yanıt belirgin şekilde olumsuz etkileyebilir (bkz. bölüm 5.1).

Genotip 5 veya 6 ile enfekte olan hastalar için mevcut veriler sınırlıdır; bu nedenle 48 hafta süreyle 1000/1200 mg ribavirinle kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Tablo 1: HCV Hastaları için Kombinasyon Tedavisi için Dozaj Önerileri

Genotip	PEGASYS Dozu	Ribavirin Dozu	Süre
HVY'li* Genotip 1 DVY	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta
HVY'li* Genotip 1 YVY	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta
HVY'li* Genotip 4	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta
HVY'siz* Genotip 1 veya 4	180 mikrogram	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta
HVY'li** Genotip 2 ve 3 DVY	180 mikrogram	800 mg	16 hafta ^(a) veya 24 hafta
HVY'li* Genotip 2 veya 3 YVY	180 mikrogram	800 mg	24 hafta
HVY'siz* Genotip 2/3	180 mikrogram	800 mg	24 hafta

*HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA saptanamaz) ve 24. haftada HCV RNA saptanamaz;

**HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

DVY = ≤ 800,000 IU/mL; YVY = > 800,000 IU/mL

^(a) Yüksek doz ribavirin 1000/1200 mg/VA/gün kullanımının tedavi 16 günde sınırlandırıldığında, 800 mg/gün'lük kullanımından daha yüksek yavaş viral yanıtla sonuçlanıp sonuçlanmadığı net değildir.

PEGASYS monoterapisi için önerilen süre 48 haftadır.

Önceki Hepatit C tedavisinin başarısızlığı

PEGASYS ve ribavirin kombinasyonunun önerilen dozu, haftada bir kez, karın veya uyluk bölgesine uygulanan 180 mikrogramdır. <75 kg ve ≥75 kg olan hastalar için sırasıyla günde 1000 mg ve 1200 mg ribavirin uygulanmalıdır. 12 haftada virüs saptanan hastaların tedavisi kesilmelidir. Tavsiye edilen tedavi süresi genotip 1 veya 4 hastalar için 72 hafta ve genotip 2 veya 3 hastalar için 48 haftadır.

HIV-HCV Ko-enfeksiyonu:

Tek başına veya 800 mg ribavirin ile kombine olarak, önerilen PEGASYS dozu genotipe bakılmaksızın, 48 hafta süreyle subkütan olarak haftada bir kez 180 mikrogramdır. Günlük 800 mg'ın üzerindeki ribavirin dozları ile kombinasyon tedavisinin veya 48 haftadan daha az süreli bir tedavinin etkililik ve güvenliliği araştırılmamıştır.

Naif hastalarda tedaviye yanıtın ve yanıtızlığın önceden tahmin edilmesi

Viral yükte 2 log azalma veya HCV RNA seviyelerinin saptanamaması olarak tanımlanan, 12. haftadaki erken viral yanıtın, kalıcı yanıt için işaret olabileceği gösterilmiştir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: HCV Hastalarında PEGASYS Kombinasyon Tedavisi Sırasında Tavsiye Edilen Doz Rejimiyle 12. Haftadaki Viral Yanıtın Prediktif Değeri

Genotip	Negatif			Pozitif		
	12. haftaya kadar yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Prediktif Değer	12. haftadaki yanıt	Kalıcı yanıt	Prediktif Değer
Genotip 1 (N = 569)	102	97	%95 (97/102)	467	271	%58 (271/467)
Genotip 2 ve 3 (N=96)	3	3	%100 (3/3)	93	81	%87 (81/93)

PEGASYS monoterapisi ile tedavi edilen HCV hastalarında kalıcı viral yanıt için negatif tahmin değerı %98 olmuştur. PEGASYS monoterapisi veya ribavirin (sırasıyla %100 veya %98) ile kombinasyon tedavisi gören HIV-HCV ko-enfekte hastalarda benzer negatif prediktif değer gözlenmiştir. %45'lik ve %70'lik pozitif prediktif değerler, kombinasyon tedavisi gören genotip 1 ve genotip 2/3 HIV-HCV koenfeksiyonlu hastalarda gözlenmiştir.

Önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalarda yanıtın veya yanıtızlığın tahmin edilmesi

48 veya 72 hafta yeniden tedavi edilmiş yanıtız hastalarda, tedavi sırasında sürdürülebilir virolojik yanıt için en iyi belirleyicinin 12. haftadaki viral supresyon (HCV RNA saptanamaması, HCV RNA<50 IU/mL olarak tanımlanabilir) olduğu gösterilmiştir. 12. haftada viral supresyonun elde edilmediği durumda, 48 veya 72 haftada virolojik yanıtın görülmeme olasılığı, sırasıyla %96 (363/380) ve %96 (324/339)'dir. 12. haftada viral supresyonun elde edildiği durumda, 48 veya 72 haftada virolojik yanıtın görülmeme olasılığı, sırasıyla %35 (20/57) ve %57 (57/100)'dir.

Özel Doz Talimatları

PEGASYS için doz ayarlanması

Genel: Orta veya şiddetli derecede advers reaksiyonlar (klinik ve/veya laboratuvar) için doz değişikliği gerektiğinde, başlangıçtaki doz azaltımı olarak 135 mikrogram'a inilmesi genellikle yeterli olur. Ancak bazı durumlarda, dozun 90 mikrogram veya 45 mikrogram'a düşürülmesi gerekebilir. Advers reaksiyon ortadan kalktığında, doz artışları veya orijinal doza dönüş düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Hematolojik: MNS (mutlak nötrofil sayısı) <750/mm³ olduğunda doz azaltımı önerilir. MNS <500/mm³ olan hastalarda MNS >1000/mm³ olana kadar tedavi ertelenmelidir. Tedaviye yeniden 90 mikrogram PEGASYS ile başlanmalı ve nötrofil sayısı izlenmelidir.

Trombosit sayısı $<50,000/\text{mm}^3$ ise dozun 90 mikrogram'a düşürülmesi önerilir. Trombosit sayısı $25,000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde tedavinin kesilmesi önerilir.

Karaciğer fonksiyonu: Kronik hepatitli hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerde dalgalanmalar yaygındır. Ancak diğer alfa interferonlarda olduğu gibi PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda, viral yanıt olanlar dahil olmak üzere ALT düzeylerinde başlangıç seviyesine göre artışlar gözlenmiştir.

HCV hastaları için, ALT düzeyi başlangıç seviyesinin üstünde olduğunda, doz ilk olarak 135 mikrogram'a düşürülmelidir. Doz azaltımına rağmen ALT düzeylerindeki artış progresif olduğunda veya bu artışa bilirubin düzeyinde artış veya karaciğer dekompanse bulguları eşlik ettiğinde tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

HBV hastaları için, bazen normalin üst sınırını 10 kat aşan ALT seviyelerinde alevlenmeler seyrek değildir ve immün klerensi yansıtabilir. ALT alevlenmeleri sırasında tedaviye karaciğer fonksiyonları daha sık izlenerek devam edilmesine önem verilmelidir. Eğer PEGASYS dozu azaltılırsa veya bırakılırsa, alevlenme kaybolunca tedaviye devam edilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Yetişkinlerde tedaviye bağlı aneminin yönetimi için spesifik tavsiyeler:

Tedaviden kaynaklanan anemilerin kontrol altına alınması için, aşağıdakilerden herhangi birisi geçerli olduğunda, ribavirin dozu günde 600 miligram'a düşürülmelidir (sabah 200 miligram ve akşam 400 miligram):

- Ciddi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan bir hasta, hemoglobin seviyesinde <10 g/dL ve ≥ 8.5 g/dL'ye bir düşüş yaşarsa veya
- Stabil kardiyovasküler hastalığı olan bir hasta, tedavi sırasında herhangi bir 4 haftalık süre içinde hemoglobin seviyesinde ≥ 2 g/dL'lik bir düşüş yaşarsa. Başlangıçtaki doza dönüş önerilmemektedir.

Aşağıdakilerden herhangi biri geçerli olduğunda ribavirin kullanımına *son verilmelidir*:

- Ciddi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan bir hasta hemoglobin seviyesinde doğrulanmış <8.5 g/dL'ye bir düşme yaşarsa
- Stabil kardiyovasküler hastalığı olan bir hastada 4 hafta süreyle dozun azaltılmasına rağmen <12 g/dL hemoglobin değeri devam ederse.
- Laboratuvar anormalliğine veya klinik nedenlere bağlı olarak hastanın ribavirin dozuna ara verilmişse, günlük 600 miligramla tekrar ribavirine başlamak ve tedaviyi gerçekleştiren doktorun takdirine göre 800 miligramaya yükseltmek üzere harekete geçilebilir. Ancak, ribavirinin orijinal doza (1000 mg veya 1200 mg) çıkarılması tavsiye edilmemektedir. Başlangıçtaki doza dönüş önerilmemektedir.

Ribavirine karşı intolerans durumunda, PEGASYS monoterapisine devam edilebilir.

Uygulama şekli:

Abdomen veya uyluk bölgesine subkütan olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Son safha böbrek hastalığı olan hastalarda, 135 mikrogramlık bir başlangıç dozu kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Başlangıç dozu veya böbrek yetmezliği seviyesine bakılmaksızın, hastalar izlenmelidir ve advers reaksiyonlarda tedavi süresince uygun PEGASYS doz azaltımları yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Kompanse sirozlu (örn.Child-Pugh A) hastalarda, PEGASYS'in etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Dekompanse sirozlu (örn.Child-Pugh B veya C veya kanamalı özofagus varisli) hastalarda PEGASYS değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.3).

Child-Pugh sınıflandırması hastaları, sırasıyla 5-6, 7-9 ve 10-15 skorlarına denk gelen, A, B ve C veya "Hafif", "Orta" ve "Ciddi" gruplarına ayırmaktadır.

