

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEGASYS 180 mcg/0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır şırınga, 0,5 mL'lik çözelti içinde 180 mikrogram peginterferon alfa-2a içerir.*

Doz, pegilasyonu dikkate almadan peginterferon alfa-2a'nın interferon alfa-2a kısmının miktarını belirtmektedir.

*Etkin madde olan peginterferon alfa-2a, bis-[monometoksi polietilen glikol] ile *Escherichia coli*'den rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmiş protein interferon alfa-2a'nın kovalent bir konjugatıdır.

Bu ilacın potensi, aynı tedavi sınıfının pegile veya pegile olmayan bir başka protein potensi ile karşılaştırılmamalıdır. Ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 5.1.

Yardımcı madde(ler):

- Sodyum klorür 4 mg
- Sodyum asetat 1,3085 mg
- Benzil alkol 5 mg

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırınga içinde enjeksiyon çözeltisi

Solüsyon berrak, açık sarı ile renksiz arasındır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kronik Hepatit B:

Erişkinler

PEGASYS, kompanse karaciğer hastalığı, viral replikasyon, yükselmiş ALT ve histolojik olarak doğrulanan karaciğer inflamasyonu ve/veya fibroz bulgularının eşlik ettiği, HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif Kronik Hepatit B erişkin hastalarının tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

3 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar

PEGASYS, 3 yaş ve üzeri non-sirotik çocuklar ve ergenlerde, viral replikasyon ve inatçı yükselmiş ALT düzeylerinin eşlik ettiği HBeAg-pozitif Kronik Hepatit B tedavisinde endikedir. Pediyatrik hastalarda tedavinin başlatılması hakkındaki karar için Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1'e bakınız.

Kronik Hepatit C:

Erişkinler

PEGASYS kompanse karaciğer hastalığı olan Kronik Hepatit C (KHC) hastalarının tedavisinde diğer tıbbi ürünlerle kombine olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Genotipe göre Hepatit C (HCV) virüsü tedavisi için bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1.

5 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar

PEGASYS, ribavirin ile kombinasyon halinde, serum HCV-RNA pozitif olan, tedavi görmemiş 5 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde Kronik Hepatit C tedavisinde endikedir.

Çocukluk döneminde tedaviye başlama kararı verilirken, kombinasyon tedavisine bağlı gelişen büyüme inhibisyonunun göz önünde bulundurulması önemlidir. Büyüme inhibisyonunun geri dönmesi kesin değildir. Tedavi kararı, vaka bazında verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Tedavi yalnızca Hepatit B veya Hepatit C hastalarında tedavi tecrübesi olan doktor tarafından başlatılmalıdır.

PEGASYS ile kombine olarak kullanılan diğer tıbbi ürünlerin ürün bilgilerini de inceleyiniz.

Hepatit C için monoterapi yalnızca diğer tıbbi ürünlerin kontraendikasyonu durumlarında düşünölmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik Hepatit B – erişkin hastalar:

Hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif Kronik Hepatit B hastalığı için önerilen PEGASYS dozu, abdomen veya uyluk bölgesine subkütan uygulama ile, 48 hafta süresince haftada bir kez 180 mikrogram şeklindedir. İdame tedavisi yanıtları prediktif değerleri için bkz. Bölüm 5.1.

Kronik Hepatit C – Tedavi naif erişkin hastalar:

Tek başına veya oral ribavirin ile kombine olarak önerilen PEGASYS dozu, abdomen veya uyluk bölgesinde subkütan uygulama ile haftada bir kez 180 mikrogramdır.

PEGASYS ile kombine olarak kullanılan ribavirin dozu Tablo 1’de gösterilmiştir. Ribavirin dozu yemekle birlikte alınmalıdır.

Tedavi süresi - PEGASYS ve ribavirin ikili tedavi:

Kronik Hepatit C için ribavirin ile kombinasyon tedavi süresi virüs genotipine bağlıdır. Tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak 4. haftada saptanabilir HCV (Hepatit C virüsü) RNA’sı olan HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık tedavi almalıdır.

24 haftalık tedavi

- 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 düşünülmelidir. Ancak, 48 haftalık süreye oranla toplam 24 haftalık tedavi süresi daha yüksek nüks riskiyle ilişkilendirilebilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda, tedavi süresine karar verilirken 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, ilgili veriler sınırlı olduğundan ve bu veriler kalıcı viral yanıtın önemli ölçüde negatif olarak etkilenebileceğini gösterdiğinden, daha da büyük bir dikkatle düşünülmelidir.
- 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 (≤ 800.000 IU/mL) ve genotip 2 veya 3 ile enfekte ve 16. haftada HCV negatif olarak kalan seçilmiş hastalarda 16 haftalık tedavi süresi düşünülebilir. Toplamda 16 haftalık bir tedavi, 24 haftalık tedavi süresine göre, daha düşük yanıt olasılığı ve daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda, standart 24 haftalık 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 (>800.000 IU/ml) ve genotip 2 ya da 3 ile enfekte olmuş hastalarda tedavi süresinin kısaltılması daha fazla dikkatle ele alınmalıdır çünkü bu durum kalıcı viral yanıtı belirgin şekilde olumsuz etkileyebilir (bkz. Tablo 1).

Genotip 5 veya 6 ile enfekte olan hastalar için mevcut veriler sınırlıdır. Bu nedenle, 48 hafta süreyle 1.000/1.200 mg ribavirinle kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Tablo 1: Kronik Hepatit C hastaları için kombinasyon tedavisi dozaj önerileri

Genotip	PEGASYS Dozu	Ribavirin Dozu	Süre
HVY’li* Genotip 1 DVY	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 hafta veya 48 hafta

HVY'li* Genotip 1 YVY	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 hafta
HVY'li* Genotip 4	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	24 hafta veya 48 hafta
HVY'siz* Genotip 1 veya 4	180 mikrogram	<75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg	48 hafta
HVY'siz** Genotip 2 veya 3	180 mikrogram	800 mg	24 hafta
HVY'li** Genotip 2 veya 3 DVY	180 mikrogram	800 mg ^(a)	16 hafta ^(a) veya 24 hafta
HVY'li** Genotip 2 veya 3 YVY	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 1.000/1.200 mg/VA/gün kullanımının tedavi 16 günde sınırlandırıldığında, 800 mg/gün'lük kullanımından daha yüksek yavaş viral yanıtla sonuçlanıp sonuçlanmadığı net değildir.

Cevap vermeyen ve tekrarlayan hastalarda tedaviye yeniden başlama zorunluluğu göz önüne alındığında, 16 haftalık kısaltılmış tedavinin 24 haftalık tedaviye göre klinik etkisi bilinmemektedir.

PEGASYS monoterapisi için önerilen süre 48 haftadır.

Kronik Hepatit C – önceden tedavi almış erişkin hastalar:

PEGASYS'in ribavirin ile kombinasyon şeklinde önerilen dozu, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 180 mikrogramdır. <75 kg ve ≥75 kg olan hastalar için genotipe bakılmaksızın sırasıyla günde 1.000 mg ve 1.200 mg ribavirin uygulanmalıdır.

12 haftada virüs saptanan hastaların tedavisi kesilmelidir. Tedavi için önerilen toplam süre 48 haftadır. PEGASYS ve ribavirin ile önceki tedaviye cevap vermeyen genotip 1 hastalarının tedavisi için önerilen toplam tedavi süresi 72 haftadır (bkz. Bölüm 5.1).

HIV-HCV Koenfeksiyonu olan erişkin hastalar:

Tek başına veya ribavirin ile kombine olarak, önerilen PEGASYS dozu genotipe bakılmaksızın, 48 hafta süreyle subkutan olarak haftada bir kez 180 mikrogramdır. <75 kg ve ≥75 kg olan HCV genotip 1 hastaları için sırasıyla günde 1.000 mg ve 1.200 mg ribavirin uygulanmalıdır. HCV genotip 1'den farklı genotipli hastalara günde 800 mg ribavirin uygulanmalıdır. 48 haftadan daha az süreli bir tedavi yeterince araştırılmamıştır.

PEGASYS'in diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında tedavi süresi:

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

PEGASYS ve ribavirin ikili tedavisi alan 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 ve 13).

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 (130/130) veya %98 (83/85)) ile kombinasyon tedavisi gören HIV-HCV ko-enfekte hastalarda benzer negatif prediktif değer gözlenmiştir. %45'lik (50/110) ve %70'lik (59/84) pozitif prediktif değerler, kombinasyon tedavisi gören genotip 1 ve genotip 2/3 HIV-HCV koenfeksiyonlu hastalarda gözlenmiştir.

PEGASYS ve ribavirin ikili tedavisi alan 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)'dır. 12. haftada viral supresyonun elde edildiği durumda, 48 veya 72 haftada virolojik yanıtın görülmeye olasılığı sırasıyla %35 (20/57) ve %57 (57/100)'dir.

Erişkin hastalarda advers etkiler için doz ayarlanması:

Genel:

Orta veya şiddetli derecede advers reaksiyonlar (klinik ve/veya laboratuvar) için doz değişikliği gerektiğinde, yetişkin hastalar için başlangıçtaki doz azaltımı olarak 135 mikrograma 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 (bkz. Tablo 3):

Yetişkinler için, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500 ile <750 hücre/mm³ olduğunda doz azaltımı önerilir. MNS <500/mm³ olan hastalarda MNS >1.000 hücre/mm³ olana kadar tedavi ertelenmelidir. Tedaviye yeniden 90 mikrogram PEGASYS ile başlanmalı ve nötrofil sayısı izlenmelidir.

Trombosit sayısı 25.000 hücre/mm³ ile <50.000 hücre/mm³ ise dozun 90 mikrograma düşürülmesi önerilir. Trombosit sayısı 25.000 hücre/mm³'ün altına düştüğünde tedavinin kesilmesi önerilir.

Yetişkinlerde tedaviye bağlı aneminin yönetimi için spesifik tavsiyeler şu şekildedir: Aşağıdakilerden herhangi birisi geçerli olduğunda, ribavirin dozu günde 600 miligramaa düşürülmelidir (sabah 200 miligram ve akşam 400 miligram):

- Ciddi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan bir hasta, hemoglobinin 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 hemoglobinin 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 hemoglobinin 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.
- Anormallik ortadan kalktığına günlük 600 miligramla tekrar ribavirine başlamak ve tedaviyi gerçekleştiren doktorun takdirine göre 800 miligramaya yükseltmek üzere harekete geçilebilir. Başlangıçtaki doza dönüş önerilmemektedir.

Tablo 3: Yetişkin hastalarda istenmeyen etkiler için doz ayarlanması (daha fazla bilgi için yukarıdaki metne bakınız)

	Ribavirinin 600 mg'a düşürülmesi	Tutulan ribavirin	PEGASYS'in 135/90/45 mikrograma düşürülmesi	Tutulan PEGASYS	Kombinasyonun kesilmesi
Mutlak nötrofil sayımı			500<750 hücre/mm ³	<500 hücre/mm ³	
Trombosit sayımı			<50.000/ hücre/mm ³ >25.000 hücre/ mm ³		<25.000 hücre/mm ³
Hemoglobin -kalp hastalığı yok	< 10 g/dL ve ≥ 8,5 g/dL	< 8,5 g/dL			
Hemoglobin -kalp hastalığı sabit	Herhangi 4 hafta boyunca ≥ 2 g/dL azalma	4 haftalık düşük doza rağmen < 12g/dL			

Ribavirine karşı intolerans durumunda, PEGASYS monoterapisine devam edilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

Kronik Hepatit C'li hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerde dalgalanmalar yaygındır. PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda, viral yanıt olanlar dahil olmak üzere ALT düzeylerinde başlangıç seviyesine göre artışlar gözlenmiştir.

