

PEGASYS® 135 µg/0,5 ml injekcije

PEGASYS® 180 µg/0,5 ml injekcije

Peginterferonum alfa-2a

SASTAV

1 štrcaljka sadrži 135 µg odnosno 180 µg peginterferona alfa-2a u 0,5 ml

Pomoćne tvari: natrijev klorid, polisorbitat 80, benzil alkohol, natrijev acetat, octena kiselina, voda za injekcije

OPREMA

1 štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju i igla

Imunostimulator

Posjednik odobrenja: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Predstavništvo Zagreb, Petrova 21

Proizvođač: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Švicarska

NAČIN I MJESTO IZDAVANJA

- na recept - u ljekarnama i zdravstvenim ustanovama

INDIKACIJE

PegasyS je indiciran za liječenje histološki dokazanoga kroničnog hepatitisa C u odraslih osoba s povišenim razinama transaminaza i pozitivnim nalazima HCV RNK u serumu, uključujući bolesnike s kompenziranim cirozom.

PegasyS je u bolesnika s kroničnim hepatitisom C najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom. Primjena ove kombinacije indicirana je u bolesnika koji ranije nisu liječeni, kao i u bolesnika koji nisu odgovorili na ranije liječenje alfa interferonom te su nakon njegova prestanka imali recidiv.

Samostalno liječenje PegasySom indicirano je uglavnom u slučaju slabe podnošljivosti ribavirina odnosno njegovih kontraindikacija.

KONTRAINDIKACIJE

- preosjetljivost na aktivnu tvar, alfa interferone ili bilo koju pomoćnu tvar
- autoimuni hepatitis
- teško zatajenje jetre ili dekompenzirana ciroza jetre
- novorođenčad i djeca do 3 godine starosti zbog pomoćne tvari benzilnog alkohola
- prethodno teško srčano oboljenje uključujući nestabilnu ili nekontroliranu bolest srca šest mjeseci prije primjene (vidi Mjere opreza pri uporabi)
- prethodno teško psihijatrijsko stanje ili težak psihijatrijski poremećaj, uglavnom depresija
- trudnoća i dojenje

Za kombiniranu primjenu PegasySa s ribavirinom svakako pogledati i kontraindikacije u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin.

MJERE OPREZA PRI UPORABI

Za kombiniranu primjenu s ribavirinom svakako pogledati i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Laboratorijske pretrage prije liječenja i za vrijeme liječenja

Prije započinjanja liječenja PegasySom, za sve se bolesnike preporučuju standardne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage.

Niže su navedene preporučene početne vrijednosti za uvođenje liječenja:

- trombociti $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- apsolutni broj neutrofila $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- kontrolirana funkcija štitnjače (TSH i T4)

Hematološke pretrage valja ponoviti dva odnosno četiri tjedna nakon početka liječenja, a biokemijske pretrage nakon četiri tjedna liječenja. Povremeno valja raditi i dodatne pretrage za trajanja liječenja.

U kliničkim ispitivanjima liječenje PegasySom povezano je s padom ukupnoga broja leukocita i apsolutnoga broja neutrofila, obično unutar prva 2 tjedna liječenja (vidi Nuspojave). Nastavak pada nakon osam tjedana liječenja bio je rjedak. Nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pad apsolutnog broja neutrofila pokazao se reverzibilnim (vidi Doziranje).

Liječenje PegasySom povezano je s padom trombocita koji bi se u razdoblju praćenja nakon prestanka primjene lijeka vratili na razine prije liječenja (vidi Nuspojave). U nekim je slučajevima potrebno prilagoditi dozu (vidi Doziranje).

U kliničkim je ispitivanjima anemija (hemoglobin < 10 g/dl) zamijećena u 10,9% bolesnika liječenih kombinacijom PegasySa i ribavirina (vidi Nuspojave). Općenito uzevši, do najvećega pada hemoglobina dolazilo bi unutar 4 tjedna nakon početka primjene ribavirina.

Kao i kod drugih interferona, potreban je oprez ukoliko se PegasyS kombinira s drugim potencijalno mijelosupresivnim agensima.

