

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pegasys 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 90 microgram peginterferon-alfa-2a*.

Pegasys 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 135 microgram peginterferon-alfa-2a*.

Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml oplossing bevat 180 microgram peginterferon-alfa-2a*.

De sterkte geeft de hoeveelheid van het interferon-alfa-2a-deel van het peginterferon-alfa-2a weer, zonder rekening te houden met de pegylering.

*Het actieve bestanddeel, peginterferon-alfa-2a, is een covalent conjugaat van het eiwit interferon-alfa-2a dat geproduceerd is door recombinant DNA-technologie in *Escherichia coli* met bis-[monomethoxypolyethyleenglycol].

De sterkte van dit geneesmiddel mag niet vergeleken worden met een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Hulpstof met bekend effect:
Benzylalcohol (10 mg/1 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische hepatitis B

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van hepatitis B-envelop-antigeen (HBeAg)-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B (CHB) bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder

Pegasys is geïndiceerd voor de behandeling van HBeAg-positieve CHB bij non-cirrotische kinderen en adolescenten van 3 jaar en ouder met bewijs van virale replicatie en persistent verhoogd ALAT in serum. Zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1 betreffende het besluit om een behandeling bij pediatriese patiënten te initiëren.

Chronische hepatitis C

Volwassen patiënten

Pegasys is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij patiënten met gecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor activiteit per specifiek genotype van het hepatitis-C-virus (HCV) zie rubriek 4.2 en 5.1.

Pediatriese patiënten van 5 jaar en ouder

Pegasys in combinatie met ribavirine is geïndiceerd voor de behandeling van CHC bij kinderen en adolescenten van 5 jaar en ouder, die niet eerder behandeld zijn en die positief zijn voor serum HCV-RNA.

Wanneer besloten wordt de behandeling te starten tijdens de kindertijd, dan is het van belang er rekening mee te houden dat groeiremning geïnduceerd wordt door de combinatietherapie. Het is onduidelijk of deze groeiremning reversibel is. De beslissing om te behandelen moet op individuele basis genomen worden (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag uitsluitend worden geïnitieerd door een arts met ervaring bij het behandelen van patiënten met hepatitis B of C.

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

Monotherapie voor hepatitis C moet alleen worden overwogen in het geval er een contra-indicatie is voor andere geneesmiddelen.

Dosering

Chronische hepatitis B – volwassen patiënten

De aanbevolen dosis en behandelduur voor Pegasys is, voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve CHB, 180 mcg eenmaal per week gedurende 48 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de voorspellende waarde van de behandelresultaten.

Chronische hepatitis C

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosis Pegasys bedraagt 180 mcg eenmaal per week gegeven in combinatie met orale ribavirine of als monotherapie.

De dosis ribavirine die gebruikt moet worden in combinatie met Pegasys wordt weergegeven in Tabel 1. Ribavirine moet samen met voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling – combinatietherapie van Pegasys en ribavirine

De behandelduur van de combinatie met ribavirine bij CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 1 die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, ongeacht de "viral load" vóór de behandeling, moeten 48 weken behandeld worden.

Een behandelduur van 24 weken kan overwogen worden voor patiënten die geïnfecteerd zijn met

- genotype 1 met een lage "viral load" (LVL) bij aanvang (≤ 800.000 IE/ml) of
- genotype 4

die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24. Echter, een totale behandelduur van 24 weken kan geassocieerd zijn met een hoger risico op terugval dan een behandelduur van 48 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en additionele prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over de behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 1 en een hoge "viral load" (HVL) bij aanvang (> 800.000 IE/ml) die HCV RNA negatief zijn in behandelweek 4 en die HCV RNA negatief blijven tot week 24, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat de beperkte beschikbare gegevens suggereren dat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 2 of 3 en die in week 4 aantoonbaar HCV RNA hebben, moeten ongeacht de "viral load" voorafgaand aan de behandeling gedurende 24 weken behandeld worden. Een behandeling van slechts 16 weken kan overwogen worden bij bepaalde patiënten die geïnfecteerd zijn met genotype 2 of 3 met LVL (≤ 800.000 IE/ml) bij aanvang en die HCV negatief zijn in behandelweek 4 en HCV negatief blijven tot week 16. In het algemeen kan een behandelduur van 16 weken geassocieerd worden met een verlaagde kans op een respons en wordt geassocieerd met een groter risico op terugval dan een behandelduur van 24 weken (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moeten de verdraagbaarheid van combinatietherapie en de aanwezigheid van additionele klinische of prognostische factoren zoals de mate van fibrose in overweging genomen worden wanneer een beslissing genomen wordt over afwijkingen van de standaard 24 weken behandelduur. Verkorting van de behandelduur bij patiënten met genotype 2 of 3 met bij aanvang HVL (> 800.000 IE/ml) die HCV negatief zijn in behandelweek 4, moet met nog meer bedachtzaamheid overwogen worden omdat dit een significant negatieve impact kan hebben op de aanhoudende virologische respons (zie Tabel 1).

De beschikbare gegevens zijn beperkt voor patiënten die met genotype 5 of 6 geïnfecteerd zijn. Daarom wordt combinatietherapie met 1000/1200 mg ribavirine gedurende 48 weken aanbevolen.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor combinatietherapie voor volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Pegasys dosis	Ribavirine dosis	Duur
Genotype 1 LVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg; 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 HVL met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg; 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 4 met RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg; 75 kg = 1200 mg	24 weken of 48 weken
Genotype 1 of 4 zonder RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg; 75 kg = 1200 mg	48 weken
Genotype 2 of 3 zonder RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken
Genotype 2 of 3 LVL met RVR**	180 mcg	800 mg ^(a)	16 weken ^(a) of 24 weken
Genotype 2 of 3HVL met RVR**	180 mcg	800 mg	24 weken

*RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24;

**RVR = rapid viral response (HCV RNA negatief) in week 4

LVL = ≤ 800.000 IE/ml; HVL = > 800.000 IE/ml

(a) Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag, gebaseerd op lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR waarden dan 800 mg/dag, wanneer de behandeling wordt verkort naar 16 weken.

Het uiteindelijk klinisch effect van een verkorte initiële behandeling van 16 weken in plaats van 24 weken is niet bekend, rekening houdend met de noodzaak om patiënten die niet reageren of terugvallen te herbehandelen.

De aanbevolen behandelduur voor monotherapie met Pegasys bedraagt 48 weken.

Eerder behandelde volwassen patiënten

De aanbevolen dosering voor Pegasys in combinatie met ribavirine is 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend. Bij patiënten van < 75 kg en ≥ 75 kg moet, ongeacht het genotype, respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine per dag toegediend worden.

Patiënten die in week 12 aantoonbaar virus hebben, moeten stoppen met de behandeling. De aanbevolen totale behandelduur is 48 weken. Indien een behandeling wordt overwogen voor patiënten die geïnfecteerd zijn met virusgenotype 1 en die niet reageerden op voorafgaande behandeling met peginterferon en ribavirine, dan is de totale aanbevolen behandelduur 72 weken (zie rubriek 5.1).

Volwassen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie

De aanbevolen dosering voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, bedraagt 180 mcg eenmaal per week subcutaan gedurende 48 weken. Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV-genotype 1 met een gewicht van < 75 kg en ≥ 75 kg, moet een eenmaal daagse dosering van respectievelijk 1000 mg en 1200 mg ribavirine worden gebruikt. Patiënten geïnfecteerd met een HCV-genotype anders dan genotype 1 moeten dagelijks 800 mg ribavirine gebruiken. Een behandelduur van minder dan 48 weken is niet voldoende onderzocht.

Duur van de behandeling wanneer Pegasys gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen

Raadpleeg tevens de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen die in combinatie met Pegasys gebruikt worden.

De voorspelbaarheid van "respons" en "non-respons" bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine – niet eerder behandelde patiënten

Het is gebleken dat op basis van een vroege virologische respons in week 12, gedefinieerd als een 2 log "viral load" daling of als niet detecteerbare HCV RNA spiegels, de aanhoudende respons te voorspellen is (zie Tabel 2 en 13).

Tabel 2: Predictiewaarde van de virologische respons in week 12 bij de aanbevolen dosering van Pegasys combinatietherapie bij volwassen patiënten met chronische hepatitis C

Genotype	Negatief			Positief		
	geen respons in week 12	geenaanhoudende respons	predictiewaarde	respons in week 12	aanhoudende respons	predictie waarde
Genotype 1 (N= 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotype 2 en 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

De negatieve predictiewaarde voor aanhoudende respons bij Pegasys monotherapie was 98%.

Een vergelijkbare negatieve predictiewaarde is waargenomen bij patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met Pegasys monotherapie of in combinatie met ribavirine (respectievelijk 100% (130/130) of 98% (83/85)). Positieve predictiewaarden van 45% (50/110) en 70% (59/84) zijn waargenomen voor genotype 1- en genotype 2/3-patiënten met een HIV-HCV-co-infectie die behandeld werden met combinatietherapie.

De voorspelbaarheid van "respons" en "non-respons" bij combinatietherapie van Pegasys en ribavirine - eerder behandelde patiënten

Bij non-responder patiënten die gedurende 48 of 72 weken herbehandeld werden is aangetoond dat een virale onderdrukking in week 12 (niet aantoonbaar HCV RNA gedefinieerd als < 50 IE/ml) een voorspellende waarde heeft voor aanhoudende virologische respons. De kansen om geen aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking niet werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 96% (363 van 380) en 96% (324 van 339). De kansen om een aanhoudende virologische respons te bereiken bij 48 of 72 weken behandeling, indien virale onderdrukking werd bereikt in week 12, waren respectievelijk 35% (20/57) en 57% (57/100).

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten

Algemeen

Wanneer dosisaanpassing is vereist vanwege matige tot ernstige bijwerkingen (klinische en/of laboratorium) is een initiële dosisverlaging tot 135 mcg doorgaans voldoende bij volwassen patiënten. In sommige gevallen is een dosisverlaging tot 90 of 45 mcg noodzakelijk. Een dosisverhoging tot of naar de oorspronkelijke dosis kan overwogen worden als de bijwerkingen verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hematologisch (zie ook Tabel 3)

Bij volwassenen wordt een dosisverlaging aanbevolen als het absoluut neutrofielenaantal (ANC) 500 tot < 750 cellen/mm³ is. Bij patiënten met een ANC < 500 cellen/mm³ moet de behandeling worden onderbroken totdat de ANC-waarden zijn teruggekeerd tot > 1000 cellen/mm³. De behandeling moet aanvankelijk opnieuw worden ingesteld met 90 mcg Pegasys en het neutrofielenaantal moet worden gecontroleerd.

Als het trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm³ is, wordt een dosisverlaging tot 90 mcg aanbevolen. Als het trombocytenaantal daalt tot < 25.000 cellen/mm³ wordt stoppen van de behandeling aanbevolen.

Specifieke aanbevelingen voor volwassenen, voor de behandeling van anemie die urgente behandeling behoeft, zijn als volgt: ribavirine moet verlaagd worden tot 600 mg/dag (200 mg 's morgens en 400 mg 's avonds) als een van de volgende situaties van toepassing is:

- (1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 10 g/dl en ≥ 8,5 g/dl, of
- (2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde met ≥ 2 g/dl gedurende een tijdsbestek van 4 weken op enig moment tijdens de behandeling.

Terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen. Ribavirine moet worden gestaakt als een van de volgende situaties van toepassing is:

- (1) bij een patiënt zonder een significante cardiovasculaire aandoening daalt de hemoglobinewaarde tot < 8,5 g/dl;
- (2) bij een patiënt met een stabiele cardiovasculaire aandoening blijft de hemoglobinewaarde < 12 g/dl ondanks 4 weken op een verlaagde dosis.

Als de afwijking is verdwenen kan opnieuw begonnen worden met 600 mg ribavirine per dag en verder worden verhoogd tot 800 mg per dag naar goeddunken van de behandelend arts. Een terugkeer naar de oorspronkelijke dosering wordt niet aanbevolen.

Tabel 3: Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen bij volwassen patiënten (voor verdere toelichting zie ook de tekst hierboven)

	Verlaag ribavirine tot 600 mg	Stop ribavirine	Verlaag Pegasys tot 135/90/45 mcg	Stop Pegasys	Stop de combinatie
ANC			500 tot < 750 cellen/mm ³	< 500 cellen/mm ³	
Aantal bloedplaatjes			25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³		< 25.000 cellen/mm ³
Hemoglobine geen cardiovasculaire aandoening	< 10 g/dl, en ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobine stabiele cardiovasculaire aandoening	daling ≥ 2 g/dl in elk tijdsbestek van 4 weken	< 12 g/dl ondanks 4 weken dosisverlaging			

In geval van ribavirine-intolerantie moet de behandeling met Pegasys in monotherapie worden voortgezet.