Kronik Hepatit C erişkin hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda, kombine tedavi alan 451 hastanın 8'inde doz ayarlaması gerektirmeden düzelen izole ALT artışları (≥ 10 x normalin üst sınırı veya ALT ≥ 10 x başlangıç seviyesi olan hastalar için ≥ 2 x başlangıç seviyesi) görülmüştür. ALT artışı progresif veya kalıcı ise, 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).

Kronik Hepatit B hastaları için, bazen normalin üst sınırını 10 kat aşan ALT seviyelerinde alevlenmeler seyrek değildir ve immün klerensi yansıtabilir. ALT >10 x normalin üst sınırı olduğunda normalde tedaviye başlanmamalıdır. 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).

Uygulama şekli:

Abdomen veya uyluk bölgesine subkütan olarak uygulanır. PEGASYS'in kol bölgesine uygulama sonrası yapılan çalışmalarda PEGASYS maruziyetinde azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2).

PEGASYS, hasta veya hasta yakını tarafından uygulanacak şekilde tasarlanmıştır. Her bir şırınga tek kullanımlık olup yalnız bir kişi tarafından kullanılmalıdır.

Sağlık mensubu olmayan profesyonellerin bu tıbbi ürünü uygulaması için uygun eğitim verilmesi tavsiye edilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. İleri derece böbrek yetmezliği veya son safha böbrek hastalığı olan hastalarda, 135 mikrogramlık bir başlangıç dozu önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Başlangıç dozu veya böbrek yetmezliği seviyesine bakılmaksızın, hastalar izlenmelidir ve tedavi süresince istenmeyen etki görülmesi durumunda uygun PEGASYS doz azaltımları yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Kompanse sirozlu (örneğin; Child-Pugh A) hastalarda, PEGASYS'in etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Dekompanse sirozlu (örneğin; 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.

Değişen Değerler

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 =mikromol/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 (1966)

Pediyatrik popülasyon:

PEGASYS, içerdiği benzil alkol yardımcı maddesi nedeniyle, yenidoğanlarda ve üç yaşına kadar olan çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tedavilerine 18. yaş gününden önce başlayan hastalar, tedavi tamamlanıncaya kadar pediyatrik dozlamaya devam etmelidirler.

PEGASYS’in pediyatrik hastalardaki pozolojisi Vücut Yüzey Alanına (VYA) bağlıdır. VYA’nın hesaplanmasında, Mosteller denkleminin kullanılması önerilir:

$$VYA (m^2) = \sqrt{((Boy (cm) \times Ağırlık (kg))/3600)}$$

Kronik Hepatit B hastalarında önerilen tedavi süresi 48 haftadır.

Kronik Hepatit B için tedaviye başlamadan önce, devamlı bir şekilde yükselen serum ALT düzeyleri kanıtlanmış olmalıdır. Başlangıç ALT düzeyinde artış görülmeyen veya minimal artış görülen hastalarda yanıt oranı daha düşüktür (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik Kronik Hepatit C hastalarında ribavirin ile kombinasyon halinde PEGASYS tedavisinin süresi viral genotipe bağlıdır. Başka bir genotip ile enfekte olan hastalar 48 haftalık tedavi alırken, viral genotip 2 veya 3 ile enfekte olan hastalar 24 haftalık tedavi almalıdırlar. 24 haftalık başlangıç tedavisine rağmen HCV-RNA'sı hala saptanabilir düzeylerde olan hastalarda, tedaviye devam edildiği takdirde sürdürülebilir bir virolojik yanıt elde etme olasılıkları bulunmadığından tedavi kesilmelidir.

VYA'ları 0,54 m²'den büyük olan 3 ila 17 yaş arası Kronik Hepatit B'li çocuk ve adolesanlar ve VYA'ları 0,71 m²'den büyük olan 5 ila 17 yaş arası Kronik Hepatit C'li çocuk ve adolesanlar için önerilen PEGASYS dozları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Kronik Hepatit B'li ve Kronik Hepatit C'li pediyatrik hastalar için önerilen PEGASYS dozları

Vücut Yüzey Alanı (VYA) aralığı (m ²)		Haftalık doz (mcg)
KHC	KHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Pediyatrik hastalar için doza ara verilmesi ya da dozun kesilmesi düşünülmenden önce, toksisitelere bağlı olarak üç seviyeye kadar doz değişikliği yapılabilir (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: Kronik Hepatit B'li ya da Kronik Hepatit C'li pediyatrik hastalarda PEGASYS doz değişikliği önerileri

Başlangıç dozu (mcg)	1 kademe azaltma (mcg)	2 kademe azaltma (mcg)	3 kademe azaltma (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

KHB ve KHC'li pediyatrik popülasyonlarda toksisiteler için önerilen PEGASYS doz değişiklikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Kronik Hepatit B'li ya da Kronik Hepatit C'li pediyatrik hastalarda görülen toksisiteler için PEGASYS doz değişikliği önerileri

Toksiste	PEGASYS Doz Değişikliği
Nötropeni	500 ila < 750 hücre/mm ³ : Ani 1 kademe ayarlama. 250 ila < 500 hücre/mm ³ : ≥ 1.000 hücre/mm ³ olana kadar dozlama ara verilir; daha sonra 2 kademe azaltma ile doza devam edilir ve takip edilir. < 250 hücre/mm ³ (veya febril nötropeni): tedavi sonlandırılmalıdır.
Trombositopeni	Trombosit 25.000 ila < 50.000 hücre/mm ³ : 2 kademe azaltma. Trombosit < 25.000 hücre/mm ³ : tedavi sonlandırılır.
Artmış alanin aminotransferaz	≥ 5 x NÜS ila < 10 x NÜS inatçı veya artan yükselmelerde dozu 1 kademe azaltın ve sabit olduğundan veya azaldığından emin olmak

(ALT)	için haftalık ALT düzeyini takip edin. $\geq 10 \times \text{NÜS}$ inatçı ALT değerlerinde tedavi sonlandırılmalıdır.
-------	--

Pediyatrik hastalarda doz ayarlama – PEGASYS ve ribavirin ile ikili tedavi

5 ile 17 yaş arası KHC'li çocuklar ve adolesanlar için önerilen ribavirin dozu, günde iki doza bölünmüş 15 mg/kg/günlük bir hedef doz ile hastanın vücut ağırlığına bağlıdır. 23 kg veya daha ağır çocuklar ve adolesanlar için 200 mg ribavirin tabletlerinin kullanıldığı doz planı Tablo 7'de verilmiştir. Hastalar ve hasta bakıcılar 200 mg tabletleri kırmaya çalışmamalıdır.

Tablo 7: Kronik Hepatit C'li 5 ile 17 yaşındaki pediyatrik hastalar için ribavirin doz önerileri

Vücut ağırlığı kg (lbs)	Ribavirin günlük dozu (Yaklaşık 15 mg/kg/gün)	Ribavirin tablet sayısı
23-33 (51-73)	400 mg/gün	1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 1 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
34-46 (75-101)	600 mg/gün	1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 2 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
47-59 (103-131)	800 mg/gün	2 x 200 mg tablet Öğleden Önce 2 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
60-74 (132-163)	1.000 mg/gün	2 x 200 mg tablet Öğleden Önce 3 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
≥ 75 (>165)	1.200 mg/gün	3 x 200 mg tablet Öğleden Önce 3 x 200 mg tablet Öğleden Sonra

Ribavirinin kesinlikle monoterapi olarak verilmemesi gerektiğini belirtmek önemlidir. Aksi belirtilmedikçe diğer tüm toksisitelerin yönetilmesinde erişkinlere yönelik öneriler izlenmelidir.

Pediyatrik hastalarda, tedaviye bağlı gelişen anemi gibi ribavirin tedavisi ile ilişkili toksisiteler, tüm dozun azaltılmasıyla yönetilmiş olacaktır. Doz azaltma düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Kronik Hepatit C’li pediyatrik hastalarda ribavirin doz değişikliği önerileri

Tam doz (Yaklaşık mg/kg/gün)	15	Bir adım doz değişikliği (Yaklaşık mg/kg/gün)	7,5	Ribavirin tablet sayısı
400 mg/gün		200 mg/gün		1 x 200 mg tablet Öğleden Önce
600 mg/gün		400 mg/gün		1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 1 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
800 mg/gün		400 mg/gün		1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 1 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
1000 mg/gün		600 mg/gün		1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 2 x 200 mg tablet Öğleden Sonra
1200 mg/gün		600 mg/gün		1 x 200 mg tablet Öğleden Önce 2 x 200 mg tablet Öğleden Sonra

3 ile 5 yaş arası KHC’li ya da daha önce yeterli şekilde tedavi edilmemiş pediyatrik hastaların tedavisinde PEGASYS ile ilgili deneyim sınırlıdır. HCV/HIV ya da böbrek yetmezliği ile koenfekte olan pediyatrik hastalar ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popölasyon:

Yaşlı hastalarda PEGASYS tedavisini başlatırken önerilen haftada 1 kez 180 mikrogramlık dozun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, alfa interferonlara veya Bölüm 6.1’de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda
- Otoimmün hepatitler
- şiddetli hepatik disfonksiyon veya karaciğerin dekompanse sirozu
- Son altı ayda, stabil olmayan veya kontrolsüz kalp hastalığı dahil önceden var olan ciddi kalp hastalığı geçmişi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- Atazanavir ve indinavir gibi ilaçlardan kaynaklanan indirekt hiperbilirubinemiye bağlı olanlar hariç sirozlu ve Child-Pugh skoru ≥ 6 olan HIV-HCV hastalarında
- Telbivudin ile kombinasyonda (bkz. Bölüm 4.5)
- Yenidoğanlar ve üç yaşına kadar olan çocuklarda (benzil alkol yardımcı maddesi nedeniyle. Benzil alkol için bkz. Bölüm 4.4),
- Pediyatrik hastalarda, özellikle ciddi depresyon, intihar düşüncesi veya teşebbüsü olmak üzere ciddi psikiyatrik sorunu olan ya da öyküsü bulunan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Psikiyatrik ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS): Bazı hastalarda PEGASYS tedavisi sırasında ve hatta tedavi kesildikten sonra çoğunlukla 6 aylık izlem döneminde özellikle depresyon, intihar düşünceleri ve intihar girişimi gibi ciddi MSS etkileri gözlenmiştir. Alfa interferonlarla, saldırgan davranışlar (bazen cinayet düşüncesi gibi başkalarına yönelik davranışlar), bipolar bozukluklar, mani, konfüzyon ve mental durum değişiklikleri gibi diğer MSS etkileri gözlenmiştir. Tüm hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri veya bulguları açısından yakından takip edilmelidir. Eğer psikiyatrik bozukluk belirtileri görünürse tedavi eden hekim tarafından bu istenmeyen etkilerin olası ciddiyeti akılda tutulmalı ve uygun tedavi çözümü düşünülmelidir. Psikiyatrik belirtiler devam eder veya kötüleşirse veya intihar düşüncesi saptanırsa PEGASYS tedavisinin kesilmesi ve hastanın gereken psikiyatrik müdahale yapılarak izlenmesi önerilmektedir.