Prilikom primjene alfa interferona, uključujući i PegasyS zabilježene su abnormalnosti u funkciji štitnjače odnosno pogoršanja već postojećega poremećaja štitnjače. Prije započinjanja liječenja PegasySom, potrebno je izmjeriti razine TSH i T4. Ako se razine TSH lijekovima održavaju u granicama normale, moguće je započeti/nastaviti liječenje PegasySom. Razinu TSH valja ustanoviti i za trajanja liječenja, ako bolesnik razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitnjače (vidi Nuspojave).

Psijhiatrijske tegobe i središnji živčani sustav (SZS)

U bolesnika koji primaju interferon, uključujući i PegasyS, mogu se javiti teške psihijatrijske nuspojave. Depresije i suicidalne sklonosti i pokušaji mogući su u bolesnika sa i bez prethodne psihijatrijske bolesti. Oprez je potreban u liječenju PegasySom bolesnika koji su imali depresije, a liječnici bi trebali nadzirati sve bolesnike ne bi li uočili znakove depresije. Liječnik bolesnika treba obavijestiti o mogućnosti razvoja depresije prije početka liječenja PegasySom, a bolesnik treba odmah prijaviti bilo kakav znak ili simptom depresije. U teškim slučajevima depresije valja razmotriti prekid liječenja i potražiti psihijatrijsku pomoć (vidi Nuspojave).

Kardiovaskularni sustav

S liječenjem alfa interferonom, uključujući tu i PegasyS, povezane su pojave povišenog krvnog tlaka i supraventrikularne aritmije, kongestivnog zatajenja srca, boli u prsima i infarkta srčanog mišića. Preporučuje se da bolesnici s prethodnim srčanim tegobama prije započinjanja liječenja PegasySom naprave elektrokardiogram. Dode li do bilo kakvog kardiovaskularnog poremećaja, liječenje valja obustaviti ili prekinuti. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, pojava anemije može zahtijevati smanjenje doze odnosno prekid primjene ribavirina (vidi Doziranje).

Funkcija jetre

Liječenje PegasySom valja prekinuti u bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju znakove dekompenzacije jetre. Kao i u liječenju drugim alfa interferonima, i u bolesnika liječenih PegasySom uključujući i bolesnike s virološkim odgovorom, zamijećen je rast razina alanin aminotransferaza (ALT) iznad početnih vrijednosti. Nastavi li ALT rasti i dalje do klinički značajnih razina usprkos smanjenju doze odnosno ako se k tome ustanove i povišene razine direktnog bilirubina, liječenje valja prekinuti (vidi Doziranje i Nuspojave).

Preosjetljivost

Za liječenja alfa interferonima rijetko su zamjećivane snažne akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Dode li do takvih reakcija, liječenje valja prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju. Zbog prolaznih osipa nije potrebno prekidati liječenje.

Autoimuna bolest

U bolesnika koji su liječeni alfa interferonom zabilježena su pogoršanja autoimune bolesti. Stoga u bolesnika s autoimunim poremećajima valja biti oprezan u primjeni PegasySa.

Groznica

Premda groznica može biti povezana sa sindromom prehlade koji je čest pri upotrebi interferona, u slučaju tvrdokorne groznice valja isključiti druge uzroke, posebno u bolesnika s neutropenijom.

Promjene na očima

Kao i u liječenju drugim interferonima krvarenje u mrežnici, makularne degeneracije (engl. cotton wool spots), zastoja papila i opstrukcija arterija ili vena mrežnice rijetke su pojave zabilježene u liječenju Pegasydom. Bolesnici koji se požale na smanjenje ili gubitak vida moraju ići na očni pregled. U bolesnika s dijabetesom melitusom i povišenim krvnim tlakom preporučuje se očni pregled prije početka liječenja Pegasydom. Liječenje Pegasydom valja prekinuti kod bolesnika koji za vrijeme liječenja razviju nove poremećaje ili iskažu pogoršanje postojećih oftalmoloških poremećaja.