Modifiye Değerlendirme

Değer	Anormallik derecesi	Skor
Ensefalopati	Yok	1
	Sınıf 1-2	2
	Sınıf 3-4*	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Orta	3
S-Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Uluslararası birimler sistemi birimi = µmol/l	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albumin (g/dL)	>3.5	1
	3.5-2.8	2
	<2.8	3
INR	<1.7	1
	1.7-2.3	2
	>2.3	3

* Trey, Burns ve Sounders'a göre sınıflandırma

Pediyatrik popülasyon

18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Ayrıca, PEGASYS enjekte edilebilir çözeltiler benzil alkol içermektedir. Aşırı derecede benzil alkole maruz kaldığı belirlenen yenidoğanlarda ve süt çocuklarında seyrek olarak ölüm bildirilmiştir. Yenidoğanlarda ve süt çocuklarında, hangi toksisitede ne kadar benzil alkol bulunduğu veya advers etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, PEGASYS yenidoğanlarda ve süt çocuklarında kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon

Klinik çalışmalardan elde edilen farmakokinetik, farmakodinamik, tolerabilite ve güvenilirlik verilerine dayanılarak, yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

PEGASYS, alfa interferonlara, *E. coli* türevi ürünlere, polietilenglikole veya ürünün bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı, otoimmün hepatiti, dekompanse sirozu, son altı ay içinde stabil olmayan veya kontrol edilmemiş kalp hastalığı dahil önceden mevcut olan ciddi kalp hastalığı geçmişi olan hastalarda kontrendikedir.

Atazanavir ve indinavir gibi ilaçlardan kaynaklanan indirekt hiperbilirubinemiye bağlı olanlar hariç sirozlu ve Child-Pugh skoru ≥ 6 olan HIV-HCV hastalarında PEGASYS tedavisine başlanması kontrendikedir.

Telbivudin ile kombine kullanımı kontrendikedir.

PEGASYS 3 yaşına kadar olan çocuklarda ve yeni doğanlarda kontrendikedir.

Gebelerde, PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisi kullanılmamalıdır.

Ek olarak, peginterferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyon tedavisi,

- Ribavirin ya da ribavirin tabletin içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Eşleri gebe olan erkeklerde
- Hemoglobininopatisi (örn. talasemi, orak hücre anemisi) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla, uygulanan ürünün adı, hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

PEGASYS monoterapisi veya PEGASYS/ribavirin kombinasyonu ile yapılan tedavi, uzman bir hekimin rehberliğinde uygulanmalıdır ve doz azaltımını, geçici olarak doza ara verilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektiren, orta veya şiddetli derecede advers olaylara sebep olabilir.

Laboratuvar Testleri

PEGASYS monoterapisine veya PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisine başlamadan önce, standart hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin yapılması tüm hastalar için önerilir. Tedaviye başladıktan iki ve dört hafta sonra hematolojik testler, dördüncü haftada biyokimyasal testler tekrarlanmalıdır. Ek testler tedavi sırasında periyodik olarak yapılmalıdır.

Tek başına veya ribavirin ile kombine PEGASYS'in klinik çalışmaları için kullanılan katılım kriterleri, tedaviye başlamadan önceki başlangıç değerlerine yol gösterici olarak kabul edilebilir:

- Trombosit sayısı $\geq 90,000/\text{mm}^3$
- Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) $\geq 1500/\text{mm}^3$

- Normal limitlerdeki TSH ve T₄ veya yeterli şekilde kontrol edilmiş tiroid fonksiyonları
- HIV-HCV koenfeksiyonu için: CD4+ ≥ 200 µL veya CD4+ ≥ 100 µL - ≤ 200 µL ve Amplicor HIV-1 Monitor Test, v1.5 ile HIV-1-RNA < 5000 kopya/mL

Diğer laboratuvar katılım kriterleri ile ilgili lütfen ribavirin ürün bilgilerine başvurunuz.

PEGASYS ve PEGASYS/ribavirin tedavileri, genellikle tedavinin ilk 2 haftasında başlayan, total beyaz kan hücresi (BKH) sayısı ve MNS'deki düşüş ile ilişkili olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, 4 ila 8 haftalık tedaviden sonra progresif düşüşler yaygın olmamıştır. MNS 750/mm³'ün altına düştüğünde doz azaltımı önerilir (bkz. bölüm 4.2). MNS 500/mm³'ün altındaki hastalar için, MNS 1000/mm³'ün üstüne dönene kadar tedaviye ara verilmelidir. PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin ile yapılan klinik çalışmalarda MNS'daki azalma, doz azaltımı veya tedaviye ara verilmesi ile geri dönmüştür.

PEGASYS ve PEGASYS/ribavirin tedavileri, tedavi sonrası gözlem döneminde tedavi öncesi (başlangıç) değerlere dönen, trombosit sayısındaki düşüş ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.8). Trombosit sayısı 50,000/mm³'ün altındaki değerlere indiğinde doz azaltımı önerilir ve trombosit sayısı 25,000/mm³'ün altındaki değerlere indiğinde tedaviye ara verilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Klinik çalışmalarda, 48 hafta boyunca 1000 mg veya 1200 mg PEGASYS/ribavirin ile tedavi gören hastaların %13'ünde ve 24 hafta boyunca 800 mg PEGASYS/ribavirin ile tedavi gören hastaların da %3'ünde anemi (hemoglobinin <10 g/dL) gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hemoglobindeki maksimum düşüş, ribavirin tedavisi başladıktan sonra 4 hafta içinde olmuştur. Tam kan değerleri, tedaviden önce, tedavinin 2. ve 4. haftasında ve sonrasında periyodik olarak belirlenmelidir. Kardiyovasküler durumda kötüleşme olursa, ribavirin tedavisine ara verilmelidir veya tedavi sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Ayrıca ribavirin ürün bilgilerine bakınız.

Önceki tedavinin başarısız olduğu kronik hepatit C hastalarında, PEGASYS ve ribavirin kombinasyon tedavisinin kullanılması, daha önceki tedavilerini hematolojik advers olaylar nedeniyle sona erdirmiş hastalarda yeteri kadar çalışılmamıştır. Tedavi planlayan doktorlar, bu hastalarda, yeniden tedavinin risk ve yararlarını dikkatle ölçmelidir.

Tam kan değerlerinin tedavi öncesinde belirlenmesi ve tedavi süresince düzenli gözlenmesi tavsiye edilmektedir. PEGASYS monoterapisi veya PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisi, başlangıç nötrofil değeri <1500/mm³, başlangıç trombosit sayısı <90.000/mm³ veya başlangıç hemoglobini <12g/dL olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Diğer interferonlarda olduğu gibi, PEGASYS potansiyel miyelosüpresif ajanlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Literatürde, ribavirin ve azatiyoprinin eşzamanlı kullanımının ardından 3 ila 7 hafta içinde pansitopeni (kırmızı kan hücreleri, nötrofiller ve trombositlerde belirgin düşüş) ve kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Miyelotoksisite, HCV antiviral tedavisi ve azatiyoprinin eşzamanlı kullanımının bırakılmasına bağlı olarak 4-6 hafta içinde geri dönüşlü olmuştur ve iki tedaviden birine yeniden başlamasına bağlı olarak tekrarlamamıştır (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer ve diğer nakil hastalarında, PEGASYS ve ribavirin tedavisinin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Diğer alfa interferonlarda da olduğu gibi, tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde PEGASYS kullanımında karaciğer ve böbrek graft reddi rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar

Ateş, interferon tedavisi sırasında yaygın biçimde bildirilen grip-benzeri sendromla ilişkili olmasına rağmen, persistan ateşin diğer nedenleri özellikle nötropenik hastalarda dışlanmalıdır. PEGASYS'in de dahil olduğu alfa interferonlarla yapılan tedavilerde, ciddi enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) bildirilmiştir. Uygun anti-infektif tedaviye hemen başlanmalıdır ve tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Otoimmün hastalıklar

Alfa interferon tedavisi alan hastalarda otoimmün hastalıklarda artış bildirilmiştir; PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin otoimmün bozuklukları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Alfa interferonların kullanımı, psöriyazisin şiddetlenmesi veya provokasyonu ile ilişkilendirilebilir. Tek başına veya ribavirin ile kombine PEGASYS, psöriyazisi bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve psöriyatik lezyonların ortaya çıkması veya kötüleşmesi durumunda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

İnterferon tedavisi alan kronik hepatit C'li hastalarda Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu görülmüştür. Bu sendrom, gözleri, işitme sistemini, beyin ve omuriliği çevreleyen zarları ve cildi etkileyen granümatöz enflamatuvar bir rahatsızlıktır. VKH sendromundan şüphe ediliyorsa, antiviral tedavisi kesilmeli ve korikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Endokrin hastalıklar

Diğer interferonlarla olduğu gibi PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin, hipotiroidizm veya hipertiroidizme sebep olabilir veya ağırlaştırabilir. PEGASYS tedavisine başlamadan önce TSH ve T4 düzeyleri ölçülmelidir. Tiroid anormallikleri yeterli tedavi edilemeyen hastalarda, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Alfa interferonlarla tedavi edilen hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi ve diabetes mellitus gözlenmiştir. İlaç tedavisi ile etkili bir biçimde kontrol edilemeyen bu koşullardaki hastalarda, PEGASYS monoterapisine veya PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisine başlanmamalıdır. Tedavi sırasında bu koşulların meydana geldiği veya ilaç tedavisi ile kontrol edilemeyen hastalarda PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin tedavisi sonlandırılmalıdır.

Nöropsikiyatrik bozukluklar

PEGASYS veya PEGASYS/ribavirinin de dahil olduğu, interferon tedavisi gören hastalarda ciddi psikiyatrik advers etkiler görülebilir. Önceden psikiyatrik bozukluğu olan veya olmayan hastalarda depresyon, intihar düşüncesi ve intihar girişimi oluşabilir. PEGASYS monoterapisi ve PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisi depresyon öyküsü bildiren hastalarda dikkatle kullanılmalı ve hekimler hastaları depresyon bulguları açısından izlemelidir. PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin tedavisine

başlanmadan önce hekimler depresyon gelişmesi olasılığı konusunda hastaları bilgilendirmeli ve hastalar depresyona ait semptom veya bulguları derhal bildirmelidir. Ağır olgularda tedavinin kesilmesi düşünülmeli ve psikiyatrik müdahale yapılmalıdır. (bkz. bölüm 4.8).

Ağır psikolojik rahatsızlığı veya geçmişi olan hastalar: Ciddi psikiyatrik rahatsızlığı veya öyküsü olan hastalarda PEGASYS tedavisi söz konusu ise, bu ancak psikiyatrik durumu bireyselleştirilmiş tanı ve tedavi yönetimi ile sağlandıktan sonra başlanmalıdır. Ağır psikiyatrik rahatsızlık öyküsü olan çocuklarda ve erişkinlerde PEGASYS kullanımı kontrendikedir.