Leverfunctie

Bij patiënten met CHC komen fluctuaties in de afwijkingen bij leverfunctietesten vaak voor. Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons.

Bij 8 van 451 patiënten behandeld met combinatietherapie, werden in CHC klinische studies met volwassen patiënten incidentele toenames in ALAT (≥ 10 x ULN (*upper limit of normal*) of ≥ 2 x baseline bij patiënten met een ALAT ≥ 10 x ULN) waargenomen die verdwenen zonder dosisaanpassing. Als de ALAT-toename progressief of blijvend is, moet de dosis aanvankelijk tot 135 mcg worden verlaagd. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toenames in ALAT-waarden progressief zijn of gepaard gaan met verhoogd bilirubine of aanwijzingen voor leverdecompensatie, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met CHB zijn voorbijaande verhogingen van de ALAT-spiegels die soms 10 x ULN overschrijden, niet ongebruikelijk. Dit kan wijzen op immuunklaring. De behandeling mag in het algemeen niet gestart worden indien ALAT > 10 x ULN is. Het moet overwogen worden om de behandeling voort te zetten met frequentere controles van de leverfunctie tijdens de perioden met verhoogde ALAT-spiegels. Indien de Pegasys-dosering verlaagd wordt of de behandeling onderbroken wordt, kan de behandeling weer hervat worden wanneer de verhoging van de ALAT-spiegels afneemt (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassingen van de aanbevolen dosis van 180 mcg eenmaal per week zijn niet nodig wanneer een behandeling met Pegasys wordt ingesteld bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassen patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Een verlaagde dosis van 135 mcg eenmaal per week wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (zie rubriek 5.2). Ongeacht de aanvangsdosis of de mate van de verminderde nierfunctie, moeten de patiënten gecontroleerd worden en gepaste dosisverlagingen van Pegasys moeten worden toegepast tijdens de behandelingsperiode in geval van bijwerkingen.

Verminderde leverfunctie

Het is aangetoond dat Pegasys effectief en veilig is bij patiënten met een gecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh A). Pegasys is niet geëvalueerd bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. Child-Pugh B of C of bloedende varices in de oesofagus) (zie rubriek 4.3).

De Child-Pugh classificatie verdeelt patiënten in de groepen A, B en C of "licht", "matig" en "ernstig" wat respectievelijk overeenkomt met de scores 5-6, 7-9 en 10-15.

Gewijzigde beoordeling

Beoordeling	Mate van afwijking	Score
Encefalopathie	GeenGraad 1-2,Graad 3-4*	1 2 3
Ascites	AfwezigLichtMatig	1 2 3
S-Bilirubine (mg/dl) SI- eenheid (µmol/l)	< 22,0-3> 3 < 3434-51> 51	1 2 3 1 2 3
S-Albumine (g/dl)	> 3,53,5-2,8< 2,8	1 2 3
INR	< 1,71,7-2,3> 2,3	1 2 3

*Beoordeling volgens Trey, Burns and Saunders (1966)

Pediatrische patiënten

Pegasis is gecontra-indiceerd voor gebruik bij neonaten en jonge kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Het wordt aanbevolen de Pegasis voorgevulde spuiten te gebruiken voor pediatriese patiënten. De Pegasis voorgevulde pennen laten geen geschikte aanpassing van de dosering toe bij deze patiënten. Patiënten die met de behandeling beginnen vóór hun 18^e verjaardag moeten de pediatriese dosering voortzetten tot het einde van de behandeling.

De dosering van Pegasis bij pediatriese patiënten is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA). Het wordt aanbevolen om de Mosteller-vergelijking te gebruiken om de BSA te berekenen:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Lengte (cm) \times Gewicht (kg)}{3600}}$$

De aanbevolen duur van de behandeling is bij patiënten met CHB 48 weken.

Voordat er gestart wordt met de behandeling van CHB moet persistent verhoogd ALAT in het serum gedocumenteerd worden. Het responspercentage was lager bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie rubriek 5.1).

De duur van de behandeling met Pegasis in combinatie met ribavirine bij pediatriese patiënten met CHC hangt af van het virale genotype. Patiënten die met viraal genotype 2 of 3 geïnfecteerd zijn, moeten 24 weken behandeld worden, tenzij patiënten geïnfecteerd met een ander genotype 48 weken behandeld moeten worden. Patiënten die nog steeds detecteerbare HCV-RNA-spiegels hebben ondanks een initiële behandeling van 24 weken, moeten de behandeling staken, aangezien het onwaarschijnlijk is dat zij een aanhoudende virologische reactie op zullen bouwen als zij de behandeling voortzetten.

Bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar met CHB en een BSA groter dan 0,54 m² en bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC en een BSA groter dan 0,71 m² wordt de aanbevolen dosering voor Pegasis weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Aanbevolen dosering Pegasis bij pediatriese patiënten met chronische hepatitis B en chronische hepatitis C

Lichaamsoppervlak (BSA) bereik (m ²)		Wekelijkse dosis (mcg)
CHC	CHB	
0,71 – 0,74	0,54 – 0,74	65
0,75 – 1,08		90
1,09 – 1,51		135
> 1,51		180

Bij pediatriese patiënten kunnen, op basis van toxiciteiten, dosisaanpassingen in 3 stappen plaatsvinden voordat onderbreking of staken van de behandeling overwogen wordt (zie Tabel 5).

Tabel 5: Aanbevolen dosisaanpassing van Pegasis bij pediatriese patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Startdosering (mcg)	Eerste dosisverlaging (mcg)	Tweede dosisverlaging (mcg)	Derde dosisverlaging (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Aanbevelingen voor dosisaanpassingen van Pegasis voor toxiciteiten in de CHB en CHC pediatriese populatie zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Aanbevolen dosisaanpassingen van Pegasis voor toxiciteiten bij pediatriese patiënten met chronische hepatitis B of chronische hepatitis C

Toxiciteit	Dosisaanpassing van Pegasis
Neutropenie	500 tot < 750 cellen/mm ³ : onmiddellijk een 1 ^{ste} dosisverlaging. 250 tot < 500 cellen/mm ³ : onderbreek de dosering tot ≥ 1000 cellen/mm ³ , hervat vervolgens de behandeling met een 2 ^e dosisverlaging en controleer dit. < 250 cellen/mm ³ (of febriële neutropenie): staak de behandeling.
Trombocytopenie	Trombocytenaantal 25.000 tot < 50.000 cellen/mm ³ : 2 ^e dosisverlaging. Trombocytenaantal < 25.000 cellen/mm ³ : staak de behandeling.
Verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT)	Voor aanhoudende of toenemende verhoging ≥ 5 maar < 10 x ULN, verlaag de dosis met een 1 ^{ste} dosisverlaging en controleer wekelijks het ALAT-niveau om er zeker van te zijn dat het stabiel blijft of afneemt. Bij aanhoudende ALAT-waarden ≥ 10 x ULN, staak de behandeling.

Bij kinderen en adolescenten van 5 tot 17 jaar met CHC is de aanbevolen dosis ribavirine gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, met een streefdosis van 15 mg/kg/dag, verdeeld over 2 dagelijkse doseringen. Bij kinderen en adolescenten van 23 kg of meer is een doseringsschema van 200 mg ribavirine tabletten weergegeven in Tabel 7. Patiënten en zorgverleners mogen de 200 mg tabletten niet breken.

Tabel 7: Aanbevolen dosering ribavirine bij pediatrische patiënten van 5 tot 17 jaar met chronische hepatitis C

Lichaamsgewicht in kg	Dagelijkse dosis ribavirine(ongeveer 15 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
23 – 33	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends1 x 200 mg tablet 's avonds
34 – 46	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends2 x 200 mg tablet 's avonds
47 – 59	800 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends2 x 200 mg tablet 's avonds
60 – 74	1000 mg/dag	2 x 200 mg tablet 's ochtends3 x 200 mg tablet 's avonds
≥ 75	1200 mg/dag	3 x 200 mg tablet 's ochtends3 x 200 mg tablet 's avonds

Het is van belang om op te merken dat ribavirine nooit als monotherapie gegeven kan worden. Bij het controleren van alle andere toxiciteiten moeten de aanbevelingen die voor volwassenen gelden opgevolgd worden, tenzij anders aangegeven.

Bij pediatrische patiënten worden toxiciteiten geassocieerd met de ribavirine-behandeling, zoals tijdens de behandeling optredende anemie, gecontroleerd door de volledige dosis te verlagen. De dosisverlagende stappen zijn weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: Aanbevolen dosisaanpassing van ribavirine bij pediatrische patiënten met chronische hepatitis C

Volledige dosis(ongeveer 15 mg/kg/dag)	Dosisaanpassing per stap(ongeveer 7,5 mg/kg/dag)	Aantal tabletten ribavirine
400 mg/dag	200 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends
600 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends1 x 200 mg tablet 's avonds
800 mg/dag	400 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends1 x 200 mg tablet 's avonds
1000 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends2 x 200 mg tablet 's avonds
1200 mg/dag	600 mg/dag	1 x 200 mg tablet 's ochtends2 x 200 mg tablet 's avonds

Er is beperkte ervaring met Pegasys bij de behandeling van pediatrische patiënten met CHC in de leeftijd van 3 tot 5 jaar, of diegenen waarbij eerder een adequate behandeling achterwege bleef. Er zijn geen gegevens over pediatrische patiënten met een co-infectie met HCV/HIV of met een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Pegasys wordt subcutaan toegediend in de buik of dij. Uit onderzoek is gebleken dat de blootstelling aan Pegasys verlaagd was na toediening van Pegasys in de arm (zie rubriek 5.2).

Pegasys is ontworpen voor toediening door de patiënt of zorgverlener. Elke spuit moet door één persoon gebruikt worden en is bestemd voor eenmalig gebruik.

Gepaste training wordt aanbevolen voor personen die geen zorgverlener zijn en dit geneesmiddel toedienen. De "Instructie voor de gebruiker" bijgevoegd in de verpakking moet nauwkeurig gevolgd worden door de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor alfa-interferonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Auto-immuun hepatitis
- Ernstige leverdisfunctie of gedecompenseerde levercirrose
- Een ernstige reeds bestaande hartaandoening in de anamnese, waaronder een instabiele hartaandoening of een hartaandoening die niet onder controle is, in de voorgaande zes maanden (zie rubriek 4.4)
- HIV-HCV-patiënten met cirrose en een Child-Pugh score ≥ 6, behalve als deze volledig toegeschreven kan worden aan indirecte hyperbilirubinemie veroorzaakt door geneesmiddelen zoals atazanavir en indinavir
- Combinatie met tellivudine (zie rubriek 4.5)
- Neonaten en kinderen tot 3 jaar oud vanwege de hulpstof benzylalcohol (zie rubriek 4.4 voor benzylalcohol)
- De aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische aandoening bij pediatrische patiënten, met name ernstige depressie, suïcidale gedachten of zelfmoordpoging

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische aandoeningen en centraal zenuwstelsel (CZS): Ernstige effecten op het centraal zenuwstelsel, voornamelijk depressie, suïcidale gedachten en pogingen tot suicide, zijn waargenomen bij enkele patiënten tijdens behandeling met Pegasys. Deze effecten zijn zelfs na het staken van de behandeling waargenomen, voornamelijk tijdens de follow-up periode van 6 maanden. Andere effecten op het centraal zenuwstelsel waaronder agressief gedrag (soms tegen anderen gericht, zoals neiging tot moord), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van mentale staat zijn waargenomen met alfa-interferonen. Alle patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van psychiatrische aandoeningen. Indien symptomen van psychiatrische aandoeningen optreden moet de voorschrijvende arts denken aan de potentiële ernst van deze bijwerkingen en moet de noodzaak van een adequate therapeutische behandeling overwogen worden. Wanneer de symptomen aanhouden of verergeren, of wanneer suïcidale gedachten zijn waargenomen, wordt staken van de behandeling met Pegasys aanbevolen en moet de patiënt gecontroleerd worden, met psychiatrische interventie indien nodig.