Plućne promjene

Kao i u liječenju drugim alfa interferonima, za vrijeme liječenja Pegasydom zamijećeni su plućni simptomi koji su uključivali dispneju, plućne infiltrate, upalu pluća i pneumonitis. Bude li znakova stalnih ili neobjašnjivih infiltrata odnosno oštećenja funkcije pluća, liječenje valja prekinuti.

Ostalo

Primjena alfa interferona rijetko je povezana s pojavom ili pogoršanjem psorijaze i sarkoidoze. Valja biti oprezan pri uporabi Pegasydom u bolesnika sa psorijazom, a dođe li do pogoršanja lezija, liječenje valja prekinuti. Kao i u liječenju drugim interferonima, i u bolesnika liječenih Pegasydom zamijećene su pojave hipoglikemije, hiperglikemije i dijabetesa melitusa (vidi Nuspojave).

Presadna jetra

Nije ustanovljena sigurnost i učinkovitost Pegasydom u bolesnika s presadenom jetrom.

Istodobna zaraza HCV-om i HIV-om

Bolesnici koji su uz HCV istodobno zaraženi i HIV-om te primaju intenzivnu antiretrovirusnu terapiju, tzv. HAART (od engl. highly active antiretroviral therapy) izloženi su povećanom riziku razvoja laktacidoze.

Bolesnici istodobno zaraženi HCV-om i HIV-om s uznapredovalom cirozom koji primaju HAART izloženi su povišenom riziku od zatajanja jetre i mogućeg fatalnog ishoda, ako se liječe ribavirinom u kombinaciji s interferonima, uključujući i Pegasydom.

Bolesnike istodobno zaražene HCV-om i HIV-om treba strogo nadzirati te provjeravati njihov Child-Pugh indeks za vrijeme liječenja. Ako se ovaj poveća na 7 ili više, liječenje valja odmah prekinuti. Terapiju ne treba započinjati u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HIV-om s indeksom Child-Pugh 6 i više.

Nisu dostupni podaci o sigurnosti vezani uz samostalnu primjenu interferona u ovoj skupini bolesnika.

INTERAKCIJE

Primjena Pegasydom u dozi od 180 µg jednom na tjedan u trajanju od četiri tjedna nije u zdravih muških ispitanika dovela ni do kakvih učinaka na farmakokinetiku mefenitoina, dapsona, debrisoquina i tobutamida, što ukazuje na to da Pegasydom nema nikakva učinka na metaboličku aktivnost izoenzima citokroma P450 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 *in vivo*.

U istome je ispitivanju zamijećeno 25%-tno povišenje PIK-a teofilina (pokazatelj aktivnosti citokroma P450 1A2), čime se Pegasydom pokazao kao inhibitor aktivnosti citokroma P450 1A2. U bolesnika koji istodobno uzimaju teofilin i Pegasydom valja nadzirati koncentracije teofilina u serumu i prema potrebi prilagoditi dozu teofilina. Najjača interakcija između teofilina i Pegasydom očekuje se nakon 4. tjedna liječenja Pegasydom.

Farmakokinetička ispitivanja nisu ukazala na interakcije Pegasydom i ribavirina.

POSEBNA UPOZORENJA

Trudnoća i dojenje

Nema dovoljno podataka o primjeni pegiliranoga interferona alfa-2a u trudnica. Istraživanja interferona alfa-2a u životinja pokazala su njihovu reprodukciju toksičnost, a mogući rizik za ljude nije poznat. U trudnoći se Pegasydom ne smije uzimati.

Bolesnici koji primaju Pegasydom trebaju poduzeti učinkovite mjere kontracepcije.

Nije poznato izlučuju li se peginterferon alfa-2a ili bilo koja pomoćna tvar Pegasydom u humano mlijeko. Da se izbjegniju moguće nepovoljne reakcije dojenčadi na Pegasydom, odluku o tome je li bolje nastaviti dojiti ili započeti liječenje Pegasydom valja zasnovati na tome koliko je liječenje Pegasydom važno za majku.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Bolesnike sa simptomima vrtoglavice, smušenosti, pospanosti ili zamora valja upozoriti da ne voze odnosno da ne upravljaju strojevima.