Madde kullanımı/bağımlılığı olan hastalar: Tekrarlayan madde (alkol, esrar vs.) kullanım bozukluğu olan HCV bulaşmış hastaların interferon ile tedavi edilmesi sırasında psikiyatrik bozuklukların gelişme veya alevlenme riski yüksektir. Bu hastalarda alfa interferon tedavisi gerekli görüldü ise, tedaviye başlamadan önce psikiyatrik ko-morbiditelerin varlığı ve farklı maddelerin kullanım potansiyeli dikkatle değerlendirilerek uygun şekilde yönetilmelidir. Gerekli ise, hastanın tedavisi ve takibi için bir zihinsel sağlık veya bağımlılık uzmanı dahil olmak üzere bir interdisipliner yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar tedavi boyunca ve tedavi kesildikten sonra yakından takip edilmelidir. Psikiyatrik bozuklukların ve madde bağımlılığının gelişmesi veya yeniden ortaya çıkması durumunda erken müdahale edilmesi tavsiye edilir.

Oftalmolojik bozukluklar

Diğer interferonlarla olduğu gibi, PEGASYS ile tedaviden sonra, görme kaybına yol açabilen retina hemorajisi, iskemik alanlar, papilödem, optik nöropati ve retinal arter veya ven tıkanıklığı içeren retinopati bildirilmiştir. Tüm hastalar temel bir göz muayenesinden geçirilmelidir. Önceden oftalmolojik rahatsızlıkları (örn. diyabet veya hipertansif retinopati) olan hastaların, alfa interferon tedavisi sırasında periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır. Görme azalması veya kaybından yakınan her hasta vakit kaybetmeden kapsamlı bir göz muayenesine alınmalıdır. Oftalmolojik rahatsızlıkları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin tedavisi kesilmelidir.

Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu

Kardiyak hastalıklar ribavirinin sebep olduğu anemi tarafından kötüleşebildiğinden, geçmiş 6 ay içinde kayda değer veya stabil olmayan kalp hastalığı geçmişi bulunan HCV hastaları ribavirin kullanmamalıdır. Hipertansiyon, supraventriküler aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, göğüs ağrısı ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olaylar, PEGASYS ve PEGASYS/ribavirinin de dahil olduğu interferon tedavileri ile ilişkili bulunmuştur. Önceden kardiyak anormallikleri bulunan hastaların, tedaviye başlamadan önce bir elektrokardiyogram çektirmeleri tavsiye edilir. Kardiyovasküler durumda herhangi bir kötüleşme varsa, tedavi askıya alınmalı veya sona erdirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve ribavirin ürün bilgileri).

Aşırı duyarlılık

Alfa interferon tedavisi süresince ciddi, akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn., ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) çok seyrek olarak gözlenmiştir. Eğer PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin ile yapılan tedavi sırasında bu tip bir durum meydana geliyorsa, tedavi kesilmeli ve uygun tıbbi tedaviye derhal başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Pulmoner fonksiyon bozukluğu

Diğer alfa interferonlarda olduğu gibi, tek başına veya ribavirin ile kombine PEGASYS tedavisi sırasında, dispne, pulmoner infiltrasyonlar, pnömoni ve pnömonitin dahil olduğu pulmoner semptomlar bildirilmiştir. Persistan veya açıklanamayan pulmoner infiltrasyonlar veya akciğer fonksiyon yetmezliği durumunda tedavi kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Tedavi sırasında hepatik dekompanse bulguları gelişen hastalarda PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin tedavisi kesilmelidir.

HCV: PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin ile tedavi edilen hastalarda, viral yanıt olanlar dahil olmak üzere, diğer alfa interferonlarda olduğu gibi, ALT düzeylerinde başlangıca göre artışlar gözlenmiştir. Doz azaltımına rağmen ALT düzeyindeki artış progresif ve klinik açıdan anlamlı olduğunda veya bu artışa bilirubin düzeyinde artış eşlik ettiğinde tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

HBV: HCV'nin aksine, tedavi sırasındaki hastalık alevlenmeleri seyrek olmayıp, serum ALT düzeylerinde geçici ve potansiyel olarak anlamlı artışlarla karakterizedir. HBV'de PEGASYS ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, belirgin transaminaz alevlenmelerine, hepatik dekompanse bulguları olmaksızın, diğer hepatik fonksiyonlarında hafif değişiklikler eşlik etmiştir. Normalin üst sınırını 10 kat aşan alevlenme vakalarının yaklaşık yarısında PEGASYS dozu azaltılmış veya transaminaz yükselmeleri ortadan kayboluncaya dek durdurulurken, kalanlarda tedavi değiştirilmeden sürdürülmüştür. Her durumda hepatik fonksiyonların daha sık olarak izlenmesi önerilmiştir.

Cilt bozuklukları

Alfa interferon kullanımının sedef hastalığına ve sarkoidozise neden olduğu veya bu hastalıkları alevlendirdiği bilinmektedir. Sedef hastalığı olan hastalarda PEGASYS dikkatle kullanılmalı, sedef hastalığı lezyonlarının artması veya kötüleşmesi durumunda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Transplantasyon

Karaciğer ve diğer organ transplantasyonu olan hastalarda PEGASYS ve ribavirin tedavisinin güvenilirlik ve etkililiği saptanmamıştır. Tek başına PEGASYS veya ribavirin ile kombine kullanımda karaciğer ve böbrek greft reddi bildirilmiştir.

HIV-HCV koenfeksiyonu

Ribavirin ile veya tek başına PEGASYS ile HCV tedavisinde kullanılan antiretroviral tıbbi ürünlerin toksisitesi veya birlikte kullanımına bağlı olarak oluşabilecek potansiyel risklere karşı bilgi için KÜB'ü referans alınız.

NR15961 çalışmasında ribavirin ile birlikte veya sadece stavudin ve interferon tedavisi alan hastalarda pankreatit ve/veya laktik asidoz insidansı %3'tür (12/398).

HIV bulaşmış ve YDAART (Yüksek Derecede Aktif Anti-Retroviral Tedavi alan hastalarda laktik asidoz gelişme riski yüksektir. Bu nedenle YDAART tedavisine PEGASYS ve ribavirin eklenmesinde dikkatli olunmalıdır.

İleri sirozlu ve YDAART (Yüksek Derecede Aktif Anti-Retroviral Tedavi) tedavisi gören koenfeksiyonlu hastalarda, PEGASYS de dahil olmak üzere, alfa interferonlarla kombine ribavirin tedavisi uygulandığında, karaciğer dekompanasyonu ve ölüm riski yüksek olabilir. Tedavi sırasında, koenfeksiyonlu hastalar hepatik dekompanasyon belirtileri ve semptomları (asit, ensefalopati, varis kanaması, karaciğerin sentez fonksiyonu bozukluğu; örneğin Child-Pugh skoru ≥ 7) için yakından izlenmelidir. Child-Pugh skoru tedaviye bağlı faktörler (örneğin, indirekt hiperbilirubinemi, azalmış albumin) tarafından etkilenebilir ve hepatik dekompanasyona kesin olarak bağlanamaz. Hepatik dekompanasyon olan hastalarda PEGASYS tedavisine derhal son verilmelidir. CD4 seviyesi 200 hücre/ μl 'den az olan HIV-HCV bulaşmış hastalarda güvenilirlik ve etkililik bilgileri sınırlıdır. Bu nedenle düşük CD4 seviyesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Dental ve periodontal hastalıklar

PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi alan hastalarda diş kaybına yol açabilen dental ve periodontal hastalıklar bildirilmiştir. Buna ek olarak, PEGASYS ve ribavirin kombinasyonu ile uzun süreli tedavi sırasında oluşan ağız kuruluğunun diş ve ağız mukozası üzerinde hasar verici etkisi olabilir. Hastalar günde iki kez dişlerini iyice fırçalamalı ve düzenli olarak diş muayenesinden geçmelidir. Buna ek olarak, bazı hastalarda kusma görülebilir. Bu reaksiyon ortaya çıkarsa, sonrasında ağızlarını iyice yıkamaları tavsiye edilmelidir.

Yardımcı maddeler: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 10 mg benzil alkol ihtiva eder. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PEGASYS'in ribavirin ile birlikte kullanıldığı HCV klinik çalışmalarında, PEGASYS ile ribavirin arasında farmakokinetik etkileşim olmadığı gözlenmiştir. Benzer olarak, PEGASYS'in lamuvidin ile kombine kullanıldığı HBV klinik çalışmalarında, lamuvidinin PEGASYS'in farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

PEGASYS'in 4 hafta süreyle, haftada bir kez, 180 mikrogram dozuyla sağlıklı erkek olgulara uygulanması tolbutamidin (CYP2C9), mefenitoin (CYP2C19), debrisoquin (CYP2D6), ve dapson (CYP3A4) farmakokinetik profilleri üzerinde etki göstermemiştir. Aynı çalışmada teofilinin EAA'ında yaklaşık %25 artış olmuştur ve bu, PEGASYS'in sitokrom P4501A2 aktivitesinin zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Teofilinin farmakokinetiği üzerindeki karşılaştırılabilir etkiler, standart alfa interferonlarla yapılan tedaviden sonra gözlenmiştir. Alfa interferonların, hepatik mikrozomal sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini azaltarak, bazı ilaçların oksidatif metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Teofilin ile birlikte PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin alan hastalarda, serumdaki teofilin konsantrasyonları izlenmeli ve teofilin dozunda uygun ayarlama yapılmalıdır.

Metadon idame tedavisini (medyan doz 95 mg; 30 mg ile 150 mg arası) beraberinde alan 24 HCV hastasıyla yapılan bir farmakokinetik çalışmada, 4 hafta boyunca haftada bir PEGASYS 180 mikrogram ile yapılan tedavi, ortalama metadon seviyelerinde başlangıç değerine göre %10 ila %15 arasında yükselme ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgunun klinik olarak önemi bilinmemektedir, buna rağmen hastalar metadon toksisitesinin bulgu ve semptomlarına karşın sürekli takip edilmelidir.

HIV-HCV ko-enfeksiyonlu hastalar

Bazı nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin (lamivudin ve zidovudin veya stavudin) intraselüler fosforilasyonuna ribavirinin etkilerini araştırmak için düzenlenen 12 haftalık bir farmakokinetik alt-çalışmasını tamamlayan 47 HIV-HCV ko-enfeksiyonlu hastada ilaç etkileşimine ait bir bulgu gözlenmemiştir. Ribavirinin plazmada bulunuşu, eş zamanlı olarak nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) uygulanmasından etkilenmemiştir.

Ribavirin ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Didanozin ribavirin ile birlikte uygulandığında, didanozin veya aktif metabolitine (dideoksiadenozin 5'-trifosfat) maruz kalma artmaktadır. Ribavirin kullanımı ile birlikte ölümcül karaciğer yetmezliği ve yanı sıra periferik nöropati, pankreatit ve semptomatik hipervolemik/laktik asidoz bildirilmiştir.