Patiënten met bestaande, of een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen: Wanneer behandeling met Pegasys noodzakelijk geacht wordt bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen, dan moet de behandeling slechts begonnen worden nadat geschikte individuele diagnostische en therapeutische behandeling van de psychiatrische aandoening verzekerd is.

Het gebruik van Pegasys bij kinderen en adolescenten met een bestaande of eerdere ernstige psychiatrische aandoening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten die middelen gebruiken/misbruiken:

HCV-geïnfecteerde patiënten met een gelijktijdig optredende stoornis in het gebruik van middelen (alcohol, cannabis, etc.) hebben een verhoogd risico om psychiatrische stoornissen te ontwikkelen of een verergering van bestaande psychiatrische stoornissen te krijgen bij behandeling met interferon-alfa. Als behandeling met interferon-alfa nodig wordt geacht bij deze patiënten, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op andere verslavingen nauwgezet beoordeeld en adequaat gemanaged worden voordat begonnen wordt met behandeling. Indien nodig moet een interdisciplinaire aanpak, waarbij een psychiatrisch zorgverlener of verslavingsspecialist betrokken is, overwogen worden om de patiënt te evalueren, behandelen en te volgen. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden tijdens behandeling en zelfs na het stoppen van de behandeling. Vroege interventie bij heroptreden of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en middelengebruik is aanbevolen.

Groei en ontwikkeling (kinderen en adolescenten): Gedurende de behandeling met Pegasys +/- ribavirine tot 48 weken van patiënten van 3 tot 17 jaar kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubriek 4.8 en 5.1). Het te verwachten voordeel van de behandeling moet zorgvuldig op individuele basis afgewogen worden tegen de veiligheidsresultaten die gevonden zijn voor kinderen en adolescenten in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8 en 5.1). Het is van belang om in overweging te nemen dat de behandeling met Pegasys +/- ribavirine een groeiremming induceerde gedurende de behandeling, waarvan onduidelijk is of deze reversibel is. Het risico op groeiremming moet afgewogen worden tegen de ziektekenmerken van het kind, zoals bewijs van ziekteprogressie (zichtbare fibrose), comorbiditeiten die de ziekte mogelijk negatief beïnvloeden (zoals een HIV-co-infectie), als ook prognostische factoren voor een respons (bij HBV-infectie vooral HBV-genotype en ALAT-waarden; bij HCV-infectie vooral HCV-genotype en HCV-RNA-waarden) (zie rubriek 5.1). Waar mogelijk moet het kind na de puberale groeisprint behandeld worden, om het risico op een groeiremming te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op seksuele rijping.

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moeten de handelsnaam en het partijnummer van het toegevoegde product duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier.

Laboratoriumtesten voor en tijdens de behandeling

Voorafgaand aan de Pegasys-behandeling worden bij alle patiënten standaard hematologische en biochemische laboratoriumtesten aanbevolen.

De volgende criteria kunnen als baseline voor het begin van de behandeling worden beschouwd:

- Trombocytenaantal \geq 90.000 cellen/mm³
- ANC \geq 1500 cellen/mm³
- Doeltreffende controle van de schildklierfunctie (TSH en T4)

Na 2 en na 4 weken moeten hematologische testen worden herhaald en na 4 weken moeten biochemische testen worden uitgevoerd. Verdere testen moeten periodiek tijdens de behandeling worden uitgevoerd (inclusief controle op glucose).

In klinische studies werd Pegasys-behandeling in verband gebracht met een daling in het totaal aantal witte bloedcellen (WBC) en ANC, doorgaans beginnend binnen de eerste 2 weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). Een voortschrijdende daling na 8 weken behandeling kwam niet vaak voor. De daling van het ANC was reversibel na verlaging van de dosis of na afbreken van de behandeling (zie rubriek 4.2). Het ANC bereikte bij de meerderheid van de patiënten in 8 weken normale waarden en keerde bij alle patiënten na ongeveer 16 weken terug naar de aanvangswaarde.

Pegasys-behandeling is in verband gebracht met een daling van het aantal trombocyten dat tijdens de observatieperiode na de behandeling terugkeerde tot het niveau van voor de behandeling (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen kan een wijziging van de dosis nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Anemie (hemoglobine < 10 g/dl) werd in klinische studies waargenomen bij tot 15% van de CHC-patiënten tijdens de gecombineerde behandeling van Pegasys en ribavirine. De frequentie hangt af van de behandelingsduur en de dosis ribavirine (zie rubriek 4.8). Bij de vrouwelijke populatie is het risico van de ontwikkeling van anemie hoger.

Men moet voorzichtig zijn wanneer Pegasys in combinatie met myelosuppressieve middelen wordt toegeediend.

Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en ribavirine met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was reversibel binnen 4 tot 6 weken na het staken van HCV antivirale behandeling en gelijktijdig toegevoegde azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van de behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij CHC-patiënten waarbij eerdere behandeling ontoereikend was, is nog niet voldoende onderzocht bij patiënten waarbij eerdere behandeling door hematologische bijwerkingen werd onderbroken. Artsen die de behandeling bij deze patiënten overwegen, moeten de risico's nauwkeurig afwegen tegen de voordelen van herbehandeling.

Endocriene stelsel

Bij het gebruik van alfa-interferonen, waaronder Pegasys, zijn schildklierfunctie-afwijkingen of verergering van reeds bestaande schildklierandoeningen gemeld. Voor aanvang van de Pegasys-behandeling moet een TSH- en T4-bepaling gedaan worden. Pegasys-behandeling kan ingesteld of voortgezet worden als de TSH-waarden door farmaceutische middelen binnen de normaalwaarden kunnen worden gehouden. Tijdens de behandeling moeten de TSH-waarden bepaald worden als zich bij een patiënt symptomen ontwikkelen die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie (zie rubriek 4.8). Hypoglykemie, hyperglykemie en diabetes mellitus zijn waargenomen na behandeling met Pegasys (zie rubriek 4.8). Patiënten met deze aandoeningen die niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie mogen niet met Pegasys monotherapie of Pegasys/ribavirine combinatietherapie beginnen. Patiënten die deze aandoeningen ontwikkelen tijdens de behandeling en waarbij de aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden met behulp van medicatie moeten stoppen met de behandeling met Pegasys of Pegasys/ribavirine.

Cardiovasculair stelsel

Hypertensie, supraventriculaire aritmieën, decompensatio cordis, pijn op de borst en myocardinfarct zijn in verband gebracht met alfa-interferonbehandelingen, waaronder Pegasys. Het wordt aanbevolen dat bij patiënten met reeds bestaande cardiale afwijkingen voorafgaand aan de behandeling met Pegasys een elektrocardiogram wordt gemaakt. Bij elke verslechtering van de cardiovasculaire status moet de behandeling onderbroken of gestaakt worden. Anemie kan bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening een dosisverlaging of stoppen van ribavirine noodzakelijk maken (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling aanwijzingen voor leverdecompensatie ontstaan, moet Pegasys gestaakt worden. Toenames in de ALAT-spiegels boven baseline zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Pegasys, onder wie patiënten met een virologische respons. Wanneer, ondanks de dosisverlaging, de toename in ALAT-spiegels progressief en klinisch significant is of gepaard gaat met verhoogd direct bilirubine, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2 en 4.8).

In tegenstelling tot bij CHC zijn bij CHB exacerbaties van de ziekte tijdens de behandeling niet ongebruikelijk en deze worden gekenmerkt door tijdelijke en mogelijk significante verhogingen van serum ALAT. In klinische studies met Pegasys bij HBV gingen sterke aminotransferaseverhogingen samen met milde veranderingen in andere waarden van de leverfunctie en zonder bewijs van leverdecompensatie. Bij ongeveer de helft van het aantal verhogingen dat $10 \times$ ULN overschrijft, werd de Pegasys-dosering verlaagd of de behandeling onderbroken totdat de aminotransferaseverhogingen afnamen, terwijl bij de overige gevallen de behandeling onveranderd voortgezet werd. Frequentere controle van de leverfunctie werd aanbevolen in alle gevallen.

Overgevoeligheid

Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie) zijn zelden waargenomen tijdens alfa-interferonbehandeling. Als dit gebeurt, moet de behandeling gestaakt worden en moet onmiddellijk de vereiste medische behandeling ingesteld worden. Onderbreking van de behandeling is niet nodig bij voorbijgaande huiduitslag.

Auto-immuunziekte

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten is gemeld tijdens de behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met een predispositie voor het krijgen van auto-immuunziekten, kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met klachten of symptomen die overeenkomen met die van auto-immuunziekten moeten zorgvuldig geëvalueerd worden en de baat-risico balans van een voortgezette behandeling moet opnieuw beoordeeld worden (zie ook *Endocriene stelsel* in rubriek 4.4 en 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met CHC die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorstelsel, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale behandeling worden gestopt en corticosteroïdenbehandeling worden besproken (zie rubriek 4.8).

Koorts/infecties

Hoewel koorts gepaard kan gaan met het griepachtige syndroom dat vaak gemeld wordt tijdens interferonbehandeling, moeten andere oorzaken van persistente koorts, voornamelijk ernstige infecties (bacterieel, virus, mycotisch), worden uitgesloten, vooral bij patiënten met neutropenie. Ernstige infecties (bacterieel, virus, mycotisch) en sepsis zijn gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen, waaronder Pegasys. Er moet onmiddellijk worden gestart met geschikte anti-infectieve behandeling en staken van de behandeling moet overwogen worden.

Veranderingen betreffende het oog

Retinopathie waaronder bloedingen van de retina, "cotton wool spots", papiloedeem, opticusneuropathie en obstructie van de arterie of vene van de retina die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, zijn in zeldzame gevallen gemeld bij Pegasys. Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een oogonderzoek ondergaan. Elke patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet direct een volledig oogonderzoek ondergaan. Volwassen en pediatrische patiënten met een reeds bestaande oogziekte (bijv. diabetische of hypertensieve retinopathie) moeten tijdens de behandeling met Pegasys regelmatig oftalmologisch onderzocht worden. De behandeling met Pegasys moet gestaakt worden bij patiënten bij wie nieuwe oftalmologische aandoeningen ontstaan of bij wie deze aandoeningen verergeren.

Pulmonale veranderingen

Pulmonale symptomen waaronder dyspnoe, pulmonale infiltraten, pneumonie en pneumonitis, zijn gemeld tijdens de behandeling met Pegasys. In geval van persistente of onverklaarbare pulmonale infiltraten of een verminderde longfunctie moet de behandeling gestaakt worden.

Huidaandoening

Het gebruik van alfa-interferonen is in verband gebracht met exacerbatie of provocatie van psoriasis en sarcoidose. Pegasys moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met psoriasis en in gevallen van nieuwe of verergering van psoriasislaesies moet staken van de behandeling overwogen worden.

Transplantatie

De veiligheid en de effectiviteit van een behandeling met Pegasys en ribavirine bij patiënten met een levertransplantatie of andere transplantaties zijn niet vastgesteld. Lever- en niertransplantaatstotingen zijn gemeld met Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine.

HIV-HCV-co-infectie

Raadpleeg de betreffende Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden met de HCV-behandeling om geïnformeerd te worden over toxiciteit, voor mogelijkheden om deze in de hand te houden en de mogelijkheid tot overlappende toxiciteit met Pegasys met of zonder ribavirine, specifiek voor ieder product. In studie NR15961 was de incidentie van pancreatitis en/of lactatacidose 3% (12/398) voor patiënten die gelijktijdig behandeld werden met stavudine en interferonbehandeling, met of zonder ribavirine.

Bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met HIV en die behandeld worden met "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART), kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van lactatacidose. Daarom is voorzichtigheid geboden als Pegasys en ribavirine toegevoegd worden aan een HAART behandeling (zie SmPC van ribavirine).

Bij patiënten met een co-infectie en met gevorderde cirrose die HAART gebruiken, kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van leverdecompensatie en mogelijk overlijden als ze behandeld worden met ribavirine in combinatie met interferonen, waaronder Pegasys. Uitgangsvaariabelen bij cirrosepatiënten met co-infectie die geassocieerd kunnen zijn met leverdecompensatie omvatten: verhoogd serum bilirubine, verlaagd hemoglobine, verhoogd alkalische fosfatase of verlaagd aantal trombocyten en behandeling met didanosine (ddI).

Gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling moeten patiënten met co-infectie nauwgezet gecontroleerd worden op klachten en symptomen van leverdecompensatie (waaronder ascites, encefalopathie, varicesbloeding, verminderde synthese functie van de lever; bijv. Child-Pugh score van 7 of hoger). De Child-Pugh score kan beïnvloed worden door factoren gerelateerd aan de behandeling (bijv. indirecte hyperbilirubinemie, verlaagd albumine) en is niet noodzakelijkerwijs toe te schrijven aan leverdecompensatie. Behandeling met Pegasys moet onmiddellijk worden gestaakt bij patiënten met leverdecompensatie.

Voor patiënten met een HIV-HCV-co-infectie zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CD4-waarden van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-waarden.

Dentale en periodontale aandoeningen

Dentale en periodontale aandoeningen, die kunnen leiden tot het verlies van tanden en kiezen, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met Pegasys/ribavirine combinatietherapie. Tevens kan een droge mond een ongunstige invloed hebben op het gebit en de slijmvliezen van de mond bij langetermijnbehandeling met de combinatie Pegasys en ribavirine. Patiënten moeten hun gebit tweemaal per dag grondig poetsen en hun gebit regelmatig laten

controleren. Tevens kunnen enkele patiënten last krijgen van braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze geadviseerd worden hun mond na het braken grondig te spoelen.

Gebruik van peginterferon als langdurige onderhoudsmonotherapie (niet-goedgekeurd gebruik).

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie in de Verenigde Staten (HALT-C) van HCV non-responder patiënten met verschillende gradaties van fibrose, werd 3,5 jaar behandeling met 90 mcg/week Pegasys monotherapie bestudeerd. In deze studie werd geen significante afname gezien van de mate van fibroprogressie of hieraan gerelateerde klinische voorvallen.

Hulpstof

Pegasys bevat benzyalcohol. Mag niet aan te vroeg geboren baby's en neonaten gegeven worden. Kan toxische reacties en anafylactische reacties bij baby's en kinderen tot 3 jaar veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Toediening van 180 mcg Pegasys eenmaal per week gedurende 4 weken bij gezonde mannelijke personen toonde geen enkel effect op de farmacokinetische profielen van mefenytoïne, dapson, debrisoquine en tolbutamide, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat Pegasys geen effect heeft op de metabole activiteit *in vivo* van cytochroom P450 3A4, 2C9, 2C19 en 2D6 iso-enzymen.

In dezelfde studie werd een 25% toename van de AUC van theofylline (marker van cytochroom P450 1A2 activiteit) waargenomen, hetgeen aantoont dat Pegasys cytochroom P450 1A2-activiteit remt. Bij patiënten die theofylline en Pegasys tegelijkertijd gebruiken, moeten de serumconcentraties van theofylline gecontroleerd worden en moet de dosis van theofylline dienovereenkomstig worden aangepast. De interactie tussen theofylline en Pegasys is waarschijnlijk maximaal na meer dan 4 weken Pegasys-behandeling.

Patiënten met HCV-mono-infectie en patiënten met HBV-mono-infectie

Tijdens een farmacokinetisch onderzoek onder 24 patiënten met HCV die gelijktijdig een onderhoudsbehandeling met methadon (mediane dosering van 95 mg, variërend van 30 mg tot 150 mg) ontvingen, werd behandeling met Pegasys 180 mcg subcutaan eenmaal per week gedurende 4 weken geassocieerd met gemiddelde methadonspiegels die 10% tot 15% hoger waren ten opzichte van baseline. De klinische significantie van deze bevinding is onbekend, patiënten moeten echter gecontroleerd worden op symptomen van methadonvergiftiging. Met name bij patiënten die een hoge dosis methadon krijgen, moet rekening worden gehouden met het risico op QTc-verlenging.

Ribavirine kan interfereren met het azathioprinemetabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van peginterferon-alfa-2a en ribavirine met azathioprine moet worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van ribavirine met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen moet worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Resultaten uit farmacokinetische substudies van cruciale fase III-studies toonden geen farmacokinetische interactie aan van lamivudine op Pegasys bij HBV-patiënten of tussen Pegasys en ribavirine bij HCV-patiënten.

In een klinische studie is de combinatie van telbivudine 600 mg per dag met gepegeleerd interferon-alfa-2a 180 mcg eenmaal per week subcutaan toegediend bij de behandeling van HBV onderzocht. Deze studie geeft aan dat de combinatie geassocieerd wordt met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze gebeurtenissen is niet bekend, waardoor de combinatiebehandeling met telbivudine en andere interferonen (gepegeleerd of standaard) ook een hoger risico met zich mee kan brengen. Bovendien is het voordeel van de combinatie van telbivudine met interferon-alfa (gepegeleerd of standaard) momenteel niet vastgesteld. Daarom is de combinatie van Pegasys met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Er is geen duidelijk bewijs van geneesmiddeleninteractie waargenomen bij 47 patiënten met HIV-HCV-co-infectie die een 12 weken durende farmacokinetische studie naar de effecten van ribavirine op de intracellulaire fosforylering van enkele nucleoside reverse transcriptase remmers (lamivudine en zidovudine of stavudine) afronden. Echter, als gevolg van de hoge variabiliteit, waren de betrouwbaarheidsintervallen zeer breed. Plasma blootstelling aan ribavirine bleek niet beïnvloed te zijn door gelijktijdige toediening van nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTT's).

Gelijktijdige toediening van ribavirine en didanosine wordt niet aanbevolen. Blootstelling aan didanosine of zijn actieve metaboliet (dideoxyadenosine 5'-trifosfaat) is *in-vitro* verhoogd wanneer didanosine gelijktijdig met ribavirine toegediend wordt. Meldingen van fataal leverfalen, perifere neuropathie, pancreatitis en symptomatische hyperlactaemie/lactatacidose zijn gedaan bij gebruik van ribavirine.

Exacerbatie van anemie door ribavirine is gemeld wanneer zidovudine onderdeel was van het gebruikte HIV behandelregime. Het exacte mechanisme moet echter nog opgehelderd worden. Het gelijktijdig gebruik van ribavirine en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Het moet worden overwogen om zidovudine te vervangen in een antiretroviraal combinatiebehandelregime als dit reeds is ingesteld. Dit zou voornamelijk belangrijk zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van peginterferon-alfa-2a bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met interferon-alfa-2a is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) en het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Pegasys mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of peginterferon-alfa-2a/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding voorafgaand aan de behandeling worden gestopt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van peginterferon-alfa-2a op de vruchtbaarheid van vrouwen. Een verlenging van de menstruele cyclus is waargenomen met peginterferon-alfa-2a bij vrouwelijke apen (zie rubriek 5.3).

Het gebruik samen met ribavirine

Bij alle diersoorten die blootgesteld werden aan ribavirine, werden aanzienlijke teratogene en/of embryocide effecten aangetoond. De behandeling met ribavirine is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Er moet de uiterste zorg besteed worden aan het voorkomen van zwangerschap bij vrouwelijke patiënten of bij de partners van mannelijke patiënten die Pegasys gebruiken in combinatie met ribavirine. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na beëindiging van de behandeling. Lees ook de SmPC van ribavirine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pegasys heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten, bij wie zich duizeligheid, verwardheid, slaperigheid of vermoeidheid ontwikkelen, moeten erop gewezen worden het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Chronische hepatitis B bij volwassen patiënten

In klinische studies met 48 weken behandeling en 24 weken follow-up was het veiligheidsprofiel van Pegasys bij CHB vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij CHC. Met uitzondering van pyrexie was de frequentie van de meerderheid van de gemelde bijwerkingen opmerkelijk lager bij CHB-patiënten die behandeld werden met Pegasys-monotherapie in vergelijking tot CHC-patiënten die behandeld werden met Pegasys-monotherapie (zie Tabel 9). Bijwerkingen kwamen voor bij 88% van de met Pegasys behandelde patiënten, in vergelijking met 53% van de patiënten uit de lamivudinevergelijkingsgroep, terwijl 6% van de met Pegasys behandelde en 4% van de met lamivudine behandelde patiënten ernstige bijwerkingen kregen tijdens de studies. Bijwerkingen of afwijkingen in de laboratoriumwaarden resulteerden bij 5% van de patiënten in beëindiging van de Pegasys-behandeling, terwijl minder dan 1% van de patiënten de lamivudinebehandeling beëindigde vanwege deze redenen. Het percentage patiënten met cirrose dat de behandeling beëindigde, was vergelijkbaar met dat voor de gehele populatie in elke behandelgroep.

Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

De frequentie en de ernst van de meest voorkomende bijwerkingen bij Pegasys komen overeen met die welke gemeld zijn met interferon-alfa-2a (zie Tabel 9). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij Pegasys 180 mcg waren meestal licht tot matig ernstig en ze waren behandelbaar zonder dat aanpassing van de dosis of stoppen van de behandeling noodzakelijk was.

Chronische hepatitis C in eerdere non-responder patiënten

In het algemeen was het veiligheidsprofiel van Pegasys in combinatie met ribavirine bij eerdere non-responder patiënten gelijk aan dat bij niet eerder behandelde patiënten. In een klinische studie werden patiënten die niet gereageerd hadden op gepegeleerd interferon-alfa-2b/ribavirine behandeling, behandeld gedurende 48 of 72 weken. De frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de studie in verband met bijwerkingen of abnormale

laboratoriumwaarden door de Pegasys-behandeling en ribavirine-behandeling was respectievelijk 6% en 7% in de 48 weken arm en respectievelijk 12% en 13% in de 72 weken arm. Evenzo was bij patiënten met cirrose of transitie naar cirrose, de frequentie waarmee patiënten zich terugtrokken uit de Pegasys-behandeling en ribavirine-behandeling hoger in de 72 weken behandelarm (13% en 15%) dan in de 48 weken arm (6% en 6%). Patiënten die zich terugtrokken uit voorafgaande behandeling met gepegyteerd interferon-alfa-2b/ribavirine vanwege hematologische toxiciteit werden uitgesloten van deelname aan deze studie.

In een andere klinische studie werden non-responder patiënten, met gevorderde fibrose of cirrose (Ishak-score van 3 tot 6) en een trombocytenaantal bij aanvang zo laag als 50.000 cellen/mm³, behandeld gedurende 48 weken. Abnormale hematologische laboratoriumwaarden die werden gezien tijdens de eerste 20 weken van de studie waren anemie (26% van de patiënten ervoer een hemoglobinewaarde van < 10 g/dl), neutropenie (30% ervoer een ANC < 750 cellen/mm³) en trombocytopenie (13% ervoer een trombocytenaantal van < 50.000 cellen/mm³) (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C- en HIV-co-infectie

Bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie waren de klinische bijwerkingsprofielen gemeld voor Pegasys, alleen of in combinatie met ribavirine, gelijk aan de profielen waargenomen bij patiënten met HCV-mono-infectie. Bij HIV-HCV-patiënten die Pegasys en ribavirine als combinatie therapie gebruikten zijn nog andere bijwerkingen gemeld bij $\geq 1\%$ en $\leq 2\%$ van de patiënten: hyperlactacidemie/lactatacidose, influenza, pneumonie, affectabiliteit, apathie, tinnitus, faryngolaryngeale pijn, cheilitis, verworven lipodystrofie en chromaturie. Behandeling met Pegasys was geassocieerd met een verlaging van het absolute aantal CD4+ cellen binnen de eerste 4 weken zonder een reductie van het percentage CD4+ cellen. De afname van het aantal CD4+ cellen was reversibel na verlaging van de dosis of staken van de behandeling. Het gebruik van Pegasys had geen waarneembare negatieve invloed op de controle van de HIV viremie gedurende de behandeling of follow-up. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de veiligheid voor patiënten met een co-infectie en < 200 CD4+ cellen/ μ l.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 9 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens Pegasys monotherapie bij volwassen patiënten met CHB of CHC en met Pegasys in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC. Bijwerkingen gemeld in klinische studies worden als volgt in frequentie gecategoriseerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000). Voor spontane meldingen van bijwerkingen afkomstig van post-marketing ervaring, is de frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden weergegeven in afnemende mate van ernst binnen elke frequentie-categorie.