DOZIRANJE

Liječenje smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hepatitisom C.

Za kombiniranu primjenu s ribavirinom svakako pogledati i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Doze koje valja primjenjivati

Preporučena doza za Pegasydom je 180 µg supkutano u abdomen ili bedro jednom na tjedan u samostalnoj primjeni odnosno s ribavirinom per os u kombiniranoj primjeni.

Doza ribavirina koju valja primjenjivati u kombinaciji s Pegasydom zasniva se na sljedećim rezultatima kliničkih ispitivanja:

Tablica 1 Doziranje ribavirina		
Tjelesna težina bolesnika (kg)	Dnevna doza ribavirina	BROJ KAPSULA/TABLETA OD 200 MG
<75	1.000 mg	5 (2 ujutro, 3 uvečer)
≥75	1.200 mg	6 (3 ujutro, 3 uvečer)

Navedene doze ribavirina valja uzimati s hranom.

Trajanje liječenja

Trajanje kombiniranoga liječenja kroničnoga hepatitisa C Pegasydom i ribavirinom ovisi o genotipu virusa. Bolesnici s genotipom 1 trebaju se liječiti 48 tjedana. Bolesnici s ostalim genotipovima virusa mogu se liječiti 24 tjedna.

Preporučeno trajanje samostalnoga liječenja Pegasydom je 48 tjedana.

Predvidljivost odgovora

U bolesnika s cirozom ili bez nje na izostanak trajnog odgovora ukazuje izostanak ranoga virološkoga odgovora bilo na samostalno liječenje Pegasydom ili na kombinirano liječenje.

Za vrijeme kliničkih ispitivanja rani je virološki odgovor definiran kao nemjerljiva razina HCV RNK odnosno 99%-tno smanjenje virusnoga titra do 12. tjedna liječenja u odnosu na početne vrijednosti. Vjerojatnost da će bolesnici liječeni Pegasydom koji nisu iskazali rani virološki odgovor postići trajan virološki odgovor s nastavkom liječenja bila je vrlo mala (<3%). U tih bolesnika valja razmotriti prekid antivirusnoga liječenja, posebno ako bolest još nije ušla u fazu ciroze.

Prilagodba doze u slučaju nuspojava

Općenito

Kada je zbog umjerenih do jakih nuspojava (kliničkih i/ili laboratorijskih) potrebno prilagoditi početnu dozu, njezino smanjenje na 135 µg uglavnom je dovoljno. U nekim je slučajevima, međutim, potrebno smanjenje doze na 90 µg odnosno 45 µg. Ponovno povećanje doze prema ili na početnu treba razmotriti kada nuspojave oslabe (vidi Mjere opreza pri uporabi i Nuspojave).

Hematološke nuspojave (također vidi tablicu 2)

Preporučuje se smanjenje doze tamo gdje je broj neutrofila $\leq 750/\text{mm}^3$. U bolesnika u kojih je apsolutni broj neutrofila (engl. Absolute Neutrophil Count, ANC) $\leq 500/\text{mm}^3$ liječenje valja obustaviti dok ta vrijednost ne bude $\geq 1.000/\text{mm}^3$. Ponovno uvođenje Pegasydom valja započeti s dozom od 90 µg te valja nadzirati broj neutrofila.

Smanjenje doze na 90 µg preporučuje se ako je razina trombocita $\leq 50.000/\text{mm}^3$. Terapiju valja prekinuti kada ta razina padne na $\leq 25.000/\text{mm}^3$.

Posebne preporuke za hitnu obradu anemije: Dozu ribavirina valja smanjiti na 600 mg/dan (200 mg ujutro i 400 mg uvečer) u bilo kojem od dva sljedeća slučaja: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne na $<10 \text{ g/dl}$ odnosno $\geq 8.5 \text{ g/dl}$, odnosno (2) ako u bolesnika sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobina padne za $\geq 2 \text{ g/dl}$ u bilo koja 4 tjedna liječenja. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina.

