

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEGINTRON 120 mikrogram Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 120 mikrogram Peginterferon alfa-2b

**Yardımcı maddeler:** 40 mg Sukroz

0.75 mg Susuz dibazik sodyum fosfat

0.75 mg Monobazik sodyum fosfat dihidrat

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücüsü

Beyaz toz

Berrak ve renksiz çözücü

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1. Endikasyonlar

##### **Kronik Hepatit C :**

*Erişkin hastalar:*

PEGINTRON, karaciğer dekompanseasyonu olmaksızın transaminazları yükselmiş ve serum HCV-RNA ya da anti-HCV pozitif olan (aynı zamanda, HIV enfeksiyonu da mevcut olan, naiv hastalar ve klinik bakımdan stabil hastalar dahil), kronik hepatit C'li erişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4).

PEGINTRON'un bu endikasyonda en iyi kullanım şekli ribavirin ile kombine halde kullanılmasıdır.

Bu kombinasyon, aynı zamanda klinik olarak stabil HIV enfeksiyonu olanlar dahil naiv hastalarda, daha önceki interferon alfa (pegile veya non-pegile) ve ribavirin kombinasyonuna veya interferon alfa monoterapisine yanıtı olmayan hastalarda kullanılır.

**PEGINTRON da dahil olmak üzere interferon monoterapisi, esas olarak ribavirine karşı kontrendikasyon ya da intolerans bulunan olgularda endikedir.**

*Çocuklar ve Ergenler (3 yaşında ve daha büyük):*

PEGINTRON, kompanse karaciğer hastalığı olan, daha önce interferon alfa ile tedavi edilmemiş, 3 yaşında ve daha büyük çocuklardaki kronik hepatit C tedavisinde ribavirinle kombinasyon tedavisi olarak endikedir.

**PEGINTRON ribavirin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, lütfen aynı zamanda ribavirin kapsül veya oral solüsyon KÜB'üne başvurunuz.**

##### **Kronik Hepatit B :**

PEGINTRON ayrıca, kompanse karaciğer hastalığı olan, en az 6 ay süreyle serum HBsAg pozitif ve ayrıca serum HBV DNA pozitif, serum transaminazları yükselmiş HBeAg pozitif ve HBeAg negatif kronik hepatit B'li erişkin hastaların tedavisinde

endikedir. PEGINTRON tedavisine başlanmadan önce kronik hepatit varlığını ve karaciğer hasarının boyutlarını belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki tedaviye alınma kriterleri uygulanmıştır ve bu kriterler kronik hepatit B'li hastaların PEGINTRON ile tedavisine başlanmadan önce göz önünde bulundurulmalıdır:

- Hepatik ensefalopati, varis kanaması, assit veya başka klinik dekompanseasyon belirtilerinin olmaması
- Bilirubin Normal
- Albumin Stabil ve normal sınırlarda
- Protrombin zamanı Erişkinler < 3 saniye uzama
- Nötrofil 1.500/mm<sup>3</sup>
- Trombosit 100.000/ mm<sup>3</sup>

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi yalnızca, kronik hepatit B ve C tedavisi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

##### **Kronik Hepatit C Tedavisi :**

##### **Uygulanacak doz**

PEGINTRON haftada bir kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. Erişkinlerde uygulanacak doz ribavirin ile kombinasyon şeklinde ya da monoterapi olarak kullanılmasına bağlıdır.

##### **Kombinasyon tedavisi**

##### *Erişkin hastalar*

PEGINTRON ribavirin kapsül ile birlikte 1,5 mikrogram/kg/hafta dozunda kullanılır. Ribavirin ile kombine kullanılacak 1,5 mikrogram/kg'lık PEGINTRON dozu **Tablo 1**'de yer alan vücut ağırlıklarına karşılık gelen dozlarda verilebilir. Ribavirin kapsül oral yoldan, her gün iki bölünmüş doz halinde (sabah ve akşamları) yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

**Tablo 1 - Kombinasyon tedavisi dozu**

Vücut ağırlığı (kg)	PEGINTRON		Ribavirin Kapsül	
	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir kez uygulama (ml)	Günlük toplam doz (mg)	Kapsül sayısı (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 <sup>a</sup>
40-50	80	0,4	800	4 <sup>a</sup>
51-64	80	0,5	800	4 <sup>a</sup>
65-75	100	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
76-85	120	0,5	1.000	5 <sup>b</sup>
86-105	150	0,5	1.200	6 <sup>c</sup>
>105	150	0,5	1,400	7 <sup>d</sup>

a: 2 sabah, 2 akşam

b: 2 sabah, 3 akşam

c: 3 sabah, 3 akşam

d: 3 sabah, 4 akşam

### **Tedavi süresi - Naiv Hastalar**

**Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi:** Genotip 1 virüs ile enfekte olan, 12 hafta sonunda virolojik yanıt elde edilemeyen hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları bir hayli düşüktür. (bkz. Bölüm 5.1).