Günlük telbivudin 600 mg'ın haftada bir 180 mikrogram subkütan pegile interferon alfa-2a kombinasyonu uygulamasını araştıran, Roche dışında yapılmış bir klinik çalışma, kombinasyonun periferik nöropati gelişme riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu olayların arkasındaki mekanizma bilinmemektedir. Bu çeşit bir risk artışı diğer interferonlar (pegile veya standart) için göz ardı edilemez. Bununla beraber telbivudinin interferon alfa (pegile veya standart) ile kombinasyonun yararları halihazırda tespit edilmemiştir. Bundan dolayı telbivudin ile kombinasyonu kontrendikedir.

Azatiyoprin:

Azatiyoprin ile tedavi edilen hastalarda miyelotoksisite ile ilişkili olarak, ribavirin, inosin monofosfat dehidrojenaz üzerinde inhibitör etkisine sahip olduğundan, azatiyoprin metabolizmasına etki edebilir ve 6-metilteioinozin monofosfat (6-MTIMP)'ın birikmesine sebep olabilir.

Bağımsız vakalarda, eşzamanlı ribavirin ve azatiyoprin kullanımının faydası potansiyel riskten fazla olduğunda, eşzamanlı azatiyoprin kullanımı sırasında miyelotoksisite belirtilerini ve ilacın ne zaman durdurulması gerektiğini tespit etmek amacıyla yakın hematolojik takip tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4).

Zidovudinin HIV tedavisine dahil olması durumunda ribavirine bağlı alevlenen anemi vakaları bildirilmiştir, ancak tam mekanizması hala aydınlanmamıştır. Anemi riskini artırması nedeniyle ribavirinin zidovudin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Bu durum ortaya çıktığında, zidovudinin kombine anti-retroviral tedavide değiştirilmesi düşünülmelidir. Bu durum özellikle zidovudine bağlı anemi öyküsü bilinen hastalar için önemlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C : Monoterapi olarak kullanıldığında
Gebelik kategorisi: X: Ribavirin ile birlikte kullanıldığında (Pegasys'in ribavirinle birlikte kullanılması gerektiğinde lütfen ribavirin ürün bilgilerine de bakınız.)
Düşükler ve teratojenik etkiler bildirilmiştir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Peginterferon alfa-2a'nın teratojenik etkisi üzerine herhangi bir çalışma mevcut değildir. Diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, PEGASYS tedavisi gören çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları konusunda uyarılmalıdır.

Ribavirinle birlikte kullanım

Ribavirin tedavisi gebelerde ve eşleri gebe olan erkeklerde kontrendikedir. Kadın hastalarda veya ribavirin alan erkek hastaların partnerlerinde gebeliği önlemeye çok dikkat edilmelidir. Her türlü doğum kontrol yöntemi başarısız olabilir. Bu nedenle, gebelik potansiyeli olan kadınların ve eşlerinin, tedavi sırasında ve tedaviyi izleyen 6 ay boyunca eşzamanlı olarak 2 etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir.

PEGASYS'in ribavirinle birlikte kullanılması gerektiğinde lütfen ribavirin ürün bilgilerine de bakınız.

Gebelik dönemi

PEGASYS'in gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PEGASYS gebelik döneminde kullanılmamalıdır. PEGASYS gebe kadınlarda ribavirin ile beraber kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Peginterferon alfa-2a ve/veya ribavirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden, emzirilen bebeklerde peginterferon alfa-2a veya ribavirine bağlı oluşabilecek herhangi bir ciddi advers reaksiyonu engellemek için, tedavinin anne için önemi göz önünde tutularak Tedavinin başlaması ile birlikte emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

PEGASYS'in üreme üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Adet döneminin uzaması, diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, dişi maymunlara peginterferon alfa-2a uygulamasının ardından gözlenen 17 β -estradiol ve progesteron üst düzeyinde gecikme ve azalma ile ilişkilendirilmiştir. Tedavinin sona erdirilmesinin ardından adet dönemleri düzene girmiştir.

PEGASYS'in erkek üremesi üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Dişi maymunlarda menstruel siklus uzamıştır. Ancak, interferon alfa-2a ile 5 ay boyunca 25 \times 10⁶ IU/kg/gün doza kadar yapılan tedavi, erkek rhesus maymunların üremesini etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, konfüzyon, uyku hali ve yorgunluk gelişen hastalar araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

Tek başına veya ribavirin ile kombine, diğer alfa interferonlarla gözlenen yan etkiler, sırasıyla PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisinde de beklenebilir.

Klinik çalışmalar

PEGASYS ve PEGASYS/ribavirin ile tedavi edilen hastalarda en fazla bildirilen advers reaksiyonların sıklığı ve şiddeti, alfa interferon veya ribavirin ile birlikte alfa interferon ile tedavi edilen hastalarda bildirilenlere benzerdir.

PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar hafif-orta şiddettedir ve dozaj değişikliği veya tedavinin kesilmesine gerek kalmadan tedaviye devam edilir.

Kronik Hepatit B

48-haftalık tedavi ve 24-haftalık izleme süresi içeren klinik çalışmalarda, PEGASYS'in kronik hepatit B'deki güvenlik profili, her ne kadar bildirilen advers olayların sıklığı

kronik hepatit B’de belirgin şekilde daha düşük olmuşsa da, kronik hepatit C’de görülen ile benzer olmuştur (bkz. Tablo 3). PEGASYS ile tedavi edilen hastaların %88’inin advers olaylar yaşamasına karşılık, lamivudin karşılaştırma grubundaki hastaların %53’ü advers olay yaşamış ve PEGASYS ile tedavi edilen hastaların %6 ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %4’ü çalışmalar sırasında ciddi advers olaylar yaşamıştır. Hastaların %5’i PEGASYS tedavisini advers olaylar veya laboratuvar değerlerindeki anormallikler nedeniyle yarım bırakırken, hastaların %1’inden azı lamivudin tedavisini güvenilirlik nedenleri ile yarım bırakmıştır. Her iki tedavi kolunda da sirozlu hastaların tedaviyi yarım bırakma oranları, genel tedaviyi yarım bırakma oranları ile benzer olmuştur. Lamivudin eklenmesinin PEGASYS güvenilirlik profili üzerine bir etkisi olmamıştır.

Kronik Hepatit C

Klinik çalışmalarda, tüm hastalar arasında advers olaylara ve laboratuvar anormalliklerine bağlı olarak tedaviyi bırakma oranı PEGASYS monoterapisinde %9 ve 48 hafta boyunca 1000/1200 mg verilen ribavirin ile kombine PEGASYS için ise %13 olmuştur. Sırasıyla, laboratuvar anormalliklerine bağlı olarak, hastaların sadece %1 veya %3’ünde PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin’in sonlandırılması gerekmiştir. Sirozlu hastalar için tedaviyi bırakma oranı, tüm populasyon ile benzerdir. 48 haftalık 1000/1200 mg’lık ribavirin ve PEGASYS tedavisine kıyasla, tedavi süresinin 24 haftaya ve ribavirinin günlük dozunun 800 mg’a düşürülmesi, ciddi advers olaylarda (%11’e kıyasla %3), güvenlik sebebiyle yapılan erken tedavi sonlanmalarında (%13’e kıyasla %5) ve ribavirin doz ayarlamasına olan ihtiyaçta (%39’a kıyasla %19) azalmayla sonuçlanmıştır.

Önceki tedaviye yanıtız Kronik Hepatit C hastaları

Daha önce pegile interferon alfa-2b/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastaların, 72 ve 48 haftalık tedavisini içeren bir klinik çalışmada, 72 hafta kolundaki hastalar için, advers olaylara veya laboratuvar anormalliklerine bağlı tedaviyi bırakma sıklığı, PEGASYS tedavisinde %12 ve Copegus tedavisinde %13’dür. Karşılaştırmada, 48 hafta kolunda, PEGASYS tedavisini bırakma %6, Copegus tedavisini bırakma %7’dir. Benzer şekilde, sirozlu hastalar için, PEGASYS ve Copegus tedavilerini bırakma sıklığı, 48 haftalık tedavi (%6 ve %6) ile karşılaştırıldığında, 72 haftalık tedavide (%13 ve %15) daha yüksektir. Daha önceki tedavisi hematolojik toksisiteye bağlı olarak kesilmiş hastalar, bu çalışmada kayıt dışı tutulmuştur.

Başka bir klinik çalışmada, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş ileri evre fibrozlu veya sirozlu hastalar (Ishak değeri 3-6 arası), en az 50.000/mm³ başlangıç trombosit sayısı ile dahil edilmiş ve 48 hafta tedavi edilmiştir. Bu çalışmada hastalar arasında, ileri evre siroz/fibroz durumunun yüksek prevalansı ve trombosit sayısının başlangıçta düşük olmasına bağlı olarak, çalışmanın ilk 20 haftasında hematolojik laboratuvar anormalliklerinin sıklığı şu şekildedir: hemoglobin <10g/dL, %26.3; MNS <750/mm³, %30; trombosit <50.000/ mm³, %13.

HIV-HCV ko-enfeksiyonu

HIV-HCV ko-enfeksiyonlu hastalarda, tek başına veya ribavirin ile kombine olarak PEGASYS için bildirilmiş olan klinik advers olay profilleri HCV mono-enfekte hastalarda gözlenenler ile benzerdir. CD4+ hücre değeri <200/mikrolitre olan ko-enfekte hastalarda, güvenilirlik verileri sınırlıdır (N=51). Çalışma NR15961’de, klinik advers

olaylar, laboratuvar anormallikleri veya AIDS ilişkili olaylardan dolayı tedavinin bırakılma oranı, 48 hafta boyunca PEGASYS monoterapisi için %16 ve 800 mg ribavirin ile kombine verilen PEGASYS için %15 olmuştur. Laboratuvar anormallikleri nedeniyle, sırasıyla hastaların %4 ve %3'ünde PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin'in sonlandırılması gerekmiştir. Ko-enfekte hastalarda, kombinasyon tedavisinde, PEGASYS doz ayarlanması %39 oranında ve ribavirin doz ayarlanması da %37 oranında olmuştur. PEGASYS monoterapisi veya ribavirin ile kombine tedavi uygulanan hastalarda, rapor edilen ciddi advers olaylar sırasıyla %21 ve %17 olmuştur.