Tabel 9: Bijwerkingen gemeld tijdens Pegasys monotherapie bij CHB of CHC of in combinatie met ribavirine bij patiënten met CHC in klinische studies en na het in de handel brengen

Systeem/orgaan-classes	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, orale candidiasis, herpes simplex, schimmel-, virale en bacteriële infecties	Pneumonie, huidinfectie	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasmata, benigne en maligne			Hepatisch neoplasma			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocyto-penie, anemie, lymfadenopathie		Pancytopenie	Aplastische anemie	Pure red cell aplasia
Immuunsysteem-aandoeningen			Sarcoïdose, ontsteking van de schildklier	Anafylaxie, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis	Idiopatische of trombotische trombocytopenische purpura	Afstoting lever- en nier. transplantaat, ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie	Diabetes	Diabetische ketoacidose		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie		Dehydratie			
Psychische stoornissen	Depressie*, angst, slapeloosheid*	Agressie, stemmingsverandering emotionele stoornissen, nervositeit, verminderd libido	Suïcideneiging, hallucinaties	Suicide, psychotische stoornis		Manie, bipolaire stoornissen, moordneiging
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid*, verminderde concentratie	Syncope, migraine, verminderd geheugen, zwakte, hypoesthesie, hyperesthesie, paresthesie, tremor, smaakstoornis, nachtmerries, slaperigheid	Perifere neuropathie	Coma, convulsies, aangezichts-verlamming		Cerebrale ischemie
Oogaandoeningen		Troebel zien, pijn in het oog, oogontsteking, xerofthalmie	Retinale bloeding	Optische neuropathie, papiloedeem, retinale vasculaire aandoening, retinopathie, corneaal ulcer	Verlies van het gezichtsvermogen,	Sereuze netvliesloslating
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo, oorpain	Gehoerverlies			
Hartaandoeningen		Tachycardie, perifeer oedeem, palpities		Myocard infarct, congestief hartfalen, cardiomyopathie angina, aritmie, boezem fibrilleren, pericarditis, supra-ventriculaire tachycardie		
Bloedvat-aandoeningen		Opvliegers	Hypertensie	Cerebrale hemorrhagie, vasculitis		Perifere ischemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe, hoest	Inspannings- dyspnoe, epistaxis, nasofaryngitis, sinus congestie, nasale congestie, rhinitis, keelpijn	Piepende ademhaling	Interstitiële pneumonitis, inclusief fataal verloop, pulmonale embolie		Pulmonale arteriële hypertensie§
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree*, misselijkheid*, buikpijn*	Braken, dyspepsie, dysfagie, monduleceratie, bloedend tandvlees, tongontsteking, stomatitis, flatulentie, droge mond	Gastro-intestinale bloeding	Maagzweer, pancreatitis		Ischemische colitis, tongpigmentatie
Lever- en galaandoeningen			Leverdisfunctie	Leverfalen, cholangitis, leververvetting		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia, dermatitis, pruritus, droge huid	Psoriasis, urticaria, eczeem, uitslag, toegenomen zweeten, huidaandoening, lichtovergevoeligheidsreactie, nachtelijk zweeten			Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, multiform erythem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, artralgie	Rugpijn, artritis, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, pijn in de skeletspieren, spierkrampen		Myositis		Rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen				Nierinsufficiëntie		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Impotentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, rillingen*, pijn*, asthenie, vermoeidheid, reactie op de injectie. plaats*, irriteerbaarheid*	Pijn op de borst, influenza achtige aandoening, malaise, lethargie, opvliegers, dorst				
Onderzoeken		Gewichtsafname				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Overdosering		

* Deze bijwerkingen werden vaak (≥ 1/100, < 1/10) gemeld bij patiënten met CHB die zijn behandeld met Pegasys monotherapie
§ Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, HIV-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Laboratoriumwaarden

De behandeling met Pegasys ging gepaard met afwijkende laboratoriumwaarden: verhoogd ALAT, verhoogd bilirubine, verstoring van de elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie), hyperglykemie, hypoglykemie en verhoogde triglyceriden (zie rubriek 4.4). Zowel bij Pegasys monotherapie als bij de gecombineerde behandeling met ribavirine kwamen bij tot 2% van de patiënten verhoogde ALAT-spiegels voor die leidden tot dosisaanpassing of stoppen van de behandeling.

De behandeling met Pegasys ging gepaard met een vermindering van de hematologische waarden (leukopenie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie en hemoglobine), die zich in het algemeen herstelden na dosisaanpassing en binnen 4-8 weken na het beëindigen van de behandeling terugkeerden tot de waarden van voor de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Matige (ANC: 0,749 – 0,5 x 10⁹/l) en ernstige (ANC: < 0,5 x 10⁹/l) neutropenie werd gezien bij respectievelijk 24% (216/887) en 5% (41/887) van de patiënten die gedurende 48 weken 180 mcg Pegasys en 1000/1200 mg ribavirine kregen.

Anti-interferonantilichamen

1-5% van de patiënten die behandeld werden met Pegasys ontwikkelden neutraliserende anti-interferonantilichamen. Zoals bij andere interferonen was er een hogere incidentie van neutraliserende antilichamen waarneembaar bij CHB. Dit correleerde echter bij geen van beide ziekten met een gebrek aan therapeutische respons.

Schildklierfunctie

Behandeling met Pegasys ging gepaard met klinisch significante afwijkingen in de laboratoriumwaarden van de schildklier die een klinische interventie vereisten (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die Pegasys/ribavirine (NV15801) kregen, kwam de waargenomen frequentie (4,9%) overeen met die welke wordt waargenomen bij andere interferonen.

Laboratoriumwaarden voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Alhoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwam bij HIV-HCV-patiënten, kon de meerderheid onder controle worden gehouden door aanpassing van de dosis en het gebruik van groeifactoren, en was slechts zelden vroegtijdige beëindiging van de behandeling noodzakelijk. Een verlaging van de ANC-waarden tot onder 500 cellen/mm³ is waargenomen bij 13% en 11% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Een afname in het aantal trombocyten tot onder de 50.000 cellen/mm³ is waargenomen bij 10% en 8% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie kregen. Anemie (hemoglobine < 10g/dl) is gemiddeld bij 7% en 14% van de patiënten die respectievelijk Pegasys monotherapie en combinatietherapie ontvingen.

Pediatrische patiënten

Chronische hepatitis B

In een klinische studie (YV25718) met 111 pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar oud) die behandeld werden met Pegasys gedurende 48 weken was het veiligheidsprofiel consistent met dat van volwassenen met CHB en dat van pediatrische patiënten met CHC.

In studie YV25718 waren in week 48 van de behandeling ten opzichte van baseline de gemiddelde veranderingen in lengte en gewicht voor leeftijd Z-scores -0,07 en -0,21 (respectievelijk n=108 en n=106) bij patiënten behandeld met Pegasys in vergelijking met -0,01 en -0,08 (beiden n=47) bij onbehandelde patiënten. In week 48 van de Pegasys-behandeling werd een daling van lengte of gewicht waargenomen van meer dan 15 percentielen van de normatieve groeicurve, bij 6% van de patiënten in lengte en 11% van de patiënten in gewicht, terwijl dit in de onbehandelde groep 2% van de patiënten in lengte en 9% in gewicht was. Er zijn van deze patiënten geen gegevens beschikbaar over de langetermijnfollow-up na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Chronische hepatitis C

In een klinische studie met 114 pediatriche patiënten (5 tot 17 jaar oud) die behandeld werden met Pegasys alleen of in combinatie met ribavirine (zie rubriek 5.1), waren dosisaanpassingen nodig bij ongeveer een derde van de patiënten, meestal vanwege neutropenie en anemie. In het algemeen was het veiligheidsprofiel waargenomen bij pediatriche patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van volwassenen. In de pediatriche studie waren de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met combinatietherapie gedurende 48 weken met Pegasys en ribavirine influenza-achtig ziektebeeld (91%), hoofdpijn (64%), gastro-intestinale aandoening (56%) en reactie op de injectieplaats (45%). Een volledige lijst van gemelde bijwerkingen in deze behandelgroep (n = 55) wordt gegeven in Tabel 10. Zeven patiënten die behandeld werden met de combinatietherapie Pegasys en ribavirine gedurende 48 weken stakten de behandeling vanwege veiligheidsredenen (depressie, afwijkende psychiatrische beoordeling, blindheid van voorbijgaande aard, retinaal exsudaat, hyperglykemie, diabetes mellitus type I en anemie). De meeste bijwerkingen gemeld in deze studie waren licht of matig van ernst. Bij 2 patiënten in de combinatietherapiegroep Pegasys en ribavirine werden ernstige bijwerkingen gemeld (hyperglykemie en cholecystectomie).

Bij pediatriche patiënten werd groeiremming waargenomen (zie rubriek 4.4). Pediatriche patiënten behandeld met een combinatietherapie van Pegasys en ribavirine vertoonden een vertraging in gewichts- en lengtetoeename na 48 weken behandeling ten opzichte van baseline. Gewicht voor leeftijd- en 'lengte voor leeftijd'-percentielen van patiënten uit de normatieve populatie namen af gedurende de behandeling. Aan het einde van 2 jaar follow-up na de behandeling waren de meeste patiënten weer terug op baseline van de normatieve groeicurvepercentielen voor gewicht en lengte (gemiddeld gewichtspercentiel was 64% op baseline en 60% 2 jaar na behandeling; gemiddeld lengtepercentiel was 54% op baseline en 56% 2 jaar na behandeling). Aan het einde van de behandeling had 43% van de patiënten een verlaging in gewichtspercentiel van 15 percentiel of meer en 25% (13 van de 53) had een verlaging in lengtepercentiel van 15 percentiel of meer op de normatieve groeicurve. Twee jaar na de behandeling bleef 16% van de patiënten (6 van de 38) 15 percentiel of meer onder hun baseline gewichtscurve en 11% (4 van de 38) bleef 15 percentiel of meer onder hun baseline lengtecurve.

Van de patiënten die de originele studie voltooiden, nam 55% (21 van de 38) deel aan de langetermijnfollow-up die doorliep tot aan 6 jaar na de behandeling. De studie toonde aan dat het herstel in groei 2 jaar na de behandeling aanhield tot 6 jaar na de behandeling. Enkele patiënten, die 2 jaar na de behandeling meer dan 15 percentielen onder hun baseline lengtecurve zaten, keerden 6 jaar na de behandeling terug op percentielen vergelijkbaar met de baseline lengtecurve, of er werd een veroorzakende factor geïdentificeerd die niet gerelateerd was aan de behandeling. De hoeveelheid beschikbare gegevens is niet voldoende om te kunnen concluderen dat groeiremming door blootstelling aan Pegasys altijd reversibel is.

Tabel 10: Bijwerkingen gemeld onder pediatriche patiënten geïnfecteerd met HCV en ingedeeld in de 'Pegasys plus ribavirine'-groep in studie NV17424

Systeem/orgaanklassen	Zeervaaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Besmettelijke mononucleose, faryngitis door Streptococcus, influenza, virale gastroenteritis, candidiasis, gastro-enteritis, tandabsces, hordeolum, urineweginfectie, nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hyperglykemie, type 1-diabetes mellitus
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie, angst, hallucinaties, abnormaal gedrag, agressie, boosheid, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, verstoorde aandacht, migraine
Oogaandoeningen		Tijdelijke blindheid, retinale exsudaten, gezichtsvermindering, oogirritatie, pijn in het oog, pruritus aan het oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumstoornissen		Dyspnoe, epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale stoornissen	Pijn in de bovenbuik, stomatitis, misselijkheid, afteuze stomatitis, mondaandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag, pruritus, alopecia	Gezwellen gezicht, erythema fixatum
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Pijn in de skeletspieren	Rugpijn, pijn in de extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysuria, incontinentie, urinewegaandoening
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vaginale afscheiding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Influenza-achtige ziekteverschijnselen, reactie op de injectieplaats, prikkelbaarheid, vermoeidheid	Pyrexia, hematoom door het aanprikken van een bloedvat, pijn
Onderzoeken		Abnormale psychische evaluatie
Chirurgische en medische verrichtingen		Trekken van tanden, cholecystectomie
Sociale omstandigheden		Onderwijsproblemen

Laboratoriumwaarden

Bij verlaging in hemoglobine, neutrofielen, trombocyten of verhoogd ALAT kan dosisverlaging of het permanent staken van de behandeling nodig zijn (zie rubriek 4.2). De meeste laboratoriumafwijkingen, waargenomen tijdens de klinische studie, keerden terug naar baseline kort na het staken van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

4.9 Overdosering

Er zijn overdoseringen gemeld van twee injecties op opeenvolgende dagen (in plaats van een wekelijks interval) tot dagelijkse injecties gedurende 1 week (d.w.z. 1260 mcg/week). Bij geen van deze patiënten traden ongebruikelijke, ernstige of behandelingsbeperkende bijwerkingen op. Er zijn in klinische studies bij respectievelijk niercelcarcinoom en chronische myeloïde leukemie, wekelijks doses tot 540 en 630 mcg toegediend. Dosisbeperkende toxiciteiten waren vermoeidheid, verhoogde leverenzymen, neutropenie en trombocytopenie, overeenstemmend met interferonbehandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, interferon, ATC-code L03A B11

Werkingsmechanisme

De conjugatie van PEG reagens (bis-monomethoxypropyleenglycol) aan interferon-alfa-2a vormt een gepegyleerd interferon-alfa-2a (Pegasys). Pegasys bezit de antivirale en antiproliferatieve *in-vitro*-activiteiten die karakteristiek zijn voor interferon-alfa-2a.