- **Genotip 1:** Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCVRNA negatif kalan genotip 1 enfeksiyonu bulunan ve viral yükü düşük (< 600,000 IU/ml) olan hastalarda 24 haftalık tedaviden sonra tedavi kesilebilir veya 24 hafta daha tedaviye devam edilebilir (toplam 48 haftalık tedavi süresi). Ancak, toplam 24 haftalık tedavi süresi, 48 haftalık tedavi süresine göre daha yüksek bir relaps oranıyla bağlantılı olabilir (bkz. Bölüm 5.1).
- **Genotip 2 ya da 3:** HCV/ HIV ile koenfekte olan ve 48 hafta süreyle tedavi edilmesi gereken hastaların dışında tüm hastaların 24 hafta tedavi edilmesi önerilmektedir.
- **Genotip 4:** Genel olarak, genotip 4 ile enfekte olan hastalar tedavisi zor hastalar olarak değerlendirilmekte ve sınırlı çalışma verilerine (n=66) göre genotip 1 hastalarda olduğu gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir.

### **Tedavi süresi - HCV/HIV koenfeksiyonu**

HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda önerilen tedavi süresi, genotip ne olursa olsun 48 haftadır.

#### *HCV/HIV koenfeksiyonu mevcut olduğunda, yanıt alınıp alınmayacağıının öngörülebilmesi:*

12 haftalık tedavi sonunda erken virolojik yanıt elde edilmesinin (viral yükte 2 log azalma kaydedilmesi veya HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlere inmesinin), kalıcı yanıt alınacağını belirten bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. HCV/HIV ile koenfekte olan ve PEGINTRON ile kombine olarak ribavirin kullanılarak tedavi edilen hastalarda kalıcı yanıt konusundaki negatif tahmin değeri %99 (67/68; çalışma 1) (bkz. Bölüm 5.1); pozitif tahmin değeri %50 (52/104; çalışma 1) olarak gözlenmiştir.

### **Tedavi Süresi – Tekrar tedavi**

**Kalıcı virolojik yanıtın öngörülebilirliği:** 12. haftada serum HCV-RNA düzeyi ölçüm alt sınırının altında olan hastalar; genotipleri ne olursa olsun 48 hafta süreyle tedavi edilmelidir. Tekrar tedavi edilen hastaların 12. haftada virolojik yanıt alınamayanlarında, 48 haftalık tedaviden sonra da kalıcı yanıt elde edilme ihtimali oldukça düşüktür (bkz. Bölüm 5.1).

#### *Çocuklar ve Ergenler (3 yaşında ve daha büyük):*

Çocuk ve ergen hastalarda kullanılacak PEGINTRON dozu vücut yüzölçümüne, Rebetol dozu vücut ağırlığına göre belirlenir. Tavsiye edilen PEGINTRON dozu, haftada birkez subkutan olarak 60 mikrogram/m<sup>2</sup> olup, oral ikiye bölünmüş dozda yemeklerle alınan, günde 15 mg/kg ribavirin ile kombine olarak verilir.

### **Tedavi süresi-Çocuk ve ergen hastalar**

Genotip 1 ve 4 HCV ile enfekte olan PEGINTRON/ribavirin kombinasyonu kullanan çocuk ve ergen hastalarda tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde tedavi öncesine göre 2 log<sub>10</sub>'dan az düşüş varsa veya tedavinin 24. haftasında HCV-RNA saptanabilir düzeyde ise tedaviye son verilmesi önerilmektedir.

- Genotip 1: Önerilen tedavi süresi 1 yıldır.
- Genotip 2 veya 3: Önerilen tedavi süresi 24 haftadır.
- Genotip 4: PEGINTRON/ribavirin klinik çalışmasında Genotip 4 ile enfekte yalnızca 5 çocuk ve ergen tedavi edilmiştir. Önerilen tedavi süresi 1 yıldır.

**Kronik Hepatit C’de PEGINTRON monoterapisi - Erişkinler:**

Monoterapi olarak PEGINTRON rejimi, 0,5 ya da 1,0 mikrogram/kg/hafta'dır. Mevcut formlar içinde en düşük miktarda PEGINTRON içeren flakon veya kalem, 50 mikrogram/05 ml'lidir. Bu nedenle 0,5 mikrogram/kg/hafta’lık doz uygulanması gereken hastaların dozları **Tablo 2**'de gösterildiği gibi hacimce ayarlanmalıdır. 1,0 mikrogram/kg/hafta’lık doz için benzer hacim ayarlaması yapılabilir veya **Tablo 2**'de gösterildiği gibi diğer flakonlar kullanılabilir. PEGINTRON monoterapisi, HCV/HIV koenfekte hastalarda incelenmemiştir.