PEGASYS içeren tedavi, tedavi süresince CD4+ hücre yüzdesinde düşüş olmadan, mutlak CD4+ hücre sayısında azalma ile ilişkilendirilmiştir. CD4+ hücre sayısının göstergeleri, çalışmanın takip süresi boyunca başlangıç değerlerine dönmüştür. PEGASYS içeren tedavinin, HIV viremi kontrolüne tedavi süresince veya takibinde negatif etkisi olmamıştır.

Tablo 3, farklı endikasyonlarda PEGASYS, PEGASYS ile ribavirin veya interferon alfa-2b ile ribavirin alan hastalarda çok yaygın meydana gelen advers reaksiyonları göstermektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Tablo 3: PEGASYS monoterapisi alan HBV/HCV veya ribavirin ile kombine tedavi alan HCV hastalarla yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden raporlanan istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Sıklığı bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Bronşit, Üst solunum yolu enfeksiyonu, oral kandidiyazis, herpes simpleks, fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar	Pnömoni, cilt enfeksiyonu	Endokardit, dış kulak yolu iltihabı		Sepsis
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			Karaciğer neoplazma			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni, anemi, lenfadenopati		Pansitopeni	Aplastik anemi	Saf kırmızı hücre aplazisi
Bağışıklık sistemi			Sarkoidozis, tirod bezi	Anaflaksi, sistemik	İdyopatik veya	Karaciğer ve böbrek greft

hastalıkları			iltihabı	lupus eritematöz, romatoid artrit	trombotik trombositopenik purpura	reddi, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı
Endokrin hastalıkları		Hipotiroidizm, hipertiroidizm	Diyabet	Diyabetik ketoasidoz		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		Dehidrasyon			
Psikiyatrik hastalıkları	Depresyon*, anksiyete, uyku bozukluğu*	Agresiflik, duygu değişikliği, duygu bozuklukları, sinirlilik, libido azalması	İntihar düşüncesi, halüsinasyonlar	İntihar, psikotik bozukluk		Mani, bipolar bozukluklar, cinayet düşüncesi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi*, konsantrasyon bozukluğu	Senkop, migren, hafıza bozukluğu, zayıflık, hipoestezi, hiperestezi, parestezi, titreme, tat bozukluğu, kabus görme, somnolans	Periferik nöropati	Koma, konvülsiyon, yüz felci		Serebral iskemi
Göz hastalıkları		Göz bulanıklığı, göz ağrısı, göz enflamasyonu, kseroftalmi	Retinal kanama	Optik nöropati, papilödem, retinal vasküler bozukluk, retinopati, korneal ülser	Görme kaybı	Seröz retinal ayrılma
Kulak ve işitme yolu hastalıkları		Vertigo, kulak ağrısı	İşitme kaybı			
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi, periferik ödem, palpasyon		Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiopati, anjina, aritmi, atriyal fibrilasyon, perikardit, supraventri		

				küler taşikardi		
Vasküler hastalıklar		Flushing	Hipertansiyon	Serebral hemoraji, vaskülit		Periferel iskemi
Solumun, toraksik ve mediyastinal hastalıklar	Dispne, öksürük	Dispne, efora bağlı burun kanaması, nazofarenjit, sinüs tıkanması, burun tıkanması, rinit, boğaz ağrısı	Hırıltılı solunum	Ölümcül olabilen interstisyel pnömonit, pulmoner emboli		
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare*, bulantı*, abdominal ağrı*	Kusma, hazımsızlık, yutmada güçlük, ağız ülserasyonu, diş eti kanaması, küçük dil iltihabı, diş eti iltihabı, şişkinlik, ağız kuruması	Gastrointestinal kanama	Peptik ülser, pankreas iltihabı		İskemik kolit, dil pigmentasyonu
Hepatobilyer hastalıklar			Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Karaciğer yetmezliği, safra kanalı iltihabı, karaciğer yağlanması		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi, dermatit, prurit, ciltte kuruma	Sedef hastalığı, ürtiker, egzema, kaşıntı, terlemede artış, cilt bozuklukları, fotosensitivite reaksiyonu, gece terlemesi			Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, çok formlu eritem	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji, artralji	Sırt ağrısı, artrit, kas zayıflığı, kemik ağrısı, boyun ağrısı, kas iskelet		Adale iltihaplanması		Rabdomiyoz

		ağrısı, kas krampları				
Böbrek ve idrar hastalıkları				Böbrek yetmezliği		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		İktidarsızlık				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi, kaslarda sertlik*, ağrı*, asteni, bitkinlik, enjeksiyon yerinde reaksiyon*, iritabilite*	Göğüs ağrısı, grip benzeri bozukluk, kırıklık, letarji, sıcak basması, susama				
Araştırmalar		Kilo azalması				
Zedelenme, zehirlenme ve prosedüral komplikasyonlar				Aşırı doz		

* Bu advers reaksiyonlar PEGAYS monoterapisi alan kronik hepatit B hastalarında yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$) olarak görülmüştür.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:

Laboratuvar değerleri

PEGASYS tedavisi anormal laboratuvar değerleri ile ilişkilidir. ALT artışı, bilirubin artışı, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi), hiperglisemi, hipoglisemi ve trigliserid artışı. PEGASYS monoterapisinde ve ribavirin ile kombine kullanımında hastaların %2'sinde doz modifikasyonunu veya tedavinin kesilmesini gerektiren ALT yükselmesi görülmüştür.

Diğer interferonlarla olduğu gibi, PEGASYS veya PEGASYS/ribavirin ile yapılan tedavi, genel olarak doz ayarlaması ile düzeltilebilen ve tedavinin iyileştirilmesinin ardından 4 ila 8 hafta içinde tedavi öncesi değerlere döndürülebilen, hematolojik değerlerdeki (lökeni, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni ve hemoglobin) düşüşler ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2).

48 hafta 180 mg PEGASYS ve 1000/1200 mg ribavirin tedavisi alan hastaların %24 (216/887) ve %5 (41/887)'sinde orta şiddetli (ANC: $0.79-0.5 \times 10^9 / l$) ve ağır (ANC: $< 0.5 \times 10^9 / l$) nötropeni görülmüştür.

Her ne kadar hematolojik toksisiteler nötropeni, trombositopeni ve anemi HIV-HCV hastalarında daha sık olarak ortaya çıkmışsa da, bunların çoğunluğu doz değişiklikleri ve büyüme faktörlerinin kullanılması ile giderilebilmiş ve seyrek olarak tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir.

Anti-interferon Antikorları:

PEGASYS alan hastaların %1-5'inde - nötralizan anti-interferon antikorları gelişmiştir. Diğer interferonlarda olduğu gibi, kronik hepatit B hastalarında nötralizan antikorların görülme insidansı daha yüksektir. Ancak tedaviye yanıtın hastalıklar ile ilişkisi belirlenmemiştir.

Tiroid fonksiyonu:

PEGASYS tedavisi tiroid laboratuvar değerlerinde klinik müdahale gerektiren ve klinik açıdan anlamlı anormallikler ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.4). PEGASYS/ribavirin (NV15801) alan hastalarda gözlenen sıklıklar (%4.9) diğer interferonlar ile gözlenen sıklıklarla benzerdir.

PEGASYS monoterapisi veya ribavirin ile kombine tedavi gören HIV-HCV koenfeksiyonlu hastalarda, sırasıyla, %7 ve %14 oranında anemi rapor edilmiştir (hemoglobin <10g/dL).

HIV-HCV ile ko-enfekte hastalarda laboratuvar değerleri:

Her ne kadar hematolojik toksisiteler nötropeni, trombositopeni ve anemi HIV-HCV hastalarında daha sık olarak ortaya çıkmışsa da, bunların çoğunluğu doz değişiklikleri ve büyüme faktörlerinin kullanılması ile giderilebilmiş ve seyrek olarak tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir.

PEGASYS tedavisi, hem toplam BKH sayısı ve hem de MNS değerlerindeki azalmalar ile ilişkilendirilmiştir. PEGASYS alan HBV veya HCV hastalarının yaklaşık %4'ünde ve PEGASYS/ribavirin alan HCV hastalarının %5'inde, tedavinin herhangi bir zamanında MNS değerlerinde 500 hücre/mm³ düzeyinin altına düşüşler olmuştur. PEGASYS monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %13 ve %11'inde MNS düzeylerinde 500 hücre/mm³ altına düşüşler gözlenmiştir.

PEGASYS tedavisi, trombosit sayılarındaki düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda, çoğunlukla sirozu olan ve çalışmaya başlangıç trombosit sayısı 75,000/mm³ kadar düşükken katılan, HCV hastalarının yaklaşık %5'inde trombosit sayılarında 50,000/mm³ düzeylerinin altına düşüşler olmuştur. Hepatit B için yapılan klinik çalışmalarda, çoğunlukla çalışmaya düşük trombosit başlangıç değerleri ile katılan hastaların yaklaşık %14'ünde trombosit sayılarında 50,000/mm³'ün altında düşüşler olmuştur. HIV-HCV hastalarında, PEGASYS monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %10 ve %8'inde trombosit sayılarında 50,000/mm³'ün altında düşüşler olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Kronik Hepatit C

Tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde PEGASYS tedavisi alan 114 pediyatrik hastan (5 ila 17 yaş arası) ile yapılan bir klinik çalışmada, hastaların yaklaşık üçte birinde çoğunlukla nötropeni ve anemi için doz ayarlaması gerekli olmuştur. Genel

olarak, pediatrik hastalarda görülen güvenlilik profili yetişkinlere benzer olmuştur. Pediatrik çalışmada, 48 haftaya kadar PEGASYS ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar grip benzeri hastalık (% 91), baş ağrısı (% 64), gastrointestinal bozukluk (% 56), ve enjeksiyon yerinde reaksiyon (% 45) olmuştur. Tablo 4'te bu tedavi grubuna ait advers reaksiyonların tam listesi gösterilmiştir. 48 hafta boyunca PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi gören yedi hastada güvenlilik nedeniyle (depresyon, anormal psikiyatrik değerlendirme, geçici körlük, retinal eksüdalar, hiperglisemi, tip 1 diyabet ve anemi) tedavi kesilmiştir. Çalışmada raporlanan advers reaksiyonların çoğu hafif ya da orta derecelidir. PEGASYS ve ribavirin kombine tedavi grubundaki iki hastada şiddetli advers reaksiyonlar (hiperglisemi ve kolesistektomi) bildirilmiştir.