Interferon-alfa-2a is geconjugeerd met bis-[monomethoxypropyleenglycol] tot een substitutiegraad van één mol polymeer/mol eiwit. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 60.000 waarvan het eiwitgedeelte ongeveer 20.000 is.

Farmacodynamische effecten

HCV RNA waarden dalen op een bifasische wijze bij responderende patiënten met hepatitis C die behandeld werden met 180 mcg Pegasys. De eerste dalingsfase doet zich voor 24 tot 36 uur na de eerste dosis Pegasys en wordt gevolgd door de tweede dalingsfase die zich voortzet gedurende de volgende 4 tot 16 weken bij patiënten die een aanhoudende respons bereiken. Ribavirine had geen significant effect op de initiële virale kinetiek gedurende de eerste 4 tot 6 weken bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van ribavirine en gepegyleerd interferon-alfa-2a of interferon-alfa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronische hepatitis B

Voorspelbaarheid van de respons

Een meta-analyse op patiëntniveau van 9 klinische onderzoeken (n = 1423) met Pegasys bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten toonde aan dat HBsAg en HBV-DNA-waarden in week 12 van de behandeling bij bepaalde genotypes voorspellend zijn voor de eindresultaten in week 24 van de behandeling. De operationele kenmerken van deze biomarkers worden weergegeven in tabel 11. Er kan geen enkele biomarker met een cut-off geïdentificeerd worden om alle operationele kenmerken (negatieve voorspellende waarde [NPV], gevoeligheid, specificiteit) en praktische kenmerken (eenvoud, gemak) te optimaliseren. De overweging om de behandeling vroegtijdig te beëindigen moet in de context van een specifieke klinische situatie worden geëvalueerd.

Bij HBeAg-positieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B en C wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 8 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBeAg-seroconversie en HBV-DNA < 2000 IE/ml na 24 weken behandeling (NPV > 90%) niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A en D was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd.

Bij HBeAg-negatieve patiënten met HBV-genotype D-infectie wordt HBsAg > 20.000 IE/ml of HBV-DNA > 6,5 log₁₀ IE/ml in week 12 na aanvang van de behandeling in verband gebracht met een hoge kans dat HBV-DNA < 2000 IE/ml en ALAT-normalisatie na 24 weken behandeling niet worden bereikt. Voor HBV-genotype A was de subgroepgrootte ontoereikend om te worden geanalyseerd. Er kan geen biomarker geïdentificeerd worden met een toereikend resultaat bij HBeAg-negatieve patiënten geïnfecteerd met HBV-genotype B of C.

Andere gepubliceerde 'on treatment'-biomarkers die voorspellend zijn voor het uiteindelijke resultaat van de Pegasys-behandeling kunnen overwogen worden.

Tabel 11: Prestatie van individuele biomarkers in week 12 van de behandeling bij CHB HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten per genotype

Genotype	Cut-off (IE/ml)	NPV	Gevoeligheid	Specificiteit
HBeAg-positief^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV-DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negatief^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV-DNA > 6.5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV= negatieve voorspellende waarde; gevoeligheid = % van alle responders die niet voldoen aan de stopregel; specificiteit = % van alle non-responders die wel voldoen aan de stopregel
 (a) De behandelrespons bij HBeAg-positieve patiënten werd gedefinieerd als HBeAg seroconversie (gedefinieerd als verlies van HBeAg en aanwezigheid van anti-HBe) + HBV-DNA < 2000 IE/ml 6 maanden na de behandeling. De behandelrespons bij HBeAg-negatieve patiënten werd gedefinieerd als HBV-DNA < 2000 IE/ml + ALAT-normalisatie 6 maanden na de behandeling.

In alle klinische studies werden patiënten opgenomen met CHB met een actieve virale replicatie gemeten via HBV-DNA, verhoogde ALAT-spiegels en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. Studie WV16240 betrof patiënten die positief waren voor HBeAg, terwijl studie WV16241 patiënten betrof die negatief waren voor HBeAg en positief voor anti-HBe. De duur van de behandeling was in beide studies 48 weken met 24 weken behandelingsvrije follow-up. Beide studies vergeleken Pegasys plus placebo vs Pegasys plus lamivudine vs lamivudine alleen. Er werden geen patiënten met HBV-HIV-co-infectie opgenomen in deze klinische studies.

De responswaarden aan het eind van de follow-up voor de twee studies zijn weergegeven in Tabel 12. Voor studie WV16240 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid HBeAg seroconversie en HBV-DNA lager dan 10⁵ kopieën/ml. Voor studie WV16241 waren de primaire eindpunten voor de werkzaamheid normalisatie van ALAT en HBV-DNA onder 2 x 10⁴ kopieën/ml. HBV-DNA werd bepaald met behulp van de COBAS AMPLICOR HBV MONITOR Assay (detectiegrens 200 kopieën/ml).

Een totaal van 283/1351 (21%) van de patiënten had gevorderde fibrose of cirrose, 85/1351 (6%) had cirrose. Er was geen verschil in de mate van respons tussen deze patiënten en patiënten zonder fibrose of cirrose.

Tabel 12: Serologische, virologische en biochemische respons bij CHB

Respons-parameter	HBeAg-positief Studie WV16240			HBeAg-negatief / anti-HBe-positief Studie WV16241		
	Pegasys 180 mcg&Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg&Lamivudine 100 mg(N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg&Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg&Lamivudine 100 mg(N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
HBeAg Sero-conversie	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
HBV-DNA-respons *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
ALAT-normalisatie	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
HBsAg Sero-conversie	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* Voor HBeAg-positieve patiënten: HBV-DNA < 10⁵ kopieën /ml
 Voor HBeAg-negatieve/anti-HBe-positieve patiënten: HBV-DNA < 2 x 10⁴ kopieën/ml
 # p-waarde (vs. lamivudine) ≤ 0,01 (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test)

Histologische respons was gelijk voor de drie behandelgroepen in iedere studie; echter patiënten die 24 weken na afloop van de behandeling een aanhoudende respons vertoonden, hadden ook significant vaker een histologische verbetering.

Alle patiënten die de fase III studies afgerond hadden, kwamen in aanmerking deel te nemen aan een langetermijn follow-up studie (WV16866). Onder de patiënten uit studie WV16240 die Pegasys monotherapie ontvingen en deelnamen aan de langetermijn follow-up studie, was de mate van aanhoudende HBeAg seroconversie 12 maanden na afloop van de behandeling 48% (73/153). Voor patiënten uit studie WV16241 die Pegasys monotherapie ontvingen, was de mate van HBV-DNA-respons en ALAT-normalisatie 12 maanden na afloop van de behandeling respectievelijk 42% (41/97) en 59% (58/99).

Chronische hepatitis C

Voorspelbaarheid van de respons
 Zie rubriek 4.2, in Tabel 2.

Dosisrespons bij monotherapie

De dosis van 180 mcg ging in een directe vergelijking met 90 mcg gepaard met een betere aanhoudende virologische respons bij patiënten met cirrose, maar sterk overeenkomende resultaten werden verkregen in een studie bij non-cirrotische patiënten met doses van 135 mcg en 180 mcg.

Bevestigende klinische studies bij niet eerder behandelde volwassen patiënten

In alle klinische studies werden nog niet eerder met interferon behandelde patiënten opgenomen met CHC die bevestigd was door detecteerbare spiegels van serum HCV RNA, verhoogde ALAT-spiegels (met uitzondering van studie NR16071) en een leverbiopsie overeenkomend met chronische hepatitis. In studie NV15495 werden specifiek patiënten opgenomen met een histologische diagnose van cirrose (ongeveer 80%) of overgang naar cirrose (ongeveer 20%). Alleen patiënten met een HIV-HCV-co-infectie waren opgenomen in studie NR15961 (zie Tabel 21). Deze patiënten hadden een stabiele HIV-infectie en het gemiddelde aantal CD4 T-cellen was ongeveer 500 cellen/µl. Voor patiënten met HCV-mono-infectie en HIV-HCV-co-infectie, voor behandelingschema's, behandelduur en studieresultaten zie respectievelijk Tabel 13, 14, 15 en 21. Virologische respons werd gedefinieerd als niet detecteerbaar HCV RNA, gemeten door de COBAS AMPLICOR™ HCV Test, versie 2.0 (detectiegrens 100 kopieën/ml equivalent aan 50 Internationale Eenheden/ml) en een negatief monster, ongeveer 6 maanden na beëindiging van de behandeling, werd gedefinieerd als aanhoudende respons.

Tabel 13: Virologische respons bij CHC-patiënten

	Pegasys monotherapie				Pegasys combinatietherapie		
	niet-cirrotisch en cirrotisch		cirrotisch		niet-cirrotisch en cirrotisch		
	Studie NV15496 + NV15497 + NV15801		Studie NV15495		Studie NV15942		Studie NV15801
	Pegasys180 mcg (N=701)48 weken	interferon-alfa-2a6 MIU/3 MIU/3 MIU (N=478)48 weken	Pegasys180 mcg (N=87)48 weken	interferon-alfa-2a3 MIU (N=88)48 weken	Pegasys180 mcg &ribavirine1000/1200 mg (N=436)48 weken	Pegasys 180 mcg &ribavirine1000/1200 mg (N=453)48 weken	ir M w
Respons aan het eind van behandeling	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	5.
Totaal aanhoudende respons	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	4:

* 95% BI voor het verschil: 11% tot 33%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,001

** 95% BI voor het verschil: 3% tot 16%, p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

De virologische respons van patiënten met HCV mono-infectie behandeld met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en "viral load" vóór behandeling, en in relatie tot genotype, "viral load" vóór behandeling en een "rapid viral response" in week 4, is samengevat in respectievelijk Tabel 14 en Tabel 15. De resultaten van studie NV15942 verschaffen de rationale voor het op basis van genotype, "viral load" bij aanvang en "viral response" in week 4 aanbevolen behandelingschema (zie Tabel 1, 14 en 15). Het verschil tussen de behandelingschema's werd in het algemeen niet beïnvloed door het al dan niet aanwezig zijn van cirrose; daarom zijn de aanbevelingen voor behandeling voor genotype 1, 2 of 3 niet afhankelijk van aanwezigheid van dit kenmerk bij aanvang van de behandeling.

Tabel 14: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en "viral load" vóór behandeling, na combinatietherapie van Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

	Studie NV15942				Studie NV15801
	Pegasys180 mcg &ribavirine800 mg 24 weken	Pegasys180 mcg &ribavirine1000/1200 mg 24 weken	Pegasys180 mcg &ribavirine800 mg 48 weken	Pegasys180 mcg &ribavirine1000/1200 mg 48 weken	Pegasys180 mcg weken
Genotype 1Lage "viral load" Hoge "viral load"	29% (29/101)41% (21/51)16% (8/50)	42% (49/118)*52% (37/71)26% (12/47)	41% (102/250)*55% (33/60)36% (69/190)	52% (142/271)*65% (55/85)47% (87/186)	45% (134/298)53%
Genotype 2/3Lage "viral load" Hoge "viral load"	84% (81/96)85% (29/34)84% (52/62)	81% (117/144)83% (39/47)80% (78/97)	79% (78/99)88% (29/33)74% (49/66)	80% (123/153)77% (37/48)82% (86/105)	71% (100/140)76%
Genotype 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg, 48 weken: Odds Ratio (95% BI) = 1,52 (1,07 tot 2,17). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,020

* Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 48 weken vs Pegasys 180 mcg & ribavirine 1000/1200 mg, 24 weken: Odds Ratio (95% BI) = 2,12 (1,30 tot 3,46). P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,002.

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 1- en 4-patiënten te verkorten tot 24 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende "rapid viral response" waargenomen bij patiënten met een "rapid viral response" in week 4 in studies NV15942 en ML17131 (zie Tabel 15).