Ağır psikiyatrik durum varlığı veya öyküsü olan hastalar: Ciddi psikiyatrik rahatsızlığı veya öyküsü olan hastalarda PEGASYS tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, bu ancak psikiyatrik durumu gerekli kişisel tanı ve tedavi yöntemleri ile sağlandıktan sonra başlanmalıdır.

Ciddi psikiyatrik rahatsızlığı veya öyküsü olan çocuklarda ve adolesanlarda PEGASYS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

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.

Büyüme ve gelişme (çocuklar ve adolesanlar): 3 ila 17 yaş arası hastalarda 48 haftaya kadar süren PEGASYS +/- ribavirin tedavisi sırasında kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu yaygın şekilde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Tedaviden beklenen fayda, klinik çalışmalarda çocuk ve adolesanlar için gözlemlenen güvenlik bulgularına göre vaka bazında dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Tedavi sırasında, PEGASYS +/- ribavirin ile uygulanan tedavinin geri dönmesi belirsiz olan bir büyüme inhibisyonunu tetiklediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Büyüme inhibisyonu riski, hastalık ilerleme bulgusu (özellikle fibrozis), hastalık ilerlemesini olumsuz şekilde etkileyebilecek komorbiditeler (örn. HIV koenfeksiyonu) ve prognostik yanıt faktörleri (HBV enfeksiyonu için çoğunlukla HBV genotipi ve ALT düzeyleri; HCV enfeksiyonu için ise çoğunlukla HCV genotipi ve HCV-RNA düzeyleri) gibi çocuğun hastalık özelliklerine karşı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Büyüme inhibisyonu riskini azaltmak için, çocuk, pubertal büyüme sonrası mümkün olan en kısa zamanda tedavi edilmelidir. Cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun süreli etkilerle ilgili veri bulunmamaktadır.

Tedavi öncesi ve sırasında laboratuvar testleri

PEGASYS monoterapisine veya PEGASYS/ribavirin kombinasyon tedavisine başlamadan önce, standart hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin yapılması tüm hastalar için önerilir.

Aşağıdakiler tedaviye başlanmadan önceki başlangıç değerleri olarak kabul edilebilir:

- Trombosit sayısı ≥ 90.000 hücre/mm³
- Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) ≥ 1.500 hücre/mm³
- Uygun şekilde kontrol edilmiş tiroid fonksiyonları (TSH ve T₄)

İki ve dört hafta sonra hematolojik testler, dördüncü haftada biyokimyasal testler tekrarlanmalıdır. Tedavi sırasında, ilave testler periyodik olarak yapılmalıdır (glikoz takibini de içeren).

Klinik çalışmalarda, PEGASYS tedavisinin genellikle tedavinin ilk 2 haftasında başlayan, total beyaz kan hücresi (BKH) sayısı ve MNS'deki düşüş ile ilişkili olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). 8 haftalık tedaviden sonra progresif düşüşler yaygın olmamıştır. MNS'deki düşüş, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlüdür (bkz. Bölüm 4.2) ve MNS değerleri hastaların çoğunda 8 hafta sonra normal değerlere, hastaların tamamında ise yaklaşık 16 hafta sonra başlangıç değerlerine dönmüştür.

PEGASYS tedavisi, tedavi sonrası gözlem döneminde tedavi öncesi (başlangıç) değerlere dönen, trombosit sayısındaki düşüş ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı durumlarda doz değişikliği gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik araştırmalarda PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi alan Kronik Hepatit C hastalarında %15'e varan oranda anemi (hemoglobin <10 g/dL) oluştuğu görülmüştür.

Sıklık, tedavi süresine ve ribavirin dozuna bağlıdır (bkz. Bölüm 4.8). Anemi gelişme riski kadınlarda daha yüksektir.

PEGASYS diğer potansiyel miyelosupresif ajanlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Literatürde, peginterferon ve ribavirinin azatiyoprin ile eşzamanlı kullanımının ardından 3 ila 7 hafta içinde pansitopeni (kırmızı kan hücreleri, nötrofiller ve trombositlerde belirgin düşüş) ve kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Bu 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).

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

Endokrin sistemi

PEGASYS de dahil olmak üzere, alfa interferonların kullanımı ile tiroit fonksiyonunda anormallikler veya mevcut tiroit bozukluklarında kötüleşme bildirilmiştir. PEGASYS tedavisine başlamadan önce TSH ve T4 düzeyleri ölçülmelidir. TSH düzeyleri ilaçlarla normal düzeyde tutulabilirse PEGASYS tedavisine başlanabilir veya devam edilebilir. Tedavi sırasında bir hasta tiroit bozukluğu ile uyumlu klinik belirtiler ortaya çıkarsa TSH düzeylerine bakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi ve diabetes mellitus gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 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.

Kardiyovasküler sistem

Hipertansiyon, supraventriküler aritmiler, konjestif kalp yetmezliği, göğüs ağrısı ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olaylar, PEGASYS'in de dahil olduğu interferon tedavileri ile ilişkilendirilmiştir. 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. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda anemi ribavirin dozunun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer fonksiyonu

Tedavi sırasında hepatik dekompanseasyon bulguları gelişen hastalarda PEGASYS tedavisi kesilmelidir. PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda, viral yanıt olanlar dahil olmak üzere, ALT düzeylerinde başlangıça 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 ve 4.8).

Kronik Hepatit B’de, Kronik Hepatit C’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 azaltılırken veya transaminaz yükselmeleri ortadan kayboluncaya dek durdurulurken, kalanlarda tedavi değiştirilmeden sürdürülmüştür. Her durumda hepatik fonksiyonların daha sık olarak izlenmesi önerilmiştir.

Aşırı duyarlılık

Alfa interferon tedavisi süresince ciddi, akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin; ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) çok seyrek olarak gözlenmiştir. Bu tip bir durum meydana geliyorsa, tedavi kesilmeli ve uygun tıbbi tedaviye derhal başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Otoimmün hastalıklar

Alfa interferonlarla tedavi sırasında otoantikörlerin ve otoimmün bozuklukların geliştiği bildirilmiştir. Otoimmün hastalıkların gelişmesine yatkınlığı olan hastaların riski daha fazla olabilir. Otoimmün bozukluklarla uyumlu belirti ve bulguları olan hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve interferon tedavisine devam etmenin yarar-risk durumu tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8, Endokrin sistem).

İnterferon tedavisi alan Kronik Hepatit C’li hastalarda Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu görülmüştür. Bu sendrom, gözleri, işitme sistemini, beyin ve omurilik zarı ve cildi etkileyen granümatöz enflamatuvar bir rahatsızlıktır. VKH sendromundan şüphe ediliyorsa, antiviral tedavisi kesilmeli ve korikosteroid tedavisi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Ateş/Enfeksiyonlar

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

Oküler değişiklikler

PEGASYS’in neden olduğu seyrek vakalarda görme kaybına yol açabilen retina hemorajisi, iskemik alanlar, papilödem, optik nöropati ve retinal arter veya ven tıkanıklığı bildirilmiştir. Tüm hastalar temel bir göz muayenesinden geçirilmelidir. Görme azalması veya kaybindan yakınan her hasta vakit kaybetmeden kapsamlı bir göz

muayenesine alınmalıdır. Önceden oftalmolojik rahatsızlıkları (örneğin; diyabet veya hipertansif retinopati) olan hastaların, PEGASYS tedavisi sırasında periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır. Oftalmolojik rahatsızlıkları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda PEGASYS tedavisi kesilmelidir.

Pulmoner değişiklikler

PEGASYS tedavisi sırasında dispne, pulmoner infiltrasyonlar, pnömoni ve pnömonitin dahil olduğu pulmoner semptomlar bildirilmiştir. Israrcı veya açıklanamayan pulmoner infiltrasyonlar veya akciğer fonksiyon yetmezliği durumunda tedavi kesilmelidir.

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 güvenlik ve etkililiği saptanmamıştır. PEGASYS'in tek başına veya ribavirin ile kombine kullanımında karaciğer ve böbrek greft reddi bildirilmiştir.

HIV-HCV koenfeksiyonu

Her bir ürünün spesifik toksisitelerinin ve ribavirin ile veya ribavirinsiz PEGASYS'in toksisitesi ile örtüşme potansiyelinin bilinirliği ve yönetimi için, HCV tedavisi ile birlikte eş zamanlı olarak kullanılacak antiretroviral tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine bakınız. NR15961 çalışmasında ribavirin ile birlikte veya sadece stavudin ve interferon tedavisi alan hastalarda pankreatit ve/veya laktik asidoz insidansı %3 olmuştur (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 (bkz. ribavirin Kısa Ürün Bilgisi'si).

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. Hepatik dekompanasyon ile ilişkili olabilen koenfekte siroz hastalarında başlangıç değişkenleri şunları içerir: artmış serum bilirubin, azalmış hemoglobin, artmış alkalik fosfatase veya azalmış trombosit sayısı ve didanozin (ddI) ile tedavi.

Ribavirin ile birlikte zidovudin kullanılması, yüksek anemi riski nedeniyle, önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi sırasında, koenfeksiyonlu hastalar hepatik dekompanseasyon 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 dekompanseasyona kesin olarak bağlanamaz. Hepatik dekompanseasyon olan hastalarda PEGASYS tedavisine derhal son verilmelidir.

CD4 seviyesi 200 hücre/mikrolitreden 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.

Peginterferonun uzun süre idame monoterapi olarak kullanılması (onaylanmamış kullanım)

Farklı düzeylerde fibrozu olan yanıtız HCV hastalarında yapılmış bir randomize kontrollü ABD araştırmasında (HALT-C) 3,5 yıl boyunca 90 mikrogram/hafta PEGASYS monoterapisi incelenmiş ve fibrozisin ilerleme hızında ve ilişkili klinik olaylarda herhangi bir anlamlı azalma gözlemlenmemiştir.

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

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 10 mg benzil alkol ihtiva eder. Premetüre bebekler ve yenidoğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim araştırmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

PEGASYS'in 4 hafta süreyle, haftada bir kez, 180 mikrogram dozuyla sağlıklı erkek olgulara uygulanması tolbutamidin (CYP 2C9), mefenitoin (CYP 2C19), debrisoquin (CYP 2D6), ve dapson (CYP 3A4) farmakokinetik profilleri üzerinde etki

göstermemiştir. Bu, PEGASYS'in sitokrom P450 3A4, 2C9, 2C19 ve 2D6 izoenzimlerinin *in vivo* metabolik aktivitelerine etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

Aynı çalışmada teofilinin (sitokrom P4501A2 aktivitesi belirteci) EAA'sında yaklaşık %25 artış olmuştur ve bu, PEGASYS'in sitokrom P450 1A2 aktivitesinin zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Teofilin ile birlikte PEGASYS alan hastalarda, serumdaki teofilin konsantrasyonları izlenmeli ve teofilin dozunda uygun ayarlama yapılmalıdır. Teofilin ve PEGASYS etkileşiminin 4 haftalık PEGASYS tedavisinden sonra en yüksek düzeye ulaşması muhtemeldir.

HCV mono enfeksiyonu ve HBV mono enfeksiyonu olan hastalar:

Eş zamanlı 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 yükselme ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgunun klinik olarak önemi bilinmemektedir, buna rağmen hastalar metadon toksisitesinin bulgu ve semptomlarına karşı sürekli takip edilmelidir. Özellikle yüksek doz metadon alan hastalarda QTc uzaması riski akılda tutulmalıdır.