Tablo 4: NV17424 çalışmasında HCV'li PEGASYS ve ribavirin tedavisi gören pediatrik hastalarda raporlanan advers reaksiyonlar:

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Enfeksiyöz mononükleoz, streptokokal farenjit, grip, viral gastroenterit, kandidiyazis, gastroenterit, diş absesi, arpacık, idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması	Hiperglisemi, tip 1 diyabet
Psikiyatrik hastalıkları	Uykusuzluk	Depresyon, anksiyete, halüsinasyon, anormal davranış, agresiflik, öfke, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi, dikkat bozukluğu, migren
Göz hastalıkları		Geçici körlük, retinal eksüda, görme bozukluğu, göz iritasyonu, göz ağrısı, göz kaşıntısı
Kulak ve işitme yolu hastalıkları		Kulak ağrısı
Solunum, toraksik ve mediastinal hastalıklar		Dispne, epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal bozukluk	Üst abdominal ağrı, diş eti iltihabı, bulantı, aftöz diş eti iltihabı, ağız hastalıkları
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kızarıklık, kaşıntı, alopesi	Yüzde şişkinlik, kabarıklık oluşması
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı	Sırt ağrısı, uzuv ağrısı
Böbrek ve idrar hastalıkları		Disüri, idrar tutamama, idrar yolu bozukluğu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Vajinal akıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri hastalık, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, iritabilite, bitkinlik	Pireksi, damar giriş yerinde hematoma, ağrı
Araştırmalar		Anormal psikiyatrik değerlendirme
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		Diş çekilmesi, kolesistektomi
Sosyal koşullar		Eğitimde problem

Pediyatrik hastalarda büyüme engeli görülmüştür. PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi gören pediyatrik hastalarda tedavinin 48 hafta sonrasında başlangıca kıyasla ağırlık ve boy artışında gecikme olduğu gözlenmiştir. Normatif popülasyonda tedavi sırasında hasta “ağırlık yaşı” ve “boy yaşı” yüzdeleri azalmıştır. Tedavi sonrası 2 yıllık takipte hastaların çoğunda ağırlık ve yükseklik yüzdesinde normatif başlangıç noktasına dönüş olmuştur (ortalama ağırlık yüzdesi başlangıçta %64 ve tedaviden 2 yıl sonra %60; ortalama boy yüzdesi başlangıçta %54 ve tedaviden 2 yıl sonra %56). Tedavinin sonunda hastaların %43’ünde ağırlık yüzdesinde 15 veya daha fazla yüzdelerlik bir azalma, %25’inde normatif yükseklik eğrisinde ise 15 veya daha fazla yüzdelerlik bir azalma görülmüştür. Tedaviden 2 yıl sonra hastaların %16’sı ağırlık eğrisinin başlangıç noktasının 15 yüzdelerlik altında, %11’i ise boy eğrisinin başlangıç noktasının 15 veya daha fazla yüzdelerlik altında kalmıştır.

Laboratuvar değerleri

Hemoglobinde, nötrofillerde ve trombositlerde azalma doz azaltılmasını veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Klinik çalışmalar boyunca görülen laboratuvar anormallikleri tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra başlangıç seviyesine dönmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Birbirini izleyen günlerde (haftalık aralar yerine) yapılan iki enjeksiyondan, 1 hafta boyunca (örn. 1260 mikrogram/hafta) her gün enjeksiyon yapılması PEGASYS uygulamalarında değişen doz aşımaları bildirilmiştir. Bu hastaların hiçbiri sıradışı, ciddi veya tedaviyi sınırlayan olaylar yaşamamıştır. Haftalık 540 mikrograma ve 630 mikrograma varan dozlar sırasıyla renal hücre karsinomu ve kronik miyeloid lösemisi olan hastalara uygulanmıştır. İnterferon tedavisine bağlı, dozu sınırlayan toksisiteler yorgunluk, karaciğer enzimlerinde yükselme, nötropeni ve trombositopenidir. Klinik çalışmalarda ribavirin dozu aşımı ile ilgili herhangi bir vaka rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünostimulan ajan/İnterferonlar
ATC kodu: L03A B11

PEG (bis-monometokspolietilen glikol) reaktifinin interferon alfa-2a'ya konjügasyonu, polietilen glikollü bir interferon alfa-2a oluşturur. İnterferon alfa-2a, DNA rekombinant teknolojisi kullanılarak biyosentetik olarak üretilmektedir ve klonlanmış insan lökosit interferon geninin *E. coli* içinde kodlanması sonucunun bir ürünüdür. PEG kısmının yapısı, PEGASYS'in klinik farmakolojisini direk olarak etkilemektedir. Özellikle, 40 kD'lik PEG kısmının büyüklüğü ve dallanması, PEGASYS'in emilim, dağılım ve eliminasyon karakteristiklerini belirlemektedir.

Ribavirinin farmakodinamik özellikleri için, lütfen ribavirin ürün bilgilerine bakınız.

Etki mekanizması

PEGASYS, interferon alfa-2a'nın in-vitro antiviral ve antiproliferatif aktivitelerine sahiptir. İnterferonlar, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak kompleks hücre içi sinyal yolunu başlatır ve gen transkripsiyonunu hızla aktive eder. İnterferon stimule edici genler, infekte hücrelerdeki viral replikasyonun inhibisyonu, hücre çoğalmasının inhibisyonu ve immün-modülasyon da dahil, pek çok biyolojik etkiyi modüle eder.

HCV RNA seviyeleri, PEGASYS'le tedavi edilen ve tedaviye yanıt veren hepatit C'li hastalarda iki aşamalı olarak azalır. İlk azalma aşaması ilk PEGASYS dozunu izleyen 24 ila 36 saat içinde gerçekleşir ve bunu takiben ikinci azalma aşaması da uzun süreli yanıt veren hastalarda sonraki 4 ila 16 hafta boyunca devam eder. Haftalık 180 mikrogram PEGASYS, standart alfa interferon ile yapılan tedaviye kıyasla, viral klerensi artırır ve tedavinin viral sonucundaki cevapları iyileştirir.

PEGASYS, serum neopterin ve 2',5'-oligoadenilat sentetaz gibi dengeleyici proteinlerin üretimini doza bağlı olarak stimüle eder. 2',5'-oligoadenilat sentetazın stimülasyonu, PEGASYS 135 mikrogram ve 180 mikrogramın tek dozlarının ardından maksimumdur ve bir doz aralığı boyunca maksimumda kalır. 2',5'-oligoadenilat sentetaz aktivitesinin büyüklüğü ve süresi, PEGASYS tarafından belirlenir ve 62 yaşından daha yaşlı kişilerde ve önemli derecede böbrek bozukluğu (kreatin klerensi 20 ila 40 mL/dk arası) olan kişilerde azalır. PEGASYS'in farmakodinamik işaretleri ile bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hepatit B:

Klinik çalışmalar, PEGASYS monoterapisinin, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif/anti-HBe-pozitif olan kronik hepatit B'li hastaların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Doğrulayıcı amaçlı klinik çalışmalar

Tüm klinik çalışmalara, HBV DNA ile ölçülen aktif viral çoğalması, yüksek ALT düzeyleri ve kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biyopsisi bulunan kronik hepatit B'li hastalar dahil edilmiştir. Çalışma WV16241'e HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif hastalar dahil edilirken, çalışma WV16240'a HBeAg pozitif hastalar dahil edilmiştir. Her iki çalışmada da, tedavi süresi 48 hafta olmuştur ve bunu tedavisiz 24 haftalık izleme süresi takip etmiştir.

Her iki çalışma için izleme süresi sonundaki yanıt oranları Tablo 5'te sunulmuştur. HBV DNA, COBAS AMPLICOR HBV MONITOR tetkiki ile (saptama sınırı 200 kopya/mL) ölçülmüştür.

Tablo 5: Kronik Hepatit B'de Serolojik, Viral ve Biyokimyasal Yanıtlar

	HBeAg pozitif Çalışma WV 16240			HBeAg negatif/anti-HBe pozitif Çalışma WV16241		
	PEGASYS 180 mikrogram & Plasebo (N =271)	PEGASYS 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N = 271)	Lamivudin 100 mg (N = 272)	PEGASYS 180 mikrogram & Plasebo (N = 177)	PEGASYS 180 mikrogram & Lamivudin 100 mg (N = 179)	Lamivudin 100 mg (N = 181)
HBeAg Sero- konversiyonu	% 32 ¹	% 27	% 19	N/A	N/A	N/A
HBV DNA*	% 32 ²	% 34	% 22	% 43 ⁵	% 44	% 29
ALT Normalleşmesi	% 41 ³	% 39	% 28	% 59 ⁶	% 60	% 44
HBsAg Sero- konversiyonu	% 3 ⁴	% 3	% 0	% 3	% 2	% 0

* HBeAg-pozitif hastalar için: HBV DNA < 10⁵ kopya/mL

HBeAg-negatif / anti-HBe-pozitif hastalar için: HBV DNA < 2 x 10⁴ kopya/mL

1 Lamivudine karşı olasılık oranı (% 95 CI (güven aralığı) =2.00 (1.34-2.97) p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) <0.001

2 Lamivudine karşı olasılık oranı (% 95 CI (güven aralığı) =1.64 (1.12-2.42) p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) =0.012

3 Lamivudine karşı olasılık oranı (% 95 CI (güven aralığı) =1.77 (1.23-2.54) p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) =0.002

4 Olasılık oranı tanımlanamaz p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) =0.004

5 Lamivudine karşı olasılık oranı (% 95 CI (güven aralığı) =1.84 (1.17-2.89) p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) =0.007

6 Lamivudine karşı olasılık oranı (% 95 CI (güven aralığı) =1.86 (1.22-2.85) p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) =0.004

Hepatit C:

Klinik çalışmalar tek başına veya ribavirin ile kombine PEGASYS'in, kompanse karaciğer hastalığı bulunan sirozlu hastaların da dahil olduğu kronik hepatit C'li hastaların ve aynı zamanda HIV-HCV ko-enfeksiyonlu hastaların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Naif hastalarda doğrulayıcı amaçlı klinik çalışmalar

Tüm klinik çalışmalarda, saptanabilir HCV RNA serum seviyeleri, yüksek ALT seviyeleri ve kronik hepatitle tutarlı bir karaciğer biyopsisiyle doğrulanmış, daha önce

interferon almamış, kronik hepatit C'li hastalar dahil edilmiştir. Çalışma NV15495'te özellikle histolojik olarak siroz teşhisi koyulmuş (yaklaşık %80) veya siroza ilerleyen hastalar (yaklaşık %20) dahil edilmiştir.