Tabel 15: Aanhoudende virologische respons gebaseerd op een "rapid viral response" in week 4 bij genotype 1 en 4 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

Studie NV15942		Studie ML17131	
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken
Genotype 1 RVRLage "viral load" Hoge "viral load"	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)
Genotype 1 zonder RVRLage "viral load" Hoge "viral load"	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- -
Genotype 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotype 4 zonder RVR	(3/6)	(4/6)	-

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4 en HCV RNA niet aantoonbaar in week 24

Hoewel beperkt beschikbaar, duiden de gegevens er op dat verkorting van de behandelduur tot 24 weken geassocieerd kan zijn met een hoger risico op terugval (zie Tabel 16).

Tabel 16: Terugval van de virologische respons aan het eind van de behandeling van de "rapid viral response" populatie

Studie NV15942		Studie NV15801	
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 24 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Genotype 1 RVRLage "viral load" Hoge "viral load"	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)
Genotype 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

De mogelijkheid om de behandeling voor genotype 2- en 3-patiënten te verkorten tot 16 weken is onderzocht op basis van een aanhoudende "viral response" waargenomen bij patiënten met een "rapid viral response" in week 4 in onderzoek NV17317 (zie Tabel 17).

In onderzoek NV17317 bij patiënten die geïnfecteerd zijn met viraal genotype 2 of 3, kregen alle patiënten 180 mcg Pegasys subcutaan eenmaal per week en een ribavirine dosis van 800 mg. De patiënten waren gerandomiseerd naar een behandeling van 16 of 24 weken. Een behandeling van 16 weken resulteerde in een lagere aanhoudende virologische respons (65%) dan een behandeling van 24 weken (76%) (p < 0,0001).

De aanhoudende virale respons die werd bereikt met 16 weken behandeling en met 24 weken behandeling werd ook onderzocht in een retrospectieve subgroep analyse van patiënten die HCV RNA negatief waren op week 4 en een LVL hadden bij aanvang (zie Tabel 17).

Tabel 17: Totale aanhoudende virologische respons gebaseerd op een "rapid viral response" in week 4 bij genotype 2 of 3 na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij CHC-patiënten

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Verskil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	P < 0,0001
Genotype 2 of 3 RVRLage "viral load" Hoge "viral load"	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)	-8,2% [-12,8%; -3,7%] -5,4% [-12%; 0,9%] -9,7% [-15,9%; -3,6%]	P = 0,0006 P = 0,11 P = 0,002

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet aantoonbaar) in week 4

Het is momenteel niet duidelijk of een hogere dosis ribavirine (bijv. 1000/1200 mg/dag op basis van lichaamsgewicht) resulteert in hogere SVR-percentages dan 800 mg/dag wanneer de behandeling wordt verkort tot 16 weken.

De gegevens duiden aan dat verkorten van de behandelduur tot 16 weken geassocieerd wordt met een groter risico op terugval (zie Tabel 18).

Tabel 18: Terugval van de virologische respons na afloop van de behandeling bij genotype 2- of 3-patiënten met een "rapid viral response"

Studie NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 16 weken	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 800 mg 24 weken	Verskil in behandeling [95% BI]	p-waarde
Genotype 2 of 3 RVRLage "viral load" Hoge "viral load"	15% (67/439) 6% (10/155) 20% (57/284)	6% (23/386) 1% (2/141) 9% (21/245)	9,3% [5,2%; 13,6%] 5% [0,6%; 10,3%] 11,5% [5,6%; 17,4%]	P < 0,0001 P = 0,04 P = 0,0002

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml
RVR = rapid viral response (HCV RNA niet detecteerbaar) in week 4

In vergelijking met interferon-alfa-2a werd ook een superieure effectiviteit van Pegasys aangetoond met betrekking tot de histologische respons, inclusief patiënten met cirrose en/of HIV-HCV-co-infectie.

Volwassen non-responder patiënten die eerder behandeld zijn voor chronische hepatitis C.

In studie MV17150, werden non-responder patiënten op voorgaande behandeling met gepegyleerd interferon-alfa-2b plus ribavirine gerandomiseerd naar vier verschillende behandelingen:

- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 60 weken
- Pegasys 360 mcg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 180 mcg/week gedurende nog eens 36 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 72 weken
- Pegasys 180 mcg/week gedurende 48 weken.

Alle patiënten kregen ribavirine (1000 of 1200 mg/dag) in combinatie met Pegasys. Alle behandelarmen hadden een 24 weken durende behandelingsvrije follow-up.

Meervoudige regressie en gepoolde groepsanalyses die de invloed van de behandelduur en het gebruik van inductiedosering evalueerden, lieten duidelijk zien dat de behandelduur van 72 weken de primaire driver was voor het bereiken van een aanhoudende virologische respons. Verschillen in aanhoudende virologische respons (SVR) die zijn gebaseerd op de behandelduur, demografieën en de beste respons op eerdere behandeling zijn weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19: Virologische respons (VR) en aanhoudende virologische respons (SVR) in week 12 bij patiënten met virologische respons in week 12 na behandeling met Pegasys en ribavirine combinatietherapie bij non-responders op peginterferon-alfa-2b plus ribavirine.

Studie MV17150					
	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 of 48 weken (N = 942) Pt met VR in wk 12 ^a (N = 876)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 72 weken (N = 473) SVR in pt met VR in wk 12 ^b (N = 100)	Pegasys 360/180 of 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken (N = 469) SVR in pt met VR in wk 12 ^b (N = 57)		
Totaal Lage "viral load" Hoge "viral load"	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)		
Genotype 1/4 Lage "viral load" Hoge "viral load"	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)		
Genotype 2/3 Lage "viral load" Hoge "viral load"	58% (15/26) (2/5) (11/19)	(4/5) — (3/4)	(3/10) (1/2) (1/7)		
Cirrose status Cirrose Non-cirrose	8% (19/239) 22% (13/633)	(6/13) 59% (51/87)	(3/6) 34% (17/50)		
Beste respons tijdens eerdere behandeling ≥ 2log ₁₀ afname in HCV RNA < 2log ₁₀ afname in HCV RNA Beste eerdere respons ontbreekt	28% (34/121) 12% (39/323) 19% (84/432)	68% (15/22) 64% (16/25) 49% (26/53)	(6/12) 29% (9/31)		

Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml, lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml.

a Patiënten die een virale onderdrukking bereikten (niet aantoonbaar HCV RNA, < 50 IE/ml) in week 12 werden beschouwd als hebbende een virologische respons in week 12. Patiënten waarbij HCV RNA resultaten ontbraken in week 12 werden uitgesloten van de analyse.

b Patiënten die een virale onderdrukking bereikten in week 12 maar bij wie HCV RNA resultaten ontbraken aan het einde van de follow-up werden beschouwd als non-responders.

In de HALT-C studie, werden patiënten met CHC en gevorderde fibrose of cirrose die non-responders waren op eerdere behandeling met interferon-alfa of gepegyleerd interferon-alfa monotherapie of in combinatie met ribavirine behandeld met Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 1000/1200 mg/dag. Patiënten die een niet aantoonbaar niveau van HCV RNA bereikten na 20 weken behandeling, bleven op de Pegasys plus ribavirine combinatietherapie gedurende in totaal 48 weken en werden na het einde van de behandeling gedurende 24 weken gevolgd. De kans op aanhoudende virologische respons varieerde, afhankelijk van het voorafgaande behandelregime, zie Tabel 20.

Tabel 20: Aanhoudende virologische respons in HALT-C per voorafgaand behandelregime bij non-responder populatie

Voorafgaande behandeling	Pegasys 180 mcg & Ribavirine 1000/1200 mg 48 weken
Interferon	27% (70/255)
Gepegyleerd interferon	34% (13/38)
Interferon met ribavirine	13% (90/692)
Gepegyleerd interferon met ribavirine	11% (7/61)

Patiënten met HIV-HCV-co-infectie

De virologische respons van patiënten behandeld met Pegasys monotherapie en met Pegasys en ribavirine combinatietherapie in relatie tot genotype en de "viral load" voorafgaand aan de behandeling voor patiënten met HIV-HCV-co-infectie is hieronder in Tabel 21 weergegeven.

Tabel 21: Aanhoudende virologische respons op basis van genotype en "viral load" vóór behandeling na combinatietherapie met Pegasys en ribavirine bij patiënten met HIV-HCV-co-infectie

Studie NR15961			
	Interferon-alfa-2a 3 MIU & ribavirine 800 mg 48 weken	Pegasys 180 mcg & placebo 48 weken	Pegasys 180 mcg & ribavirine 800 mg 48 weken
Alle patiënten	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotype 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Lage "viral load"	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Hoge "viral load"	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotype 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Lage "viral load"	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Hoge "viral load"	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Lage "viral load" = ≤ 800.000 IE/ml; Hoge "viral load" = > 800.000 IE/ml

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg: Odds Ratio (95% BI) = 5,40 (3,42 tot 8,54), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Pegasys 180 mcg + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 2,89 (1,93 tot 4,32), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0001

* Interferon-alfa-2a 3 MIU + ribavirine 800 mg vs. Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (95% BI) = 0,53 (0,33 tot 0,85), P-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0,0084

In een volgende studie (NV18209) bij patiënten met HIV/HCV-genotype 1-co-infectie, werd behandeling met Pegasys 180 mcg/week vergeleken met ribavirine 800 mg of 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg) per dag gedurende 48 weken. De studie was niet voldoende statistisch onderbouwd voor werkzaamheidsbepalingen. Het veiligheidsprofiel in beide ribavirine groepen kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Pegasys plus ribavirine

combinatietherapie en liet geen relevante verschillen zien, met uitzondering van een lichte stijging in de incidentie van anemie in de groep die de hoge dosis ribavirine gebruikte.

HCV-patiënten met normaal ALAT

In studie NR 16071 werden HCV-patiënten met normale ALAT-spiegels gerandomiseerd op Pegasys 180 mcg/week en ribavirine 800 mg/dag gedurende 24 of 48 weken te krijgen, gevolgd door een 24 weken durende behandelvrije follow-upperiode of geen behandeling gedurende 72 weken. De SVR's gerapporteerd in de behandelarmen van deze studie waren vergelijkbaar met de overeenkomstige behandelarmen van studie NV15942.

Pediatische patiënten

Chronische hepatitis B

Studie YV25718 is uitgevoerd bij niet eerder behandelde pediatische patiënten van 3 tot 17 jaar (51% < 12 jaar) met HBeAg-positieve CHB en ALAT > ULN maar < 10 ULN, bepaald in 2 bloedtesten die ≥ 14 dagen van elkaar zijn afgenomen gedurende 6 maanden voor de eerste dosis van studiemedicatie. Patiënten met cirrose werden niet in deze studie geïncludeerd. Een totaal van 151 patiënten zonder gevorderde fibrose werden 2:1 gerandomiseerd respectievelijk naar Pegasys (groep A, n = 101) of onbehandelde controlegroep (groep B, n = 50). Patiënten met gevorderde fibrose werden toegewezen aan de Pegasys-behandeling (groep C, n = 10). Patiënten in groep A en C (n = 111) werden eenmaal per week behandeld met Pegasys gedurende 48 weken volgens BSA-categorieën, terwijl patiënten in groep B geobserveerd werden gedurende een periode van 48 weken (hoofd-observatieperiode). Patiënten in groep B hadden de keuze om na week 48 van de hoofd-observatieperiode omgezet te worden naar behandeling met Pegasys. Alle patiënten werden gedurende 24 weken na de behandeling (groep A en C) of na de hoofd-observatieperiode (groep B) gevolgd. Na het follow-up-bezoek in week 24 kwamen de patiënten uit groep A, B en C in een langetermijnfollow-upperiode (met een duur van 5 jaar na beëindiging van de behandeling). Responspercentages in groep A en B aan het eind van de 24 weken follow-up worden weergegeven in Tabel 22. De werkzaamheidsrespons op de Pegasys-behandeling in groep C was in lijn met de respons die werd gezien in groep A. Bij pediatische patiënten is de werkzaamheid niet vastgesteld in andere HBV-genotypes dan genotype A-D.

Tabel 22: Serologische, virologische en biochemische respons bij pediatische patiënten met CHB

	Groep A(Pegasys-behandeling)(N = 101)	Groep B**Onbehandeld(N = 50)	Odds ratio (95% BI)	p-waarde
HBeAg-seroconversie	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV-DNA < 20.000 IE/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV-DNA < 2.000 IE/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
ALAT-normalisatie	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
HBsAg-seroconversie	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Verlies van HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Gelijk aan eindpunt HBV-DNA < 10⁵ kopieën/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (IE/ml) = HBV-DNA (kopieën/ml) / 5,26

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

¹ Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd naar genotype (A vs. niet-A) en baseline ALAT (< 5 × ULN en ≥ 5 × ULN))

² Fisher's Exact Test

Het responspercentage van HBeAg-seroconversie was lager bij patiënten met HBV-genotype D, ook bij patiënten met geen tot minimaal verhoogde ALAT-waarden op baseline (zie Tabel 23).