Azatiyoprin ile tedavi edilen hastalarda miyelotoksisite ile ilişkili olarak, ribavirin, inosin monofosfat dehidrojenaz üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğundan, azatiyoprin metabolizmasına etki edebilir ve 6-metiltiyoinozin monofosfat (6- MTIMP)'ın birikmesine sebep olabilir. Azatiyoprin ile eşzamanlı olarak peginterferon alfa-2a ve ribavirin kullanmaktan kaçınılmalıdır. 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).

Pivotal Faz III çalışmalarının farmakokinetik alt çalışmalarından elde edilen sonuçlar HBV hastalarında lamivudinin PEGASYS üzerinde veya HCV hastalarında PEGASYS ve ribavirin arasında farmakokinetik etkileşim olmadığını göstermiştir.

HBV tedavisinde günlük telbivudin 600 mg'ın haftada bir 180 mikrogram subkutan pegile interferon alfa-2a kombinasyonu uygulamasını araştıran, bir klinik çalışma, kombinasyonun periferik nöropati gelişme riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu olayların arkasındaki mekanizma bilinmemektedir. Bu nedenle, telbivudin ile diğer interferonların (pegile veya standart) birlikte kullanılması da risk artışına yol açabilir. 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 PEGASYS'in telbivudin ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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. Fakat, yüksek değişkenlik nedeniyle güven aralıkları oldukça geniştir. 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) *in vitro* maruz kalma artmaktadır. Ribavirin kullanımı ile birlikte ölümcül karaciğer yetmezliği ve bunun yanı sıra periferik nöropati, pankreatit ve semptomatik hipervolemik sendrom/laktik asidoz bildirilmiştir.

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 (bkz. Bölüm 4.4). Bu durum ortaya çıktığında, zidovudinin kombine anti-retroviral tedavide değiştirilmesi düşünülmelidir. Bu durum özellikle zidovudine bağlı anemi öyküsü bilinen hastalar için önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim araştırmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

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.)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Peginterferon alfa-2a'nın doğurganlık 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.

Gebelik dönemi

PEGASYS'in gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PEGASYS, gerekli olmadıkça (olası yarar fetüsün maruz kalacağı potansiyel riski gerekçelendirir ise) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Ribavirinle birlikte kullanım

Ribavirine maruz kalan tüm hayvanlarda anlamlı teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler görülmüştür. Ribavirin tedavisi gebelerde kontrendikedir. Kadın hastalarda veya PEGASYS ile birlikte ribavirin alan erkek hastaların partnerlerinde gebeliği önlemeye çok dikkat edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir. Erkek hastalar veya eşleri tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonraki 7 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar.

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

PEGASYS gebe kadınlarda ribavirin ile beraber kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Peginterferon alfa-2a ve/veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde oluşabilecek potansiyel istenmeyen etkiler nedeniyle tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

PEGASYS'in üreme üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Dişi maymunlarda peginterferon alfa-2a ile birlikte menstrüel döngünün uzadığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PEGASYS'in araç ve makine kullanmaya etkisi hafif veya orta düzeydedir. Baş dönmesi, konfüzyon, uyku hali veya halsizlik hisseden hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Yetişkin hastalarda Kronik Hepatit B

48-haftalık tedavi ve 24-haftalık izleme süresi içeren klinik çalışmalarda, PEGASYS'in Kronik Hepatit B'deki güvenlik profili, Kronik Hepatit C'de görülen ile benzer olmuştur. Pireksi hariç bildirilmiş istenmeyen etkilerin çoğunluğunun sıklığı PEGASYS monoterapisi alan Kronik Hepatit B hastalarında PEGASYS monoterapisi alan HCV hastalarından belirgin şekilde daha düşüktür (bkz. Tablo 9). PEGASYS ile tedavi edilen hastaların %88'inin istenmeyen etkiler yaşamasına karşılık, lamivudin karşılaştırma grubundaki hastaların %53'ü istenmeyen etkiler yaşamış ve PEGASYS ile tedavi edilen hastaların %6 ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %4'ü çalışmalar sırasında ciddi istenmeyen etkiler yaşamıştır. Hastaların %5'i PEGASYS tedavisini istenmeyen etkiler veya laboratuvar değerlerindeki anormallikler nedeniyle yarım bırakırken, hastaların %1'inden azı lamivudin tedavisini güvenlik nedenleri ile yarım bırakmıştır. Her iki

tedavi kolunda da sirozlu hastaların tedaviyi yarım bırakma oranları, genel tedaviyi yarım bırakma oranları ile benzer olmuştur.

Yetişkin hastalarda Kronik Hepatit C

PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda bildirilen en yaygın istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti, alfa interferon ile tedavi edilen hastalarda bildirilenlere benzerdir (bkz. Tablo 9). PEGASYS 180 mcg ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ila orta şiddette olup, doz değişikliği veya tedavinin kesilmesine gerek kalmadan yönetilebilmiştir.

Önceki tedaviye yanıtız Kronik Hepatit C hastaları

Genel olarak, daha önce yanıt vermemiş hastalarda ribavirin ile birlikte PEGASYS'in güvenlik profili daha önce tedavi almamış hastalardaki ile benzerdir. 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, istenmeyen etkilere veya laboratuvar anormalliklerine bağlı tedaviyi bırakma sıklığı, PEGASYS tedavisinde %12 ve ribavirin tedavisinde %13'dür. Karşılaştırmada, 48 hafta kolunda, PEGASYS tedavisini bırakma %6, ribavirin tedavisini bırakma %7'dir. Benzer şekilde, sirozlu hastalar için, PEGASYS ve ribavirin 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 hücre/mm³ başlangıç trombosit sayısı ile dahil edilmiş ve 48 hafta tedavi edilmiştir. Çalışmanın ilk 20 haftasında görülen hematolojik laboratuvar anormallikleri şu şekildedir: anemi (hastaların %26'sında hemoglobin seviyesi <10g/dL), nötropeni (hastaların %30'unda MNS <750 hücre/mm³ ve trombositopeni (hastaların %13'ünde trombosit sayısı <50.000 hücre/mm³, %13) bkz. Bölüm 4.4).

Kronik Hepatit C ve HIV 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. PEGASYS ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan HIV-HCV hastaların ≥%1 ila ≤%2'sinde diğer istenmeyen etkiler bildirilmiştir. hiperlaktik asitemi/laktik asidoz, influenza, pnömoni, duygudurum değişikliği, apati, tinnitus, faringolaringeal ağrı, eilitis, edinilmiş lipodistrofi ve kromatüridir.

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. CD4+ hücre değeri <200/mikrolitre olan ko-enfekte hastalarda, güvenlik verileri sınırlıdır.

İstenmeyen etkilerin listesi

PEGASYS monoterapisi alan KHB ya da KHC veya ribavirin ile kombine tedavi alan KHC hastaları için bildirilen istenmeyen etkiler Tablo 9'da özetlenmiştir. Klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler sıklık durumuna göre aşağıda gruplanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sunulmaktadır.

Tablo 9: PEGASYS monoterapisi alan KHB ya da KHC veya ribavirin ile kombine tedavi alan KHC hastalarında yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden raporlanan istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	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			Hepatik neoplazma			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni, anemi, lenfadenopati		Pansitopeni	Aplastik anemi	Saf kırmızı hücre aplazisi
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Sarkoidozis, tirod bezi iltihabı	Anaflaksi, sistemik lupus eritematöz, romatoid artrit	İdyopatik veya trombotik trombositopenik purpura	Karaciğer ve böbrek greft reddi, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı
Endokrin hastalıkları		Hipotiroidizm hipertroidizm	Diyabet	Diyabetik ketoasidoz		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		Dehidrasyon			
Psikiyatrik hastalıkları	Depresyon*, anksiyete, uyku	Agresiflik, duygu değişikliği,	İntihar düşüncesi, halüsinasyo	İntihar, psikotik bozukluk		Mani, bipolar bozukluk-

	bozukluğu*	duygu bozuklukları, sinirlilik, libido azalması	nlr			lar, cinayet düşüncesi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi*, konsantras- yon bozukluğu	Senkop, migren, hafıza bozukluğu, zayıflık, hipoestezi, hiperestezi, parestezi, titreme, tat bozukluğu, kabus görme, somnia	Periferik nöropati	Koma, konvülsiyon, yüz felci		Serebral iskemi
Göz hastalıkları		Göz bulanıklığı, göz ağrısı, göz enflamasyonu, kseroftalmi	Retinal kanama	Optik nöropati, papilloedem, retinal vasküler bozukluk, retinopati, korneal ülser	Görme kayıbı	Seröz retinal ayrılma, optik nörit
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo, kulak ağrısı	İşitme kaybı			
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi, periferik ödem, palpitasyon		Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyo pati, anjina, aritmisi, atriyal fibrilasyon, perikardit, supraventri- küler taşikardi		
Vasküler hastalıklar		Kızarma	Hipertansiy on	Serebral hemoraji, vaskülit		Periferik iskemi
Solunum, toraksik ve mediastinal hastalıklar	Dispne, öksürük	Efora bağlı dispne, burun kanaması, nazofarenjit, sinüs tıkanması,	Hırıltılı solunum	Ölümcül olabilen interstisyel pnömonit, pulmoner emboli		Pulmoner arteriyel hipertansiyon ^s

		burun tıkanması, rinit, boğaz ağrısı				
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare*, bulantı*, abdominal ağrı*	Kusma, hazımsızlık, yutmada güçlük, ağız ülserasyonu, dış eti kanaması, küçük dil iltihabı, dış eti iltihabı, şişkinlik, ağız kuruması	Gastrointestinal kanama	Peptik ülser, pankreas iltihabı		İskemik kolit, dil pigmentasyonu
Hepatobiliyer 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, eritema multiforme	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji, artralji	Sırt ağrısı, artrit, kas zayıflığı, kemik ağrısı, boyun ağrısı, kas iskelet ağrısı, kas krampları		Adale iltihaplanması		Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu 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				
Yaralanma ve zehirlenme				Aşırı doz		

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

§ İnterferon ürünler için sınıf tanımı, Pulmoner arteriyel hipertansiyon için aşağıya bakınız.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) risk faktörlerini taşıyan (örneğin, portal hipertansiyon, HIV enfeksiyon, siroz) hastalarda belirgin olmak üzere pulmoner arteriyel hipertansiyon vakaları bildirilmiştir. Vakalar, genel olarak interferon alfa tedavisine başlandıktan birkaç ay sonraki çeşitli zamanlarda rapor edilmiştir.

Laboratuvar değerleri

PEGAYS tedavisi anormal laboratuvar değerleri ile ilişkilidir. ALT artışı, bilirubin artışı, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi), hiperglisemi, hipoglisemi ve trigliserid artışı (bkz. Bölüm 4.4.). PEGAYS monoterapisinde ve ribavirin ile kombine kullanımında hastaların %2'sinde doz modifikasyonunu veya tedavinin kesilmesini gerektiren ALT yükselmesi görülmüştür.

PEGAYS tedavisi, genel olarak doz ayarlaması ile düzeltilebilen ve tedavinin iyileştirilmesinin ardından 4 ila 8 hafta içinde tedavi öncesi değerlere döndürülebilen, hematolojik değerlerdeki (lökopeni, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni ve hemoglobin) düşüşler ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.2).