Tablo 6: Kronik Hepatit C Hastalarında Viral Yanıt

	PEGASYS Monoterapisi				PEGASYS Kombine Tedavisi		
	Sirozu olan ve olmayan		Sirozu olan		Sirozu olan ve olmayan		
	Çalışma NV15496 + NV15497 + NV15801		Çalışma NV15495		Çalışma NV15942	Çalışma NV15801	
	PEGASYS 180 mikrogram (N=701) 48 hafta	İnterferon alfa-2a 6 MIU/ 3 MIU & 3 MIU (N=478) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrogram (N=87) 48 hafta	İnterferon alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200 mg (N=436) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200mg (N=453) 48 hafta	İnterferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1000/1200mg (N=444) 48 hafta
Tedavi sonunda yanıt	%55 - 69	%22 - 28	%44	%14	%68	%69	%52
Kalıcı Viral yanıt	%28 - 39	%11 - 19	%30*	%8*	%63	%54**	%45**

* Fark için %95 Güven Aralığı (GA): %11 - %33 arası p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel - Haenszel testi) = 0.001

** Fark için %95 GA: %3 - %16 arası p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel - Haenszel testi) = 0.003

Önceki Kronik Hepatit C tedavisine yanıtız hastalar

MV17150 çalışmasında, pegile interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisine daha önce yanıt vermemiş hastalar 4 farklı tedaviye randomize edildi: 12 hafta PEGASYS 360 mikrogram/hafta bunu takip eden ilave 60 hafta 180 mikrogram/hafta; 12 hafta PEGASYS 360 mikrogram/hafta bunu takip eden ilave 36 hafta 180 mikrogram/hafta; 72 hafta PEGASYS 180 mikrogram/hafta veya 48 hafta 180 mikrogram/hafta. Bütün hastalar, PEGASYS ile kombinasyon halinde ribavirin (1000 veya 1200 mg/gün) almıştır. Tüm tedavilerin 24 hafta tadavisiz takibi vardır. Tedavinin süresini karşılaştıran, birleştirilmiş bir analizden kalıcı viral yanıtı veya PEGASYS indüksiyon dozları tablo 7'da özetlenmiştir.

Tablo 7: Daha önce Peginterferon alfa-2b ile tedaviye yanıtızlarda kalıcı viral yanıt: Birleştirilmiş tedavi karşılaştırması

	MV17150			
	72 Hafta grubu N=473	48 Hafta grubu N=469	360 mikrogram grubu N=473	180 mikrogram grubu N=469
KVY	%16*	%8*	%13	%10

* %95 Güvenlik Aralığı (GA) ve p değeri=0.00061

Kalıcı viral yanıt oranı, 48 hafta tedaviden sonrakine göre 72 hafta tedaviden sonra daha yüksektir.

MV17150 çalışmasında bulunan tedavi süresi ve demografisine göre kalıcı viral yanıt farklılıkları Tablo 8'da gösterilmiştir.

Tablo 8: Peginterferon alfa-2b/ribavirin ile önceki tedaviye yanıtızsızlarda PEGASYS ve Ribavirin kombinasyon terapisi ile tedavi sonrası kalıcı viral yanıt

	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 48 hafta yeniden tedavisi % (N)	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 72 hafta yeniden tedavisi % (N)
Tüm yanıtızsız hastalar	%8 (38/469)	%16 (74/473)
Genotip 1/4	%7 (33/450)	%15 (68/457)
Genotip 2/3	%25 (4/16)	%33 (5/15)
Genotip		
1	%7 (31/426)	%14 (60/430)
2	0 (0/4)	%33 (1/3)
3	%33 (4/12)	%33 (4/12)
4	%8 (2/24)	%30 (8/27)
Başlangıç viral yükü		
YVY (800,000 IU/mL'den yüksek)	%7 (25/363)	%12 (46/372)
DVY (800,000 IU/mL'den düşük veya eşit)	%13 (11/84)	%31 (27/86)

HALT-C çalışmasında, önceki peginterferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi veya ribavirin ile kombinasyon tedavisine yanıt vermemiş, kronik hepatit C'si ve ileri evre fibroz veya sirozu olan hastalar, PEGASYS 180 mikrogram/hafta ve günlük ribavirin 1000/2000 mg ile tedavi edilmiştir. 20 haftalık tedaviden sonra saptanamayan düzeyde HCV RNA görülen hastalar, PEGASYS ve ribavirin ile toplam 48 haftalık tedavisinde bırakılmıştır ve sonra tedavinin bitiminden itibaren 24 hafta takip edilmiştir. Kalıcı viral yanıt önceki tedaviye göre değişmiştir. Tedavi sonuçlarının önceki ribavirin ve pegile interferon kombinasyonu tedavisine yanıtızsız hastalar arasında en az olması, yanıtızsız hastaların en zor tedavi edilen alt popülasyon olduğunu belirlemiştir ve kalıcı viral yanıt, MV17150'nin 48 haftalık tedavi kolunda tespit edilen ile karşılaştırılabilir. İnterferon veya pegile interferon monoterapisine yanıtızsızlardaki yüksek kalıcı viral yanıtı rağmen, tedavi edilmesi daha az zor olan yanıtızsızlarda yararlılık, naif hastaların tedavisinde tespit edilene göre, önemli ölçüde düşük kalmıştır.

Tablo 9: Tedavi süresi ve yanıtızsız hastalarda KVV oranı

Tedavi süresi	İnterferon	Pegile İnterferon	İnterferon ve Ribavirin	Pegile İnterferon ve Ribavirin
48 hafta	%27(70/255)*	%34(13/38)*	%13(90/692)*	%11(7/61)* %8(38/469)**
72 hafta	-	-	-	- %16(74/473)**

* HALT-C verileri

** MV17150 verileri

Önceki Kronik Hepatit C tedavisinden sonra nüks görülmüş hastalar

48 haftalık pegile interferon alfa-2 ve ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş ağırlıklı genotip 1 kronik hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar ya PEGASYS 180 mikrogram/hafta ve günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile

ya da konsensüs günlük interferon (9 mikrogram) ve günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile 72 hafta tedavi edilmiştir. 72 hafta PEGASYS ve ribavirin kombinasyon terapisi ile tedavi edilen hastalar için kalıcı viral yanıt %42'dir.

24 haftalık PEGASYS ve ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş genotip 2 ve 3 kronik hepatit C hastalarında yapılan açık etiketli bir çalışmada, hastalar 48 hafta PEGASYS 180 mikrogram/hafta ve günlük ribavirin 1000 veya 1200 mg (ağırlığa göre) kombinasyon terapisi ile tedavi edilmiştir ve tedavisiz 24 hafta izlenmiştir. Kalıcı viral yanıt %64'dür.

HIV-HCV Ko-enfeksiyonu

Çalışma NR 15961'de, 860 HIV-HCV ko-enfeksiyonlu hasta randomize edilerek, 48 hafta süre ile PEGASYS 180 mikrogram/hafta ve plasebo, PEGASYS 180 mikrogram/hafta ve ribavirin 800 mg/gün veya interferon alfa-2a 3 MIU haftada üç kez ve ribavirin 800 mg/gün ile tedavi edilmiş ve ardından 24 hafta süre ile tedavisiz olarak izlenmiştir. Üç tedavi grubunda kalıcı viral yanıtlar, tablo 10'de tüm hastalar için genotiplere göre özetlenmiştir.

Tablo 10: HIV-HCV Koenfeksiyonlu Hastalarda Kalıcı Viral Yanıtlar

	PEGASYS 180 mikrogram + Plasebo 48 hafta	PEGASYS 180 mikrogram + RIBAVIRIN 800 mg 48 hafta	İnterferon alfa-2a 3MIU + RIBAVIRIN 800 mg 48 hafta
Tüm hastalar	%20 (58/286)*	%40 (116/289)*	%12 (33/285)*
Genotip 1	%14 (24/175)	%29 (51/176)	%7 (12/171)
Genotip 2/3	%36 (32/90)	%62 (59/95)	%20 (18/89)

* PEGASYS 180 mikrogram & ribavirin 800 mg ile İnterferon alfa-2a 3MIU & ribavirin 800 mg karşılaştırması: %95 GA fark için: %22 ile %35 arası, p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) < 0.0001

* PEGASYS 180 mikrogram & ribavirin 800 mg ile PEGASYS 180 mikrogram karşılaştırması: %95 GA fark için: %13 ile %27 arası, p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi) < 0.0001

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PEGASYS'in farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda çalışılmıştır (bkz. Tablo 11). Kronik hepatit B'li hastalar için sonuçlar, kronik hepatit C'li hastalar için olanlarla benzerdir.

Emilim

Yetişkin hastalarda, serum konsantrasyonları, tek bir PEGASYS 180 mikrogram subkütan enjeksiyonundan sonra 3 ila 6 saat içinde ölçülebilir. 24 saat içinde, pik serum konsantrasyonun yaklaşık %80'ine erişilir. PEGASYS emilimi, dozlamadan sonraki 72 ila 96 saat sonrasında erişilen pik serum konsantrasyonlarında devam eder. PEGASYS'in mutlak biyoyararlanımı %84'tür ve interferon alfa-2a'nınki ile benzerdir.

Dağılım

Peginterferon alfa-2a insanlarda intravenöz uygulamadan sonra kararlı durumdaki 6-14 litrelik dağılım hacmiyle (Vd) en fazla kan dolaşımında ve hücre dışı sıvılarda görülür. Sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalara göre, ilacın kanda yüksek oranda bulunmasına ek olarak karaciğer, böbrekler ve kemik iliğine de dağılmaktadır.

Biyotransformasyon

Metabolizma, PEGASYS için asıl klerens mekanizmasıdır. PEGASYS'in metabolik karakteri tamamen anlaşılmamıştır. İnsanlarda PEGASYS'in sistemik klerensi 100mL/saat'tir ve özgün interferon alfa-2a'dan 100 kez daha düşüktür. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, PEGASYS'in metabolik ürünlerinin idrara ve az miktarda da safraya karıştığını göstermektedir. Tüm peginterferon alfa-2a dozunun %10'dan daha azı böbrekler tarafından elimine edilmektedir. PEG kısmı interferon alfa-2a'ya bağlı kalırken, hem PEG hem de interferon alfa-2a metabolize olmaktadır.