U bilo kojem od dva sljedeća slučaja primjenu ribavirina valja prekinuti: (1) ako u bolesnika bez izražene bolesti kardiovaskularnog sustava hemoglobin padne ispod 8.5 g/dl , odnosno (2) ako bolesnik sa stabilnom bolesti kardiovaskularnog sustava i dalje ima razinu hemoglobina ispod 12 g/dl usprkos četverotjednom liječenju smanjenom dozom ribavirina. Dođe li do popravljivanja abnormalnih nalaza, ribavirin se može ponovno uvesti u dozi od 600 mg/dan te naknadno povećati na 800 mg/dan, procijeni li tako liječnik. Ne preporučuje se povratak na početnu dozu ribavirina.

	smanjiti ribavirin na 600 mg	obustaviti ribavirin	smanjiti Pegasys na 135/90/45 µg	obustaviti Pegasys	Prekinuti kombinirano liječenje
apsolutni broj neutrofila			<750/mm ³	<500/mm ³	
Trombociti			<50.000/mm ³ >25.000/mm ³		<25.000/mm ³
Hemoglobin - bolesnik bez bolesti srca	<10 g/dl i ≥8,5 g/dl	<8,5 g/dl			
Hemoglobin - stabilna bolest srca	smanjenje ≥2 g/dl u bilo koja 4 tjedna liječenja	<12 g/dl usprkos 4 tjedna liječenja smanjenom dozom			

U bolesnika koji ne podnose ribavirin, liječenje valja nastaviti samostalnom primjenom Pegasyisa.

Funkcija jetre

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C uobičajene su oscilacije u abnormalnim nalazima funkcije jetre. Kao i u liječenju drugim alfa interferonima, i u bolesnika liječenih Pegasysom zamijećen je rast razina ALT iznad početnih vrijednosti, uključujući i bolesnike s virološkim odgovorom. U kliničkim je ispitivanjima, povećanje razina ALT (≥10x od gornje granice normale, odnosno ≥2x od početne vrijednosti u bolesnika čija je početna vrijednosti ALT bila ≥10x od gornje granice normale) koje je riješeno bez promjene doze, zamijećeno u 8 od 451 bolesnika koji su primali kombinaciju lijekova. Kod stalnoga rasta razina ALT, dozu valja u početku smanjiti na 135 µg. Nastavi li ALT rasti i dalje usprkos smanjenju doze odnosno ukoliko je praćen i povišenim bilirubinom odnosno znakovima dekompenzacije jetre, liječenje valja prekinuti (vidi Mjere opreza pri uporabi).

Posebne populacijske skupine

Starije osobe

Pri uvodenju liječenja starijih bolesnika Pegasysom nije potrebno prilagođavati preporučenu dozu od 180 µg na tjedan.

Bolesnici mlađi od 18 godina

Za ovu populaciju nije ustanovljena sigurnost i učinkovitost Pegasyisa.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s bolesti bubrega u završnoj fazi, liječenje Pegasysom valja početi s dozom od 135 µg. Bez obzira na početnu dozu odnosno stupanj oštećenja bubrega, ove bolesnike valja nadzirati te u slučaju nuspojava prikladno smanjivati dozu Pegasyisa.

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s kompenziranom cirozom (Child-Pugh kategorija A), Pegasys se pokazao učinkovitim i sigurnim. Pegasys nije ispitan u bolesnika s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh kategorija B ili C, odnosno krvarenje varikoziteta jednjaka) (vidi Kontraindikacije).

Prema Child-Pughovoj klasifikaciji, bolesnici se dijele u skupine A, B i C, odnosno bolesnike s "blagim oštećenjem", "umjerenim oštećenjem" odnosno "teškim oštećenjem" jetre, što odgovara indeksima 5-6, 7-9, odnosno 10-15.