48 hafta 180 mcg PEGAYS ve 1.000/1.200 mg ribavirin tedavisi alan hastaların %24 (216/887) ve %5 (41/887)'sinde orta şiddetli (MNS: $0,79-0,5 \times 10^9$ /l) ve ağır (MNS: $< 0,5 \times 10^9$ /l) nötropeni görülmüştür.

Anti-interferon Antikorları:

PEGAYS alan hastaların %1-5'inde - nötralizan anti-interferon antikorları gelişmiştir. Diğer interferonlarda olduğu gibi, Kronik Hepatit B hastalarında nötralizan antikorların

görölme 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.

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 monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %13 ve %11’inde MNS düzeylerinde 500 hücre/mm³ altında düşüşler gözlenmiştir. PEGASYS monoterapisi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %10 ve %8’inde trombosit sayılarında 50.000/mm³’ün altında düşüşler olmuştur.

PEGASYS monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %13 ve %11’inde MNS düzeylerinde 500 hücre/mm³ altına düşüşler gözlenmiştir.

PEGASYS monoterapi ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla %10 ve %8’inde trombosit sayılarında 50.000/mm³’ün altında düşüşler olmuştur. PEGASYS monoterapisi ve kombinasyon tedavisi alan hastaların sırasıyla %7 ve %14’ünde anemi (hemoglobin <10 g/dL) görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Kronik Hepatit B

48 hafta süreyle PEGASYS ile tedavi edilen (3 ila 17 yaş arası) 111 pediyatrik hasta ile yürütülen bir klinik çalışmada (YV25718) güvenlik profili, KHB’li erişkinler ve KHC’li pediyatrik hastalarda görülenle uyumludur.

YV25718 çalışmasında tedavinin 48. haftasında başlangıçtan itibaren yaş Z-skorumları için kaydedilen ortalama değişiklikler tedavi edilmeyen hastalardaki -0,01 ve -0,08 (her biri n=47)’e kıyasla PEGASYS ile tedavi edilen hastalarda -0,07 ve -0,21 (sırasıyla n=108 ve n= 106) idi. PEGASYS tedavisinin 48. haftasında, boy için hastaların %6’sında, ağırlık içinse hastaların %11’inde normatif büyüme eğrileri üzerindeki boy veya ağırlık yüzdesinde %15’in üzerinde bir düşüş gözlemlenirken, tedavi edilmeyen grupta bu oran, boy için hastaların %2’si, ağırlık için ise %9’unu teşkil etmiştir. Bu hastalarda uzun süreli tedavi sonrası takip ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

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, pediyatrik hastalarda görülen güvenlik profili yetişkinlere benzer olmuştur. Pediyatrik 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 10'da bu tedavi grubuna ait advers reaksiyonların tam listesi gösterilmiştir. 48 hafta boyunca PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi gören yedi hastada güvenlik 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.

Pediyatrik hastalarda büyüme engeli görülmüştür. PEGASYS ve ribavirin kombine tedavisi gören pediyatrik hastalarda tedavinin 48 hafta sonrasında başlangıça 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 yüzdelik bir azalma, %25 (53 hastadan 13)'ünde normatif yükseklik eğrisinde ise %15 veya daha fazla yüzdelik bir azalma görülmüştür. Tedaviden 2 yıl sonra hastaların %16 (38 hastada 6)'sı ağırlık eğrisinin başlangıç noktasının %15 veya daha fazla altında, %11 (38 hastada 4)'ü ise boy eğrisinin başlangıç noktasının %15 veya daha fazla altında kalmıştır.

Orijinal çalışmayı tamamlayan gönüllülerin %55'i (38 hastadan 21'i), tedaviden sonraki 6. yıla kadar uzanan uzun süreli takibe dahil edilmiştir. Çalışma, tedaviden sonraki 2. yılda büyümede meydana gelen tedavi sonrası iyileşmenin, tedaviden sonraki 6. yıla kadar devam ettiğini göstermiştir. Tedaviden sonraki 2. yılda başlangıç boy eğrilerinin %15'ten daha fazla altında kalan birkaç gönüllü ile ilgili olarak ise, gönüllüler tedaviden sonraki 6. yılda başlangıçtakine benzer boy yüzdelerine geri dönmüş ya da tedavi ile ilişkili olmayan bir nedensel faktör tanımlanmıştır. Mevcut verilerin kapsamı, PEGASYS maruziyetine bağlı büyüme inhibisyonunun her zaman geri dönüşlü olduğu sonucuna varmak için yeterli değildir.

Tablo 10: NV17424 çalışmasında HCV'li PEGASYS ve ribavirin tedavisi gören pediyatrik 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 iç kulak hastalıkları		Kulak ağrısı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne, epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal bozukluk	Üst abdominal ağrı, ağıziltihabı, bulantı, aftöz diş eti iltihabı, ağız hastalıkları
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, kaşıntı, alopesi	Yüzde şişkinlik, döküntü oluşması
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı	Sırt ağrısı, uzuv ağrısı
Böbrek ve idrar yolu 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, aşırı hassasiyet, bitkinlik	Pireksi, damar giriş yerinde hematoma, ağrı
Araştırmalar		Anormal psikiyatrik değerlendirme
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		Diş çekilmesi, kolesistektomi
Sosyal koşullar		Eğitimde problem

Laboratuvar değerleri

Hemoglobinde, nötrofillerde ve trombositlerde azalma ya da ALT düzeylerinde artış doz azaltılmasını veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Klinik çalışmalar sırasında 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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Haftalık aralıklar yerine, birbirini izleyen günlerde yapılan iki enjeksiyon arasında, 1 hafta boyunca (örneğin; 1.260 mikrogram/hafta) günlük enjeksiyon yapılmasına bağlı 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmunostimulantlar/İnterferonlar
ATC kodu: L03AB11

Etki mekanizması

PEG (bis-monometokspolietilen glikol) reaktifinin interferon alfa-2a'ya konjugasyonu, pegile bir interferon alfa-2a oluşturur. PEGASYS interferon alfa-2a'ya özgü *in vitro* antiviral ve antiproliferatif aktivitelere sahiptir.

İnterferon alfa-2a bis-[monometokspolietilen glikol] ile bir mol polimer/bir mol protein ikame derecesinde konjuge olur. Ortalama molekül kütlesi yaklaşık 60.000'dir, protein kısmı bu kütlenin yaklaşık 20.000'ini oluşturur.

Farmakodinamik etkiler

HCV RNA seviyeleri, PEGASYS 180 mcg ile tedavi edilen 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.

Ribavirin ve pegile interferon alfa-2a veya interferon alfa kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda ilk 4 ila 6 hafta içinde ilk viral kinetik üzerine ribavirinin anlamlı etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kronik Hepatit B:

Yanıtın öngörülebilirliği

Kronik Hepatit B HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalardaki 9 PEGASYS klinik çalışmasının (n=1.423) hasta düzeyinde bir meta analizi, tedavinin 12. haftasındaki HBsAg ve HBV DNA seviyelerinin, belirli genotiplerde tedaviden sonraki 24. haftada final tedavi sonucunu öngördüğünü göstermiştir. Bu biyobelirteçlerin özellikleri Tablo

11'de gösterilmektedir. Tüm çalışma özelliklerini (negatif prediktif değer (NPD), duyarlılık, özgüllük) ve pratik özellikleri (basitlik, kolaylık) optimize edecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Tedavinin erkenden sonlandırılması ile ilgili karar özel klinik duruma göre değerlendirilmelidir.

HBV genotip B ve C enfeksiyonlu HBeAg pozitif hastalar için tedavinin başlatılmasını ardından 12. haftada HBsAg > 20.000 IU/mL veya HBV DNA > 8log₁₀ IU/mL, tedavi sonrası 24. haftada HBeAg serokonversiyonuna ve HBV DNA < 2.000 IU/mL değerine ulaşmadaki başarısızlık olasılığının yüksek olması ile ilişkilidir (NPD > %90). HBV genotip A ve D için alt grup boyutu analiz için yeterli olmamıştır.

HBV genotip D enfeksiyonlu HBeAg negatif hastalar için tedavinin başlatılmasının ardından 12. haftada HBsAg > 20.000 IU/mL veya HBV DNA > 6,5log₁₀ IU/mL, tedavi sonrası 24. haftada HBV DNA < 2.000 IU/ml değerine ve ALT normalizasyonuna ulaşmadaki başarısızlık olasılığının yüksek olması ile ilişkilendirilir. HBV genotip A için alt grup boyutu analiz için yeterli olmamıştır. HBV genotip B ve C enfeksiyonlu HBeAg negatif hastalar için kabul edilebilir performans gösteren bir biyobelirteç tespit edilememiştir.

PEGASYS tedavisinin final sonucunun öngören yayımlanmış diğer idame biyobelirteçleri de dikkate alınabilir.

Tablo 11: Genotipe göre KHB HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda tedavinin 12. haftasında biyobelirteçlerin performansı

Genotip	Kesim (IU/mL)	NPD	Duyarlılık	Özgüllük
HBeAg pozitif^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8log ₁₀	0,9	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg negatif^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5log ₁₀	1	1	0,11

NPD: Negatif prediktif değer; Duyarlılık: Durdurma kuralına uymayan tüm yanıt verenlerin yüzdesi;

özgüllük: Durdurma kuralına uyan tüm yanıt vermeyenlerin yüzdesi

a) HBeAg pozitif hastalar için tedavi yanıtı HBeAg serokonversiyonu (HBeAg kaybı ve anti Hbe varlığı) + tedavi sonrası 6. ayda HBV DNA < 2.000 IU/mL ve HBeAg negatif hastalar için tedavi yanıtı HBV DNA < 2.000 IU/mL + tedavi sonrası 6. ayda ALT normalizasyonu olarak tanımlanır.

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. İki çalışma da PEGASYS ve plasebo, PEGASYS ve lamivudin ve tek başına lamivudini karşılaştırmıştır. Bu klinik çalışmalara beraberinde HBV-HIV enfeksiyonu bulaşan hastalar katılmamıştır.

Her iki çalışma için izleme süresi sonundaki yanıt oranları Tablo 12'de sunulmuştur. Çalışma WV16240'da birincil etkililik sonlanım noktaları HBeAg serokonversiyonları ve 10^5 kopya/mL'nin altında HBV-DNA'dır. Çalışma WV16241'nin birincil etkililik sonlanım noktaları ALT normalizasyonu ve 2×10^4 kopya/mL'nin altında HBV-DNA'dır. HBV DNA, COBAS AMPLICOR HBV MONITOR tetkiki ile (saptama sınırı 200 kopya/ml) ölçülmüştür. HBV DNA, COBAS AMPLICOR HBV MONITOR tetkiki ile (saptama sınırı 200 kopya/mL) ölçülmüştür.

Toplam 283/1.351 (%21) hastada ileri fibroz veya siroz, 85/1.351 (%6) hastada siroz mevcuttur. Bu hastalar ile ileri fibroz veya siroz olmayan hastalar arasında yanıt oranı açısından fark yoktur.