Tabel 23: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij HBV-genotype en baseline ALAT-waarden

	Groep A(Pegasys-behandeling)(N=101)	Groep B**Onbehandeld(N=50)	Odds ratio(95% BI)
HBV-genotype A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 ;78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 ; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 ; 101,2)
Anders	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALAT < 1xULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
>= 1xULN - < 1,5xULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
>= 1,5xULN - < 2xULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
>= 2xULN - < 5xULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 ; 383,0)
>= 5xULN - < 10xULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 ; 20,7)
>= 10xULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Patiëntensubgroep met genotype D had een hoger aandeel met baseline ALAT < 1,5x ULN (13/31) vergeleken met andere genotypegroepen (16/70).

** Patiënten die omgezet zijn naar Pegasys-behandeling na de hoofd-observatieperiode en vóór follow-up in week 24 zijn geteld als non-responders.

Verkennde analyses van beperkte gegevens laten zien dat pediatische patiënten met een grotere daling in HBV-DNA na 12 weken behandeling meer kans hadden op HBeAg-seroconversie na 24 weken follow-up (Tabel 24).

Tabel 24: Het percentage HBeAg-seroconversie (%) bij afname in HBV-DNA tussen baseline en week 12 van de Pegasys-behandeling bij pediatische patiënten

	Percentage HBeAg-seroconversie	Bij HBV-DNA (IE/ml) daling tussen baseline en week 12		
		<1 log ₁₀ daling	1 - <2 log ₁₀ daling	≥2 log ₁₀ daling
Alle genotypes (N=101)				
Responder	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotype A (N=9)				
Responder	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotype B (N=21)				
Responder	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotype C (N=34)				
Responder	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotype D (N=31)				
Responder	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Chronische hepatitis C

In de onderzoeker-gesponsorde CHIPS studie (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) werden 65 kinderen en adolescenten (6-18 jaar) met chronische HCV-infectie behandeld met eenmaal per week subcutaan 100 mcg/m² Pegasys en 15 mg/kg/dag ribavirine gedurende 24 weken (genotype 2 en 3) of 48 weken (alle andere genotypes). Beperkte voorlopige veiligheidsgegevens toonden geen duidelijk verschil met het bekende veiligheidsprofiel van de combinatie bij volwassenen met een chronische HCV-infectie, maar het is belangrijk om te melden dat een mogelijke invloed op de groei niet is gerapporteerd. Gegevens met betrekking tot de werkzaamheid waren vergelijkbaar met de gegevens die werden gemeld bij volwassenen.

In de NV17424 (PEDS-C) studie werden voorheen onbehandelde patiënten in de leeftijd van 5 tot 17 jaar (55% < 12 jaar) met gecompenseerde CHC en detecteerbaar HCV-RNA behandeld met wekelijks 180 mcg x BSA/1,73 m² Pegasys gedurende 48 weken met of zonder 15 mg/kg/dag ribavirine. Alle patiënten werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. In totaal kregen 55 patiënten aanvankelijk de combinatietherapie Pegasys en ribavirine, van wie 51% vrouw, 82% Kaukasisch en 82% geïnfecteerd met HCV-genotype 1. De studieresultaten betreffende werkzaamheid voor deze patiënten zijn samengevat in Tabel 25.

Tabel 25: Aanhoudende virologische respons (SVR) in de NV17424 studie

	Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m ² + Ribavirine 15 mg/kg (N = 55)*
Alle HCV-genotypes**	29 (53%)
HCV-genotype 1	21/45 (47%)
HCV-genotype 2 en 3	8/10 (80%)

*Resultaten wijzen op ondetecteerbaar HCV-RNA gedefinieerd als HCV-RNA minder dan 50 IE/ml 24 weken na behandeling, gebruikmakend van de AMPLICOR HCV-test v2.

**Geplande behandelduur was 48 weken ongeacht het genotype

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane toediening van 180 mcg Pegasys bij gezonde vrijwilligers zijn serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a binnen 3 tot 6 uur meetbaar. Binnen 24 uur wordt ongeveer 80% van de piekconcentratie in het serum bereikt. De absorptie van Pegasys houdt aan met piekconcentraties in het serum die 72 tot 96 uur na toediening worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van Pegasys is 84% en komt overeen met die van interferon-alfa-2a.

Distributie

Peginterferon-alfa-2a wordt voornamelijk in het bloed en het extracellulair vocht aangetroffen hetgeen blijkt uit het verdelingsvolume bij "steady-state" (V_d) van 6 tot 14 liter bij de mens na intraveneuze toediening. Uit bij ratten uitgevoerde massabalans-, weefsel-distributiestudies en autoradiolabeling studies van het gehele lichaam blijkt dat peginterferon-alfa-2a, naast de hoge concentratie in het bloed, wordt verdeeld naar de lever, nieren en het beenmerg.

Biotransformatie

Het metabolisme van Pegasys is niet volledig bekend. Studies bij de rat duiden er echter op dat de nier een belangrijk uitscheidingsorgaan is voor radioactief gemerkt materiaal.

Eliminatie

Bij de mens is de systemische klaring van peginterferon-alfa-2a ongeveer 100 keer lager dan die van het oorspronkelijke interferon-alfa-2a. Na intraveneuze toediening is de terminale halfwaardetijd van peginterferon-alfa-2a bij gezonde vrijwilligers ongeveer 60 tot 80 uur terwijl die voor standaardinterferon 3-4 uur bedraagt. De terminale halfwaardetijd na subcutane toediening bij patiënten is langer, met een gemiddelde waarde van 160 uur (84 tot 353 uur). De terminale halfwaardetijd zou niet alleen de eliminatiefase van de stof kunnen weergeven maar ook de verlengde absorptie van Pegasys.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde personen en patiënten met chronische hepatitis B of C is na toediening eenmaal per week de toename van de blootstelling aan Pegasys dosisproportioneel.

Bij CHB of CHC patiënten cumuleert na 6 tot 8 weken toediening eenmaal per week, de serumconcentratie van peginterferon-alfa-2a twee- tot drievoudig in vergelijking met waarden na enkelvoudige toediening. Na 8 weken toediening eenmaal per week treedt geen verdere cumulatie op. Na 48 weken behandeling is de verhouding tussen piek- en dalconcentratie ongeveer 1,5 tot 2. De serumconcentraties van peginterferon-alfa-2a houden gedurende een hele week aan (168 uur).

Patiënten met verminderde nierfunctie

In een klinisch onderzoek werden 50 CHC-patiënten geëvalueerd met een matig (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) of ernstig (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) verminderde nierfunctie of met een nierziekte in het eindstadium (ESRD) die chronische hemodialyse (HD) nodig hadden. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, waren de peginterferon-alfa-2a-plasmablootstellingen vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie die Pegasys 180 mcg eenmaal per week kregen, was de peginterferon-alfa-2a-blootstelling 60% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Daarom wordt een verlaagde dosis van 135 mcg Pegasys eenmaal per week aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Bij 13 patiënten met ESRD die chronische HD nodig hadden, resulteerde toediening van Pegasys 135 mcg eenmaal per week in 34% lagere peginterferon-alfa-2a-blootstelling dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Diverse onafhankelijke studies hebben echter aangetoond dat bij patiënten met ESRD de 135 mcg dosis veilig en effectief is, en goed wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

Geslacht

De farmacokinetiek van Pegasys is bij gezonde mannen en vrouwen na enkelvoudige subcutane toediening vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Met behulp van populatie-farmacokinetiek is de farmacokinetiek van Pegasys bij pediatriese patiënten met CHB (YV25718) en bij pediatriese patiënten met CHC (NR16141) in kaart gebracht. In beide onderzoeken was de schijnbare klaring en het schijnbaar verdelingsvolume van Pegasys lineair gerelateerd met lichaamsgrootte, d.w.z. ofwel BSA (NR16141) of lichaamsgewicht (YV25718).

Uit studie YV25718 namen totaal 31 pediatriese patiënten van 3 tot 17 jaar met CHB deel aan de PK-substudie en zij kregen Pegasys volgens een BSA-categoriedoseringsregime. Gebaseerd op het populatiefarmacokinetische model was de gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval voor elke BSA-categorie vergelijkbaar met de blootstelling waargenomen bij volwassenen die een dosis van 180 mcg kregen.

Uit studie NR16141 kregen 14 kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar met CHC Pegasys monotherapie met de volgende dosis: 180 mcg x BSA van het kind/1,73 m². Het PK-model ontwikkeld in deze studie toont een lineair verband tussen de BSA en de klaarblijkelijke klaring van het geneesmiddel in het bestudeerde leeftijdsbereik. Dus hoe lager de BSA van het kind, hoe lager de klaring van het geneesmiddel en hoe hoger de uiteindelijke blootstelling. De gemiddelde blootstelling (AUC) tijdens het doseringsinterval wordt geschat 25 tot 70% hoger te zijn dan die waargenomen bij volwassenen die een vaste dosering van 180 mcg krijgen.

Ouderen

In vergelijking met jongere gezonde personen was de absorptie van Pegasys na een enkelvoudige subcutane injectie van 180 mcg Pegasys bij personen ouder dan 62 jaar vertraagd maar hield aan (t_{max} 115 uur vs 82 uur bij respectievelijk ouderen > 62 jaar vs jongeren). De AUC was iets toegenomen (1663 vs 1295 ng·h/ml) maar de piekconcentraties (9,1 vs 10,3 ng/ml) waren gelijk bij personen ouder dan 62 jaar. Op basis van blootstelling aan medicijn, farmacodynamische respons en verdraagbaarheid, is een lagere dosis bij geriatrische patiënten niet nodig (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van Pegasys was hetzelfde bij gezonde personen en bij patiënten met hepatitis B of C. Vergelijkbare blootstelling en farmacokinetische profielen werden gezien bij cirrotische (Child-Pugh graad A) en niet cirrotische patiënten.

Plaats van toediening

Subcutane toediening van Pegasys moet beperkt blijven tot buik en dijbeen omdat op basis van de AUC de mate van absorptie ongeveer 20% tot 30% hoger was na een injectie in de buik en het dijbeen. Blootstelling aan Pegasys was afgenomen in studies die de toediening van Pegasys in de arm vergeleken met toediening in de buik of de dij.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met Pegasys was beperkt als gevolg van de species specificiteit van interferonen. Acute en chronische toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd op cynomolgusapen en de bevindingen bij dieren die peginterferon-alfa-2a kregen, waren van dezelfde aard als de bevindingen bij interferon-alfa-2a.

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met Pegasys. Net als bij andere alfa-interferonen, werd verlenging van de menstruele cyclus waargenomen na toediening van peginterferon-alfa-2a aan vrouwelijke apen. Behandeling met interferon-alfa-2a resulteerde in een statisch significante toename van de abortieve activiteit bij resusapen. Alhoewel er geen teratogene effecten werden waargenomen bij aterm geboren nakomelingen, kunnen ongunstige effecten bij mensen niet worden uitgesloten.

Pegasys plus ribavirine

Pegasys gebruikt in combinatie met ribavirine had bij apen geen effecten die nog niet eerder waren gezien bij één van de actieve stoffen alleen. De belangrijkste behandelingen-gerelateerde verandering was reversibele milde tot matige anemie, waarvan de ernst groter was dan veroorzaakt door elk van de beide actieve stoffen alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Polysorbaat 80
Benzylalcohol
Natriumacetaat
Azijnzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Pegasy 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
3 jaar

Pegasy 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
4 jaar

Pegasy 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (gesiliconiseerd Type I-glas) met een zuigerstop en beschermdopje (rubberbutyl, gelamineerd met fluororesine aan de kant die met het product in aanraking komt) met een injectienaald.

Pegasy 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg en 10 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1 voorgevulde spuit.

Pegasy 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 135 mcg, 90 mcg en 45 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Pegasy 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is voorzien van markeringen die overeenkomen met doses van 180 mcg, 135 mcg en 90 mcg. Verkrijgbaar in een verpakking met 1, 4 of een multi-pack met 12 (2 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie is slechts voor enkelvoudige toediening. De oplossing moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pegasy 90 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/017

Pegasy 135 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasy 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2002
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 maart 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.