Preinačena procjena

Procjena	Stupanj poremećaja	Indeks
Encefalopatija	nema	1
	stupanj 1-2	2
	stupanj 3-4*	3
Ascites	nema	1
	blagi	2
	umjereni	3
S-bilirubin (ng/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
međunarodni sustav jedinica SI=µmol/l	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-albumin (g/dl)	≥3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* stupnjevanje prema Treyu, Burnsu i Saundersu (1996)

Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja Pegasysom u kojima su bolesnici primili od dvije injekcije tijekom dva uzastopna dana (umjesto jednom tjedno) pa sve do jedne injekcije dnevno tijekom cijelog tjedna (tj. 1260 µg na tjedan). Nijedan od tih bolesnika nije imao niti neočekivane niti ozbiljne tegobe, niti tegobe koje bi ograničavala daljnje liječenje. U kliničkim ispitivanjima tumora bubrežnih stanica odnosno kronične mijeloidne leukemije bolesnici su primali tjeđne doze od 540 odnosno 630 µg Pegasyisa. Kao i kod uobičajene interferonske terapije, simptomi toksičnosti kod kojih se prilagođavala doza bili su zamor, povišeni jetreni enzimi, neutropenija i trombocitopenija.

NUSPOJAVE

Ispitivanja iz kliničkih ispitivanja

U kliničkim ispitivanjima, učestalost odustanka od liječenja zbog nuspojava i abnormalnih laboratorijskih nalaza bila je 7% u bolesnika koji su primali samo Pegasys odnosno 10% bolesnika koji su primali kombinirano liječenje Pegasysom i ribavirinom. Zbog abnormalnih laboratorijskih nalaza kombinirano liječenje Pegasysom i ribavirinom moralo je prekinuti 3% bolesnika.

Učestalost i intenzitet najčešćih nuspojava sličan je u bolesnika liječenih Pegasysom i onih liječenih interferonom alfa-2a. Najčešće zabilježene nuspojave pri liječenju Pegasysom u dozi od 180 µg bile su uglavnom blagoga do umjerenog intenziteta te ih se moglo tretirati bez potrebe za promjenom doze odnosno prekidom liječenja.

Tablica 3 prikazuje najčešće zabilježene nuspojave (≥10% bolesnika u bilo kojoj lijeđenoj skupini)

Tablica 3 Nuspojave (≥10% bolesnika u bilo kojoj liječenoj skupini)				
Organski sustav	PEG-IFN alfa-2a 180 µg ribavirin 1.000-1.200 mg	PEG-IFN alfa-2a 135 µg	PEG-IFN alfa-2a 180 µg	IFN alfa-2b 3 milijuna i.j. ribavirin 1.000-1.200 mg
	N=451	N=215	N=827	N=443
	%	%	%	%
Općenito				
zamor	51	48	49	53
povišena tjelesna temperatura	40	26	35	54
ukočenost	23	33	30	34
reakcija na mjestu injekcije	23	25	22	15
astenija	15	12	7	16
bol	10	16	11	9
Poremećaji probavnog sustava				
mučnina	24	24	24	28
proljevi	11	17	16	10
bol u trbuhu	8	8	15	9
Metabolizam i prehrana				
anoreksija	24	8	16	26
smanjenje tjelesne težine	10	3	5	10
Lokomotorni sustav				
mialgija	40	32	37	49
artralgija	22	26	26	23
Neuropsihijatrijski poremećaji				
glavobolja	43	53	52	49
nesanica	33	19	20	37
razdražljivost	23	21	17	27
depresija	20	18	18	28
ošamućenost	14	10	14	14
smanjena koncentracija	10	7	9	13
tjeskoba	9	6	6	12
Poremećaji disanja				
dispneja	13	1	5	14
kašalj	10	2	4	7
Koža				
alopecija	27	18	22	33
svrbež	19	9	12	18
dermatitis	16	11	9	13
suha koža	10	6	5	13

Nuspojave zamijećene u ≥2% i <10% bolesnika koji su primali kombiniranu Pegasis/ribavirin ili samostalnu terapiju Pegasisom obuhvaćaju:

Opće: sindrom prehlade, zamor, letargija, drhtavica, navale vrućine, slabost, herpes simpleks

Neuropsihijatrijske: otežano pamćenje, poremećeni osjet okusa, parestezija, hipestezija, tremor, emocionalni poremećaji, promjene raspoloženja, nervoza, agresivnost, pad libida, impotencija

Mišićno-koštane: bol u kostima, bol u leđima, bol u vratu, grčevi u mišićima, slabost u mišićima