Tablo 12: 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 #	% 27	% 19	N/A	N/A	N/A
HBV DNA*	% 32 #	% 34	% 22	% 43 #	% 44	% 29
ALT Normalleşme si	% 41 #	% 39	% 28	% 59 #	% 60	% 44
HBsAg Sero- konversiyonu	%3#	% 3	% 0	% 3	% 2	% 0

* HBeAg-pozitif hastalar için: HBV DNA < 10^5 kopya/mL

HBeAg-negatif / anti-HBe-pozitif hastalar için: HBV DNA < 2×10^4 kopya/mL

#p-değeri (lamivudine karşı) <0.01(sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi)

Her bir çalışmadaki üç tedavi grubundaki histolojik yanıt benzerdir; ancak, tedavi sonlandıktan sonraki 24 haftada kalıcı yanıt gösteren hastaların aynı zamanda histolojik iyileşme gösterme olasılığı daha fazladır.

Faz III çalışmalarını tamamlayan tüm hastalar uzun süreli takip çalışmasına (WV16866) dahil edilmeye de uygun bulunmuştur. Araştırma WV16240'daki hastalardan PEGASYS monoterapisi alıp uzun süreli izlem çalışmasına katılanlarda, tedavi

sonlandıktan 12 hafta sonra kalıcı HBeAg serokonversiyon oranı %48'dir (73/153). Araştırma WV16241'de PEGASYS monoterapi alan hastalarda tedavi sonlandıktan 12 hafta sonra HBV DNA yanıtı ve ALT normalleşmesi oranları sırasıyla %42 (41/97) ve %59'dur (58/99).

Kronik Hepatit C:

Yanıtın öngörülebilirliği

Bölüm 4.4 de sunulan Tablo 2'ye bakınız.

Monoterapide doz yanıtı

Doğrudan 90 mikrogram ile karşılaştırıldığında, 180 mikrogram doz siroz hastalarında daha üstün kalıcı virolojik yanıtla ilişkili bulunmuştur fakat siroz olmayan hastalarda 135 mikrogram ve 180 mikrogram dozlarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Naif hastalarda doğrulayıcı amaçlı klinik çalışmalar

Tüm klinik çalışmalarda, saptanabilir HCV RNA serum seviyeleri, yüksek ALT seviyeleri (NR16071 çalışması hariç) 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. NR15961 çalışmasına sadece beraberinde HIV-HCV enfeksiyonu olan hastalar katılmıştır (bkz. Tablo 21). Bu hastalarda stabil HIV hastalığı vardır ve ortalama CD4 T-hücre sayısı 500 hücre/mikrolitredir.

Tablo 13: 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 mikrog ram (N=701) 48 hafta	İnterferon alfa-2a 6 MIU/ 3 MIU & 3 MIU (N=478) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrog ram (N=87) 48 hafta	İnterferon alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrog ram & Ribavirin 1.000/1.200 mg (N=436) 48 hafta	PEGASYS 180 mikrog ram & Ribavirin 1.000/1.200 mg (N=453) 48 hafta	İnterferon alfa-2b 3 MIU & Ribavirin 1.000/1.200mg (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

Sadece HCV enfeksiyonu olan ve PEGASYS ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların genotip ve tedavi öncesi viral yükle ilgili olarak ve 4. haftadaki genotip, tedavi öncesi viral yük ve hızlı virolojik yanıtla ilgili olarak virolojik yanıtları sırasıyla Tablo 14 ve Tablo 15’de özetlenmiştir. NV15942 çalışmasının sonuçları 4. haftadaki virolojik yanıt, başlangıç viral yükü ve genotipe dayanarak tedavi rejimlerini önermek için gerekçe sağlamıştır (bkz. Tablo 1, 14 ve 15).

Tedavi rejimleri arasındaki fark genel olarak sirozun varlığından/yokluğundan etkilenmemiştir. Bu nedenle genotip 1, 2 veya 3 için tedavi önerileri bu başlangıç özelliğinden bağımsızdır.

Tablo 14: HCV hastalarında ribavirin ile kombine PEGASYS tedavisi sonrasında genotipe ve tedavi öncesi viral yüke göre kalıcı virolojik yanıt

	Araştırma NV15942				Araştırma NV15801	
	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 24 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta	İnterferon alfa-2b 3 MIU ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta
Genotip 1	%29 (29/101)	%42 (49/118)*	%41 (102/250)*	%52 (142/271)*	%45 (134/298)	%36 (103/285)
Düşük viral yük	%41 (21/51)	%52 (37/71)	%55 (33/60)	%65 (55/85)	%53 (61/115)	%44 (41/94)
Yüksek viral yük	%16 (8/50)	%26 (12/47)	%36 (69/190)	%47 (87/186)	%40 (73/182)	%33 (62/189)
Genotip 2/3	%84 (81/96)	%81 (117/144)	%79 (78/99)	%80 (123/153)	%71 (100/140)	%61 (88/145)
Düşük viral yük	%85 (29/34)	%83 (39/47)	%88 (29/33)	%77 (37/48)	%76 (28/37)	%65 (34/52)
Yüksek viral yük	%84 (52/62)	%80 (78/97)	%74 (49/66)	%82 (86/105)	% 70 (72/103)	%58 (54/93)
Genotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Düşük viral yük = ≤ 800000 IU/ml; Yüksek viral yük = > 800.000 IU/ml

* PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 hafta ile PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 800 mg., 48 hafta karşılaştırması.

Olasılıklar Oranı (OR) (%95 GA) = 1.52 (1,07 ila 2,17), P-değeri (tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,02

* PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 1.000/1.200 mg, 48 hafta ile PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 1.000/1.200 mg, 24 hafta karşılaştırması:

Olasılıklar Oranı (%95 GA) = 2.12 (1,30 ila 3,46), P-değeri (tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel testi) = 0,002.

Genotip 1 ve 4 hastalarda tedavi süresinin 24 haftaya düşürülme olasılığı, NV15942 ve ML17131 araştırmalarında 4. haftada hızlı virolojik yanıtı olan hastalardaki kalıcı hızlı virolojik yanıt temel alınarak incelenmiştir (bkz. Tablo 15).

Tablo 15: HCV hastalarında genotip 1 ve 4 için PEGASYS ile ribavirin kombinasyon tedavisinden sonra 4. haftadaki hızlı viral yanıtı dayanan kalıcı virolojik yanıt

	Araştırma NV15942		Araştırma ML17131
	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 hafta
Genotip 1 HVY Düşük viral yük Yüksek viral yük	%90 (28/31) %93 (25/27) %75 (3/4)	%92 (47/51) %96 (26/27) %88 (21/24)	%77 (59/77) %80 (52/65) %58 (7/12)
Genotip 1 HVY yok Düşük viral yük Yüksek viral yük	% 24 (21/87) %27 (12/44) % 21 (9/43)	%43 (95/220) %50 (31/62) %41 (64/158)	- - -
Genotip 4 HVY	(5/6)	(5/5)	%92 (22/24)
Genotip 4 HVY yok	(3/6)	(4/6)	-

Düşük viral yük $\leq$ 800.000 IU/mL; Yüksek viral yük $\geq$ 800.000 IU/mL

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

Sınırlı da olsa, veriler tedavinin 24 haftaya kısaltılmasının daha yüksek nüks oranıyla ilişkili olabileceğini belirtmektedir (bkz. Tablo 16)

Tablo 16: Hızlı virolojik yanıt veren grupta tedavi sonunda virolojik yanıt nüksü

	Araştırma NV15942		Araştırma NV15801
	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 24 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta
Genotip 1 HVY Düşük viral yük Yüksek viral yük	%6,7 (2/30) %3,8 (1/26) %25 (1/4)	%4,3 (2/47) %0 (0/25) %9,1 (2/22)	%0 (0/24) %0 (0/17) %0 (0/7)
Genotip 4 HVY	(0/5)	(0/5)	%0 (0/4)

Genotip 2 veya 3 hastalarında tedavi süresinin 16 haftaya düşürülme olasılığı, NV17317 çalışmasında, 4. haftada hızlı viral yanıt veren hastalarda kalıcı hızlı viral yanıtla göre incelenmiştir (bkz. Tablo 17).

Genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalarda yapılan NV17317 çalışmasında, tüm hastalar haftada bir PEGASYS 180 mcg ve bir doz 800 mg ribavirin almış ve 16 veya 24 haftalık tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Genel olarak 16 haftalık tedavi ile alınan kalıcı viral yanıt (%65), 24 haftalık tedavi ile alınandan (%76) düşük olmuştur (p < 0,0001).

16 haftalık tedavi ve 24 haftalık tedavi ile elde edilen kalıcı viral yanıt, başlangıçta düşük viral yanıtı olan ve 4. haftada HCV RNA negatif olan hastalardan oluşan bir alt grupta geriye dönük bir analizi ile incelenmiştir (bkz. Tablo 17).

Tablo 17: HCV hastalarında genotip 2 ve 3 için PEGASYS ile ribavirin kombinasyon tedavisinden sonra 4. haftadaki hızlı viral yanıtla dayanan ve genel kalıcı virolojik yanıt

Çalışma NV17317				
	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 16 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 24 hafta	Tedavi farkı [%95 GA]	p değeri
Genotip 2 veya 3	%65 (443/679)	%76 (478/630)	-%10,6 [-%15,5; -%0,06]	P<0,0001
Genotip 2 veya 3 HVY	%82 (378/461)	% 90 (370/410)	-%8,2 [-%12,8 ; -%3,7]	P=0,0006
Düşük viral yük	%89 (147/166)	%94 (141/150)	-%5,4 [-%12 ; %0,9]	P=0,11
Yüksek viral yük	%78 (231/295)	%88 (229/260)	-%9,7 [-%15,9 ; -%3,6]	P=0,002

Düşük viral yük $\leq$ 800.000 IU/mL; Yüksek viral yük $\Rightarrow$ 800.000 IU/mL

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

Tedavi 16 haftaya kısaltıldığında daha yüksek doz ribavirin (örneğin, vücut ağırlığına göre 1.000/1.200 mg/gün) ile 800 mg/güne göre daha yüksek oranda kalıcı viral yanıt (KVY) alınıp alınmayacağı henüz net değildir.

Veriler, tedavinin 16 haftaya kısaltılmasının daha yüksek nüks riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 18).

Tablo 18: Hızlı viral yanıtı olan genotip 2 veya 3 hastalarda tedavi sonlandıktan sonra virolojik yanıt nüksü

Araştırma NV17317				
	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 16 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 24 hafta	Tedavi farkı [%95GA]	p değeri
Genotip 2 veya 3 HVY	%15 (67/439)	%6 (23/386)	%9.3 [%5,2 ; %13,6]	P<0,0001
Düşük viral yük	%6 (10/155)	%1 (2/141)	% 5 [%0,6 ; %10,3]	P=0,04
Yüksek viral yük	%20 (57/284)	%9 (21/245)	%11,5 [%5,6 ; %17,4]	P=0,0002

Düşük viral yük ≤ 800.000 IU/mL; Yüksek viral yük $\Rightarrow 800.000$ IU/mL

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

İnterferon alfa-2a ile karşılaştırıldığında PEGASYS'in üstün etkililiği, sirozu ve beraberinde HIV-HCV enfeksiyonu olan hastalar da dahil olmak üzere, histolojik yanıt bakımından da gösterilmiştir.

Önceki Kronik Hepatit C tedavisine yanıtızsız yetişkin 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
- 48 hafta PEGASYS 180 mikrogram/hafta.

Bütün hastalar, PEGASYS ile kombinasyon halinde ribavirin (1.000 veya 1.200mg/gün) almıştır. Tüm tedavi kolları 24 hafta tedavisiz takip edilmiştir.