Eliminasyon

İntravenöz uygulamadan sonra, sağlıklı kişilerde PEGASYS'in terminal yarı ömrü yaklaşık 60 saat iken, standart interferon için bu süre 3-4 saattir. Hastalarda, terminal yarılanma ömrü subkütan uygulamadan sonra, ortalama 160 saat ile (84-353 saat) daha da uzundur. Terminal yarılanma ömrü yalnızca bileşiğin eliminasyon fazını değil, PEGASYS'in uzun süreli absorpsiyonunu da yansıtır olabilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Sağlıklı kişiler ve kronik hepatit C'li hastalarda, haftada bir PEGASYS doz uygulanmasının ardından, EAA ve C_{maks}'da dozla orantılı artışlar gözlenmiştir. PEGASYS'in farmakokinetik parametreleri, tek subkütan 180 mikrogram PEGASYS enjeksiyonu uygulanan sağlıklı kişiler için ve 48 hafta boyunca haftada bir 180 mikrogram PEGASYS alan kronik hepatit C'li hastalar için Tablo 11'de verilmektedir.

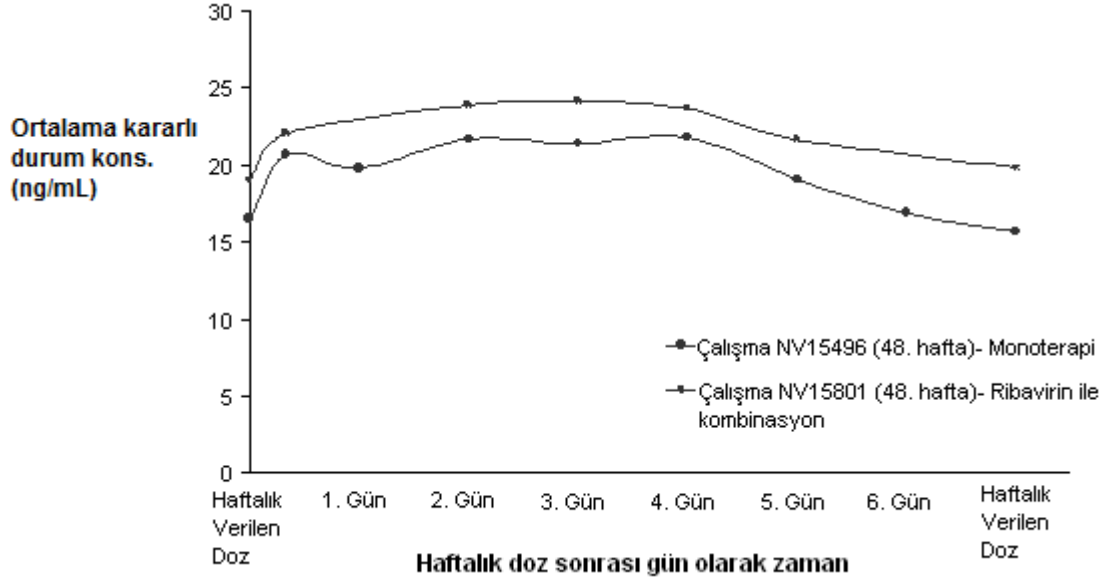
Tablo 11: Tek ve Çok Doz PEGASYS 180 mikrogramın Farmakokinetik Parametreleri

PEGASYS Farmakokinetik Özellikler	Sağlıklı Kişiler 180 mikrogram (N=50)	Çalışma NV15496'da KHC Hastaları 180 mikrogram Tedavi (N=16)	
	Tek Doz Ortalama ± SD [Aralık]	Tek Doz Ortalama ± SD [Aralık]	48. Hafta Dozu Ortalama ± SD [Aralık]
C _{maks} (ng/mL)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
T _{maks} (saat)	92 ± 27 [48-168]	80 ± 28 [23-119]	45 ± 36 [0-97]
EAA _{1-168 saat} (ng*saat/mL)	1725 ± 586 [524-3013]	1820 ± 586 [846-2609]	3334 ± 994 [1265-4824]
Klerens/F (mL/saat)	94 ± 56 [34-337]	83 ± 50 [33-186]	60 ± 25 [37-142]
48. Hafta Düşük Konsantrasyon (ng/mL)	-	-	16 ± 6 [4-28]
48. Hafta İçin Tepe Vadi Oranı	-	-	1.7 ± 0.4 [1.1-2.5]
Birikme (EAA _{48. Hafta} /EAA _{Tek Doz})	-	-	2.3 ± 1.0 [1.1-4.0]

Kronik hepatit C'li hastalarda, tek doz değerleriyle karşılaştırıldığında kararlı durum serum konsantrasyonunun 2-3 kat arttığı ve haftada bir doz uygulaması ile kararlı hale 5-8 hafta süre içinde ulaşıldığı görülmüştür. Kararlı hal elde edildikten sonra, peginterferon alfa-2a birikmesi olmamaktadır. Tedavinin 48. haftasında tepe/vadi değer

oranı yaklaşık 1.5 – 2'dir. Peginterferon alfa-2a serum konsantrasyonları tüm bir hafta boyunca sabit kalmaktadır (168 saat) (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: 180 mikrogram PEGASYS Monoterapisi (NV15496) ve Ribavirin ile Kombinasyon (NV15801) Tedavisini Takiben, KHC'li Hastalarda Ortalama Kararlı Durum Peginterferon alfa-2a Konsantrasyonları



Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Normal böbrek fonksiyonu ile önemli böbrek yetmezliği olan 23 hastada (Kreatin klerensi 20 ile <100mL/dk arası), PEGASYS farmakokinetikleri ve kreatin klerensi arasında kayda değer bir ilişki gözlenmemiştir. Hemodiyalize giren son safha böbrek hastalarında, klerenste %25 ile %45 arası azalma olur ve 135 mikrogram dozları normal böbrek fonksiyonu bulunan hastalardaki, 180 mikrogram dozları ile benzer maruziyet gösterir. Başlangıç dozundan veya böbrek yetmezliğinin seviyesinden bağımsız olarak, hastalar izlenmelidir ve advers etki oluşması durumunda tedavi süresince PEGASYS'te uygun doz azaltmaları yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Lütfen ribavirin ürün bilgilerine de bakınız.

Cinsiyet:

PEGASYS farmakokinetiği sağlıklı kadın ve erkek kişilerde karşılaştırılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

62 yaşından daha yaşlı kişilerde, EAA hafif düzeyde artar, ancak pik konsantrasyonları 62 yaşından yaşlı ve genç olanlarda benzerdir. İlacın vücutta tutulması, farmakodinamik yanıt ve tolerabiliteye dayanarak, yaşlı hastalarda daha düşük bir PEGASYS başlangıç dozuna gerek yoktur (bkz. bölüm 4.2).

Sirozlu Olmayan ve Sirozlu Hastalar:

PEGASYS'in farmakokinetikleri sağlıklı kişilerde ve kronik hepatit B veya kronik hepatit C'li hastalar arasında benzerdir. Sirozlu kompanse karaciğer hastalığı olan ve sirozu olmayan hastaların maruz kalma ve farmakokinetik profilleri karşılaştırılabilir düzeydedir.

Uygulama bölgesi:

Subkütan PEGASYS uygulaması abdomen ve uyluk sınırları içine yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar, kola yapılan uygulamalarda PEGASYS'in vücutta kalım süresinin abdomen ve uyluk uygulamalarına göre azaldığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnterferon alfa-2a ile yapılan tedavi, rhesus maymunlarda düşük riski istatistiksel olarak gözle görülür bir artmayla sonuçlanmıştır. Vaktinde dünyaya gelen yavru hayvanlarda herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir.

PEGASYS ile yapılan prelinik toksisite çalışmaları, interferon türlerinin özelliklerinden dolayı sınırlıdır. Akut ve kronik toksisite çalışmaları maymunlarda yapılmıştır ve peginterferon alfa-2a verilen maymunlarda gözlenen bulgular interferon alfa-2a ile meydana gelen bulgulara benzer olmuştur.

PEGASYS ile üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. Diğer alfa interferonlarda olduğu gibi dişi maymunlara peginterferon alfa-2a uygulamasının ardından adet döneminin uzadığı gözlenmiştir. İnterferon alfa-2a ile tedavi rhesus maymunlarındaki düşük aktivitesinde anlamlı artışla sonuçlanmıştır. Zamanında doğan yavrularda teratojenik etki gözlenmemiş olmasına karşın insanlardaki advers etkiler göz ardı edilemez.

PEGASYS ve ribavirin

PEGASYS ribavirin ile kombine halde kullanıldığında, önceden maymunlarda iki etken madde ile de ayrı ayrı görülmemeyen etkilerin herhangi biri görülmemiştir. En büyük tedavi kaynaklı değişiklik hafif – orta düzeyde geri dönüşlü anemidir ve şiddeti her iki aktif maddenin de ayrı ayrı uygulanması ile görülenden fazladır.

Ribavirine maruz kalan tüm hayvan türlerinde, kayda değer teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler kanıtlanmıştır.

Karsinogenez

PEGASYS, karsinogenik potansiyeli için test edilmemiştir.

Mutajenez

PEGASYS, metabolik aktivasyonun varlığında veya yokluğunda, Ames bakteriyel mutajenisite tayininde ve insan lenfositlerindeki in vitro kromozomal sapma tayininde

test edildiğinde, mutajenik veya klastojenik olmadığı anlaşılmıştır. Lütfen ribavirin ürün bilgilerine de bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür, polisorbitat 80, benzil alkol, sodyum asetat, asetik asit, enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PEGASYS 135 mikrogram/0.5 mL enjeksiyon solüsyonu Tip I camdan yapılmış kullanıma hazır şiringadadır. Cam Ph. Eur. gereklerine uygundur ve dimetikon emülsiyonu ile muamele edilmiştir. Uç kapağı ve piston tutucu bütöl lastikten yapılmış ve kimyasal olarak inert flüoresin film ile ürünün ön yüzüne lamine edilmiştir.

- 1 adet kullanıma hazır şiringa ve 1 enjeksiyon iğnesi

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyon solüsyonu tek kullanımlıktır. Uygulamadan önce partiküllü materyal ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir.

Şiringaların ve iğnelerin imhası

İğnelerin imhası ile ilgili aşağıdaki maddelere dikkatle uyulmalıdır;

- Şiringa ve iğneler hiğ bir zaman yeniden kullanılmamalıdır.
- Tüm atıklar 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılmamış/Son kullanma tarihi geğmiş ürünlerin imhası

Tüm atıklar 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Caddesi No:13 Güney Plaza
34398 Maslak/İstanbul
Tel: 0212 366 90 00 Faks: 0212 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.07.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