Kožne: kožni poremećaji, osip, ekcem, psorijaza, urtikarija, fotosenzitivna reakcija, povećano znojenje, noćno znojenje

Kardiovaskularne: palpitacije

Dišni sustav: infekcija gornjih dišnih putova, grlobolja, rinitis, nazofaringitis, kongestija sinusa, kongestija pluća, stezanje u prsima, dispneja u naporu

Probavne: povraćanje, dispepsija, gastritis, nadutost, suha usta, ulceracije u ustima, krvarenje desni

Očne: zamučeni vid, kserofalmitis, upala oka, bol u očima

Endokrinološke: hipotiroidizam, hipertiroidizam

Hematološke: limfadenopatija, anemija

Kao i kod drugih alfa interferona, i u bolesnika koji su primali Pegasis u kombinaciji s ribavirinom odnosno samo Pegasis zabilježeni su, za trajanja kliničkoga ispitivanja, pojedinačni slučajevi sljedećih ozbiljnih nuspojava: infekcija donjih dišnih putova, kožne infekcije, upala vanjskog uha, endokarditis, depresija, pokušaj samoubojstva, predoziranje, zatajenje jetre, steatoza (masna jetra), kolangitis, maligne neoplazme jetre, čir na želucu, krvarenje u probavnom traktu, reverzibilna reakcija gušterače (npr. povišene razine amilaza/lipaza s bolom u trbuhu ili bez njega), aritmija, fibrilacija atrija, perikarditis, vrtoglavica, autoimune pojave, miozitis, periferalna neuropatija, intersticijski pneumonitis s fatalnim ishodom, plućna embolija, čir na rožnici, koma i krvarenje u mozgu.

Laboratorijski nalazi

Liječenje Pegasisom povezano je sa sljedećim abnormalnim laboratorijskim nalazima: povišene vrijednosti ALT, poremećeni elektroliti (hipokalijemija, hipokalcijemija, hipofosfatemija), hiperglikemija, hipoglikemija i povišeni trigliceridi (vidi Mjere opreza pri uporabi). Manje od 1% bolesnika (3/451) liječenih kombinacijom Pegasisa i ribavirina te 1,7% bolesnika (14/827) liječenih samo Pegasisom imalo je povišene vrijednosti ALT zbog kojih se moralo mijenjati doziranje odnosno prekinuti liječenje.

Liječenje Pegasisom povezano je sa smanjenjem hematoloških vrijednosti koje su se uglavnom popravljale nakon prilagodbe doze i vraćale na prvobitne razine unutar 4-8 tjedana po prestanku liječenja (vidi Doziranje i Mjere opreza pri uporabi).

Umjerena neutropenija (apsolutni broj neutrofila: $0,749-0,5 \times 10^9/l$) zamijećena je u 22% (99/451), a izražena neutropenija (apsolutni broj neutrofila: $<0,5 \times 10^9/l$) u 4,7% (21/451) bolesnika koji su primali Pegasis u kombinaciji s ribavirinom.

Neutralizirajuća antitijela

1-5% bolesnika liječenih Pegasisom razvilo je neutralizirajuća antitijela bez posljedičnog izostanka odgovora na liječenje.

Funkcija štitnjače

Liječenje Pegasisom povezano je s klinički značajnim promjenama laboratorijskih nalaza štitnjače koji su zahtijevali kliničku intervenciju (vidi Mjere opreza pri uporabi). Učestalost ovih nalaza (4,9%) u liječenju bolesnika koji su primali Pegasis i ribavirin bila je slična onoj u liječenju drugim interferonima.

U slučaju pojave bilo kakvih smetnji potrebno je obratiti se liječniku ili ljekarniku.

ROK VALJANOSTI

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji.

ČUVANJE

Čuvati na temperaturi 2-8 °C, zaštićeno od svjetla.

Ne smrzavati.

• Lijek čuvati izvan dohvata djece!

Datum revizije upute: Rajan 2002.

Broj i datum rješenja: UP/I-530-10/02-01/353, 28. studenog 2002.

UP/I-530-10/02-01/354, 28. studenog 2002.