Tedavi süresinin ve indüksiyon dozu kullanımının etkilerini değerlendiren çoklu regresyon ve birleştirilmiş grup analizleri 72 haftalık tedavi süresinin kalıcı virolojik yanıt elde etmek için birincil etmen olduğunu açıkça göstermiştir. Tedavi süresi, demografik özellikler ve önceki tedavideki en iyi yanıtla göre kalıcı virolojik yanıt (KVY) farkları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Peginterferon alfa-2b ve ribavirine yanıt vermemiş hastalarda PEGASYS ve ribavirin kombinasyon tedavisi sonrası 12. haftada virolojik yanıt veren hastalarda 12. hafta virolojik yanıt (VY) ve kalıcı virolojik yanıt (KVY)

Araştırma MV17150			
	PEGASYS 360/180 veya 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 veya 48 hafta (N = 942) 12. hafta VY olan hst^a (N = 876)	PEGASYS 360/180 veya 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 72 hafta (N = 473) 12. hafta VY olan hst'da KVY^b (N = 100)	PEGASYS 360/180 veya 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta (N = 469) 12. hafta VY olan hst'da KVY^b (N = 57)
Genel Düşük viral yük Yüksek viral yük	%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)
Genotip 1/4 Düşük viral yük Yüksek viral yük	%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)
Genotip 2/3 Düşük viral yük Yüksek viral yük	%58 (15/26) (2/5) (11/19)	(4/5) — (3/4)	(3/10) (1/2) (1/7)
Siroz durumu Siroz var Siroz yok	%8 (19/239) %22 (137/633)	(6/13) %59 (51/87)	(3/6) %34 (17/50)
Önceki tedavi sırasında en iyi yanıt HCV RNA'da $\geq 2\log_{10}$ düşüş HCV RNA'da $< 2\log_{10}$ düşüş En iyi önceki yanıt verisi yok	%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)

Düşük viral yük = ≤ 800.000 IU/mL; Yüksek viral yük = > 800.000 IU/mL

a: 12. haftada virüs supresyonu (saptanamayan HCV RNA, < 50 IU/ml) olan hastaların 12. haftada virolojik yanıt verdiği kabul edilmiştir. 12. hafta HCV RNA sonuçları bulunmayan hastalar analize alınmamıştır.

b: 12. haftada virüs supresyonu olan fakat izlem süresi sonunda HCV RNA sonuçları bulunmayan hastalar yanıt vermemiş kabul edilmiştir.

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 1.000/2.000 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 (bkz. Tablo 20).

Tablo 20: HALT-C’de yanıt vermeyen popülasyonda önceki tedaviye göre kalıcı virolojik yanıt

Önceki tedavi	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 1.000/1.200 mg 48 hafta
İnterferon	%27 (70/255)
Pegile interferon	%34 (13/38)
İnterferon artı ribavirin	%13 (90/692)
Pegile interferon artı ribavirin	%11 (7/61)

HIV-HCV Ko-enfeksiyonu

PEGASYS monoterapisi ve PEGASYS ve PEGASYS ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan beraberinde HIV-HCV enfeksiyonu olan hastalarda genotip ve tedavi öncesi viral yük ile ilişkili olarak virolojik yanıtlar Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21: Birlikte HIV-HCV enfeksiyonu olan hastalarda ribavirin ile PEGASYS kombine tedavisi sonrası genotipe ve tedavi öncesi viral yüke dayanan kalıcı virolojik yanıt

Araştırma NR15961			
	İnterferon alfa-2a 3 MIU ve Ribavirin 800 mg 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Plasebo 48 hafta	PEGASYS 180 mcg ve Ribavirin 800 mg 48 hafta
Tüm hastalar	%12 (33/285)*	%20 (58/286)*	%40 (116/289)*
Genotip 1	%7 (12/171)	% 14 (24/175)	%29 (51/176)
Düşük viral yük	%19 (8/42)	%38 (17/45)	%61 (28/46)
Yüksek viral yük	%3 (4/129)	%5 (7/130)	% 18 (23/130)
Genotip 2-3	%20 (18/89)	%36 (32/90)	%62 (59/95)
Düşük viral yük	%27 (8/30)	%38 (9/24)	%61 (17/28)
Yüksek viral yük	%17 (10/59)	%35 (23/66)	%63 (42/67)

Düşük viral yük= ≤ 800.000 IU/ml; Yüksek viral yük = > 800.000 IU/ml

*PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 800 mg ile. İnterferon alfa-2a 3 MIU ve ribavirin 800 mg karşılaştırması:

Olasılıklar Oranı (%95 GA) = 5,40 (3,42 ila 8,54), P-değeri (tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel testi) = $< 0,0001$

*PEGASYS 180 mcg ve ribavirin 800 mg ile PEGASYS 180 mcg karşılaştırması:

Olasılıklar Oranı (%95 GA) = 2,89 (1,93 ila 4,32), P-değeri (tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel testi) = $< 0,0001$

*İnterferon alfa-2a 3 MIU ve ribavirin 800 mg ile. PEGASYS 180 mcg karşılaştırması: Olasılıklar Oranı (%95 GA) = 0,53 (0,33 ila 0,85), P-değeri (tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel testi) = $< 0,0084$

HCV genotip 1 ve HIV ile enfekte olan hastalarda yapılan bir sonraki çalışma (NV18209) 48 hafta süreyle PEGASYS 180 mcg/hafta ve ribavirin günde 800 mg veya 1.000 mg (<75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) tedavilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışma etkililiği değerlendirmek üzere planlanmamıştır. İki ribavirin grubunda da güvenlik profilleri PEGASYS artı ribavirin kombinasyon tedavisinin bilinen güvenlik profili ile uyumludur ve yüksek doz ribavirin kolundaki anemi insidansındaki hafif artış dışında herhangi bir farklılığın göstergesi değildir.

ALT düzeyi normal olan HCV hastaları

NR16071 araştırmasında normal ALT değerleri olan HCV hastaları randomize edilerek 24 veya 48 hafta 180 mikrogram/hafta ve ribavirin 800 miligram/gün ardından 24 hafta tedavisiz izlem süresi veya 72 hafta tedavi almamak şeklinde gruplandırılmıştır. Bu araştırmanın tedavi kollarında bildirilen KKY'ler NV15942 araştırmasındaki eş tedavi kollarındaki yanıtlarla benzerdir.

Pediyatrik popölasyon

Kronik Hepatit B

YV25718 çalışması, daha önce tedavi edilmemiş HBeAg pozitif KHB'li ve çalışma ilacının birinci dozundan önceki 6 ay sırasında ≥ 14 gün arayla alınan iki kan örneğinde ALT $> NÜS$ fakat $< 10 \times NÜS$ olan 3 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda (%51'i <12 yaş) yürütölmüştür. Sirozlu hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. İleri evre fibrozisi olmayan toplam 151 hasta, sırasıyla PEGASYS (A grubu, n=101) veya tedavi görmemiş kontrol (B grubu, n=50) gruplarına 2:1 oranında randomize edilmiştir. İleri evre fibrozisi olan hastalar ise PEGASYS tedavisine atanmıştır (C grubu, n=10). A ve C gruplarındaki hastalar (n=111), VYA kategorilerine göre 48 hafta boyunca haftada bir kez PEGASYS ile tedavi edilirken, B grubundaki hastalar 48 haftalık süre (ana gözlem dönemi) boyunca gözlemlenmiştir. B grubundaki hastaların, ana gözlem döneminin 48. haftasından sonra PEGASYS tedavisine geçme şansı vardı. Tüm hastalar tedaviden sonraki 24 hafta boyunca (A ve C grubu) veya ana gözlem dönemi sonrasında (2B grubu) takip edilmiştir. A, B ve C grubundaki hastalar, 24. haftadaki takip ziyaretinden sonra (tedavinin bitiminden sonraki 5 yıl boyunca devam eden) uzun süreli bir takip dönemine girmiştir. A ve B gruplarının 24 haftalık takip sonundaki yanıt oranları Tablo 22'de verilmiştir. C grubundaki PEGASYS tedavisine verilen etkililik yanıtı, A

grubunda görülenle uyumlu olmuştur. Pediyatrik hastalarda, A-D genotipleri dışındaki HBV genotiplerinde etkililik saptanmamıştır.

Tablo 22: Kronik Hepatit B’li pediyatrik hastalardaki serolojik, virolojik ve biyokimyasal yanıtlar

	A Grubu (PEGASY S tedavisi) (N=101)	B** Grubu Tedavi görmemiş (N=50)	Olasılıklar Oranı (%95 GA)	p-değeri
HBeAg Serokonversiyonu	%25,7	%6	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA < 20.000 IU/mL*	%33,7	%4	12,2 (2,9–108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA < 2.000 IU/mL	%28,7	%2	19,7 (3–822,2)	<0,0001 ²
ALT Normalizasyonu	%51,5	%12	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg Serokonversiyonu	%7,9	%0	-	0,0528 ²
HBsAg kaybı	%8,9	%0	-	0,03 ²

* HBV DNA < 10⁵ kopya/mL’lik sonlanım noktasına benzer. COBAS AMPLICOR HBV MONİTÖRÜ: HBV-DNA (IU/mL) = HBV-DNA (kopya/mL)/5,26)

** Ana gözlem dönemi sonrasında ve 24. hafta takibinden önce PEGASYS tedavisine geçen hastalar, yanıt vermeyenler olarak sayılmıştır.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel testi, genotip (A’ya karşı A olmayan) ve başlangıç ALT (< 5 × NÜL ve ≥ 5 ×NÜL)’ye göre sınıflandırılmıştır

² Fisher Kesinlik Testi

HBeAg serokonversiyon yanıt oranı, HBV genotip D bulunan hastalarda ve aynı zamanda başlangıçta ALT düzeyinde artış görülmeyen ya da en az görülen hastalarda daha düşüktü (bkz. Tablo 23).

Tablo 23: HBV genotipi ve başlangıç ALT düzeylerine göre HBeAg serokonversiyon oranları (%)

	A Grubu (PEGASYS tedavisi) (N=101)	B** Grubu Tedavi görmemiş (N=50)	Olasılıklar Oranı (%95 GA)
HBV genotipi A	3/9 (%33,3)	1/3 (%33,3)	1 (0,04 – 78,4)
B	7/21 (%33,3)	0/6 (%0)	-
C	13/34 (%38,2)	1/23 (%4,3)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (%9,7)	1/18 (%5,6)	1,8 (0,1 – 101,2)
Diğer	0/6 (%0)	0/0	-
ALT < 1 x NÜS	0/7 (%0)	0/5 (%0)	-

$\geq 1 \times \text{NÜS} - < 1,5 \times \text{NÜS}$	2/22 (%9,1)	0/8 (%0)	-
$\geq 1,5 \times \text{NÜS} - < 2 \times \text{NÜS}$	7/19 (%36,8)	0/11 (%0)	-
$\geq 2 \times \text{NÜS} - < 5 \times \text{NÜS}$	15/43 (%34,9)	1/17 (%5,9)	8,6 (1,1 – 383)
$\geq 5 \times \text{NÜS} - < 10 \times \text{NÜS}$	2/8 (%25)	2/9 (%22,2)	1,2 (0,06 – 20,7)
$\geq 10 \times \text{NÜS}$	0/2 (%0)	0/0	-

* Genotip D bulunan hastaların oluşturduğu alt grup, diğer genotip gruplarına (16/70) kıyasla $1,5 \times \text{NÜS}$ 'ün altında başlangıç ALT düzeyi ile daha yüksek bir orana sahipti (13/31).

** Ana gözlem dönemi sonrasında ve 24. hafta takibinden önce PEGASYS tedavisine geçen hastalar, yanıt vermeyenler olarak sayıldı.

Sınırlı verilere dayalı keşifsel analizler, tedavinin 12. haftasında HBV-DNA'da daha büyük düşüş yaşayan pediatrik hastaların, 24 haftalık takipte HBeAg serokonversiyon gerçekleştirme olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 24).

Tablo 24: Pediatrik hastalarda başlangıçtan PEGASYS tedavisinin 12. haftasına kadar HBV-DNA'da meydana gelen düşüşe göre HBeAg serokonversiyon oranları (%)

	HBeAg serokonversiyon oranları	Başlangıçtan 12. haftaya kadar HBV-DNA'da (IU/mL) meydana gelen düşüşe göre		
		< 1 log ₁₀ düşüş	1 - < 2 log ₁₀ düşüş	≥2 log ₁₀ düşüş
Tüm genotipler (N = 101)				
Yanıt veren	26/101 (%25,7)	6/44 (%13,6)	5/24 (%20,8)	15/30 (%50)
Genotip-A (N=9)				
Yanıt veren	3/9 (%33,3)	0/6 (%0)	2/2 (%100)	1/1 (%100)
Genotip-B (N=21)				
Yanıt veren	7/21 (%33,3)	1/6 (%16,7)	1/5 (%20)	5/10 (%50)
Genotip-C (N=34)				
Yanıt veren	13/34 (%38,2)	3/10(%30)	2/12 (%16,7)	8/12 (%66,7)
Genotip-D (N=31)				
Yanıt veren	3/31 (%9,7)	2/20 (%10)	0/5 (%0)	1/5 (%20)

Kronik Hepatit C

Araştırmacı tarafından desteklenen CHIPS çalışmasında (Kronik Hepatit C Uluslararası Pediatrik Çalışma), kronik HCV enfeksiyonu olan 65 çocuk ve adolesan (6 ila 18 yaş), haftada bir kez deri altına uygulanan 100 mcg/m² PEGASYS ve 24 hafta (genotip 2 ve 3) veya 48 hafta süreyle (tüm diğer genotipler) 15 mg/kg/gün ribavirin ile tedavi edilmiştir. Başlangıç ve sınırlı olan güvenlik verileri, kronik HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerde kombinasyonun bilinen güvenlik profilinden belirgin bir sapma göstermemiş, ancak daha da önemlisi, büyüme üzerindeki potansiyel etki bildirilmemiştir. Etkililik sonuçları yetişkinlerde bildirilenlere benzerdir.

NV17424 (PEDS-C) çalışmasına daha önce tedavi görmemiş, kompanse KHC'li ve saptanabilir düzeyde HCV RNA'sı olan 5 ila 17 yaş arası (%55 < 12 yaş) pediatrik hastalar, 15 mg/kg/gün ribavirin ile birlikte veya olmadan, 48 hafta süreyle haftada bir kez 180 mcg x VYA/1,73 m² PEGASYS ile tedavi edilmiştir. Tüm hastalar tedaviden sonraki 24 hafta süreyle takip edilmiştir. %51'i kadın, %82'si Beyaz, %82'si HCV genotip 1 ile enfekte toplam 55 hasta başlangıç PEGASYS artı ribavirin kombinasyon tedavisi almıştır. Bu hastalar için çalışma etkililik sonuçları Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25: NV17424 çalışmasındaki sürdürülen virolojik yanıt

	PEGASYS 180 mcg x VYA/1,73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (N=55)*
Tüm HCV genotipleri**	29 (%53)
HCV genotipi 1	21/45 (%47)
HCV genotipi 2 ve 3	8/10 (%80)

* Sonuçlar, AMPLICOR HCV testi v2 kullanılarak HCV RNA'nın tedaviden sonraki 24. haftada 50 IU/mL'den az olarak tanımlandığı, saptanabilir düzeyde HCV-RNA göstermektedir.

** Planlanan tedavi süresi, genotipe bakılmaksızın 48 haftadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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, kütle dengesi, doku dağılımı ve tüm vücut

otoradyolüminografi çalışmalarına göre, ilacın kanda yüksek oranda bulunmasına ek olarak karaciğer, böbrekler ve kemik iliğine de dağılmaktadır.

Biyotransformasyon

PEGASYS'in metabolik karakteri tamamen anlaşılmamıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, radyoaktif işaretli maddenin temel olarak böbrekten atıldığını göstermektedir..

Eliminasyon

İnsanlarda peginterferon alfa-2a'nın sistemik klerensi basit interferon alfa-2a'dan yaklaşık 100 kat düşüktür. 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

Haftada bir doz uygulaması sonrasında, sağlıklı kişiler ve Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C'li hastalarda PEGASYS doz uygulanmasının ardından dozla orantılı artışlar gözlenmiştir.

Kronik Hepatit C veya Kronik Hepatit B'li hastalarda, peginterferon alfa-2a serum konsantrasyonları tek doz değerleriyle karşılaştırıldığında 6-8 haftalık haftada bir doz uygulama sonrasında serum konsantrasyonunun 2-3 kat arttığı görülmüştür. 8 haftalık haftada bir doz uygulamasından sonra daha fazla artış 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).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddetli (kreatinin klerensi 30 ile 50 ml/dak), şiddetli (kreatinin klerensi 30 mg/dakikadan az) veya kronik hemodiyaliz gerektiren son basamak böbrek hastalığı olan hastaları içeren 50 Kronik Hepatit C hastasının dahil olduğu bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Haftada 1 kez 180 mcg PEGASYS alan orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara benzer peginterferon alfa-2a plazma maruziyeti görülmüştür. Haftada 1 kez 180 mcg PEGASYS alan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre %60 daha yüksek peginterferon alfa-2a plazma maruziyeti görülmüştür, bu nedenle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun haftada 1 kez 135 mcg'a düşürülmesi tavsiye edilir. Kronik hemodiyaliz gerektiren son basamak böbrek hastalığı olan 13 hastada PEGASYS'in haftada 1 kez 135 mcg dozda kullanılması sonucunda normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre %34

daha düşük peginterferon alfa-2a plazma maruziyeti görülmüştür. Bununla birlikte, bağımsız birkaç çalışmada 135 mcg dozunun son basamak böbrek hastalığı olan hastalarda güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu kanıtlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Tek subkütan enjeksiyon sonrası PEGASYS farmakokinetiği sağlıklı kadın ve erkek bireylerde karşılaştırılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

PEGASYS'in farmakokinetiği, popülasyon farmakokinetiği (PF) kullanılarak KHB'li pediyatrik hastalarda (YV25718) ve KHC'li pediyatrik hastalarda (NR16141) karakterize edilmiştir. Her iki çalışmada da, PEGASYS'in görünen klerensi ve görünen dağılım hacmi, vücut büyüklüğü yani ya vücut yüzey alanı (VYA) (NR16141) ya da vücut ağırlığı (YV25718) ile doğrusal olarak ilişkilidir.

YV25718 çalışmasında, KHB'li 3 ila 17 yaş arası 31 pediyatrik hasta PK alt çalışmasına katılmıştır ve VYA kategori dozaj rejimine göre PEGASYS almıştır. Popülasyon farmakokinetik modeli esas alındığında, her bir VYA kategorisi için dozlama aralığındaki ortalama maruziyet (EAA), 180 mcg sabit doz alan yetişkinlerde gözlemlenen ile benzerdir.

NR16141 çalışmasında, KHC'li 2 ila 8 yaş arası 14 çocuk 180 mcg x VYA/1,73 m² dozunda PEGASYS monoterapisi almıştır. Bu çalışmadan geliştirilen PK modeli, VYA'nın, incelenen yaş aralığı boyunca ilacın belirgin klerensi üzerindeki doğrusal bir etkisini göstermektedir. Dolayısıyla, çocuğun VYA'sı ne kadar düşüğe, ilacın klerensi de o oranda düşüktür ve sonuçta oluşan maruziyet de o oranda yüksektir. Dozlama aralığındaki ortalama maruziyetin (EAA), 180 mcg sabit doz alan yetişkinlerde gözlemlenenenden %25 ila %70 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

62 yaşından daha yaşlı kişilerde tek doz 180 mcg subkütan enjeksiyon sonrasında PEGASYS emilimi genç sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında gecikmiştir fakata hala devam etmektedir (t_{maks} 115 saate karşı 82 saat, sırasıyla 62 yaş üstüne karşı daha genç hasta). 62 yaş üzerindeki kişilerde EAA hafif düzeyde artar (1296 ng/saat/ml'ye karşılık 1663 ng/saat/ml), ancak pik konsantrasyonları 62 yaşından yaşlı ve genç olanlarda benzerdir (9,1 ng/saat/ml'ye karşılık 10,3 ng/saat/ml). İlaç maruziyeti, farmakodinamik yanıt ve tolerabiliteye dayanarak, yaşlı hastalarda daha düşük bir PEGASYS başlangıç dozuna gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

PEGASYS'in farmakokinetikleri sağlıklı kişilerde ve Kronik Hepatit B veya Kronik Hepatit C'li hastalar arasında benzerdir. Sirozlu olan (Child-Pugh Evre A) ve olmayan hastaların maruz kalma ve farmakokinetik profilleri karşılaştırılabilir düzeydedir.

Uygulama bölgesi:

Subkütan PEGASYS uygulaması abdomen ve uyluk sınırları içine yapılmalıdır. Çünkü EAA'ya dayandırılan emilim miktarı abdomen ve uyluktan enjeksiyon yapıldığında %20 ile %30 daha yüksektir. Yapılan çalışmalar, kola yapılan uygulamalarda PEGASYS'in vücutta kalım süresinin abdomen ve uyluk uygulamalarına göre azaldığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

PEGASYS ile yapılan prelinik toksisite çalışmaları, interferon türlerinin özelliklerinden dolayı sınırlıdır. Akut ve kronik toksisite çalışmaları sinomolgus 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 Hint 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 iki etken madde ile de ayrı ayrı görülmeyen 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Polisorbat 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

48 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 180 mikrogram/0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga; solüsyonu silikonize Tip I camdan yapılmış kullanıma hazır şırıngadadır. Cam Ph. Eur. gereklerine uygundur ve dimetikon emülsiyonu ile muamele edilmiştir. Uç kapağı ve piston tutucu bütül lastikten yapılmış ve kimyasal olarak inert flüoresin film ile ürünün ön yüzüne lamine edilmiştir.

Şırınga 180 mcg, 135 mcg ve 90 mcg dozlara karşılık gelecek şekilde işaretlenmiştir.

- 1 adet kullanıma hazır şırınga ve 1 enjeksiyon iğnesi

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

Enjeksiyonluk çözelti tek kullanımlıktır. Uygulamadan önce partiküllü materyal ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir.

Şırıngaların ve iğnelerin imhası

İğnelerin imhası ile ilgili aşağıdaki maddelere dikkatle uyulmalıdır;

- Şırınga ve iğneler hiçbir 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 geçmiş 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
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul
Tel: 0212 366 90 00
Faks: 0212 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.07.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 21.12.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