**Tablo 2 - Monoterapi dozlaması**

Vücut ağırlığı (kg)	0,5 mikrogram/kg		1,0 mikrogram/kg	
	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir uygulama (ml)	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir uygulama (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
> 106**	80	0,4	120	0,5

\* Flakon kullanılmalıdır. Kalemde alınabilen minimum miktar 0,2 ml’dir.  
\*\* > 120 kg olan hastalar 80 mikrogram/0,5 ml’lik flakon kullanılmalıdır.

**Tedavi süresi:** 12. haftada virolojik yanıt veren hastalarda tedavi en az üç ay daha sürdürülmelidir (toplam altı ay). Tedavi süresinin bir yıla uzatılması kararı prognostik faktörlere dayanarak verilmelidir (örn., genotip, yaş > 40, erkek cinsiyet, köprüleşme fibrozisi).

**Kronik Hepatit B Tedavisi :**

*Kronik Hepatit B’de PEGINTRON monoterapisi :*

Monoterapi olarak PEGINTRON rejimi 1,5 mikrogram/kg/hafta'dır.

1,5 mikrogram/kg’lık PEGINTRON dozu **Tablo 3**'de yer alan vücut ağırlıklarına karşılık gelen dozlarda verilebilir.

**Tablo 3 – Monoterapi dozlaması**

Vücut ağırlığı (kg)	PEGINTRON	
	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir kez uygulama (ml)
< 40	50	0,5
40-50	80	0,4
51-64	80	0,5
65-75	100	0,5
76-85	120	0,5
> 85	150	0,5

**Tedavi süresi :** HBeAg pozitif ve negatif olan kronik hepatit B hastaları için önerilen tedavi süresi sırasıyla 24 ve 48 haftadır.

**Tüm Hastalar İçin Doz Modifikasyonu :**

PEGINTRON monoterapisi ya da PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi sırasında şiddetli advers reaksiyonlar ya da laboratuvar anormallikleri gelişir ise, her iki ürünün de dozajları, eğer uygun ise, advers reaksiyonlar gerileinceye kadar modifiye edilir. Tedavinin sonucu için doza bağlı kalma önemli olabileceğinden, doz mümkün olduğunca önerilen standart doza yakın olmalıdır. Klinik araştırmalarda doz modifikasyonu için rehber kurallar geliştirilmiştir.

**Kronik Hepatit C Kombinasyon Tedavisinde Doz Azaltımı İçin Rehber Kurallar**

**Tablo 4a**

<b>Tablo 4a - Kombinasyon tedavisinde (ribavirin ile) laboratuvar parametrelerine göre doz modifikasyon kuralları</b>			
<b>Laboratuvar değerleri</b>	<b>Yalnızca ribavirinin günlük dozu indirilir (bkz. not 1) :</b>	<b>Yalnızca PegIntron dozu indirilir (bkz. not 2):</b>	<b>Kombinasyon tedavisi durdurulur:</b>
Hemoglobin	8.5 ile < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erişkinler: Hemoglobin: (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda) Çocuklarda ve ergenlerde: uygulanamaz	tedavi esnasında herhangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde $\geq 2$ g/dl düşüş (sürekli doz azaltımı)		dört hafta süreyle doz azaltımından sonra < 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Nötrofiller	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombositler	-	< $50 \times 10^9/l$ (erişkinlerde) < $70 \times 10^9/l$ (çocuklarda ve ergenlerde)	< $25 \times 10^9/l$ (erişkinlerde) < $50 \times 10^9/l$ (çocuklarda ve ergenlerde)
Bilirubin – direkt	-	-	$2,5 \times \text{NÜS}^*$
Bilirubin - indirekt	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 hafta süreyle)
Serum Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin Klerensi	-	-	CrCL < 50ml/min dak ise ribavirini kesiniz
Alanin aminotransferaz (ALT)  Veya  Aspartat aminotransferaz (AST)	-	-	Başlangıç değerinin iki katı ve normalin üst sınırının 10 katından daha yüksek*  Başlangıç değerinin iki katı ve normalin üst sınırının 10 katından daha yüksek*

\* Normalin üst sınırı

- Not 1: Erişkinlerde yalnızca ribavirin dozunu günde 600 mg'a düşürün. Ribavirin dozu günde 600 mg'a düşürülen hastalar; sabahları 200 mg'lık bir kapsül, akşamları 200 mg'lık iki kapsül alır. Çocuk ve ergen hastalarda ribavirin dozu ilk seferde günde 12 mg/kg'a, ikinci seferde günde 8 mg/kg'a düşürülür.
- Not 2: Erişkinlerde yalnızca PEGINTRON dozunu yarıya düşürün, PEGINTRON'un çocuk ve ergen hastalardaki doz azaltımı, ilk seferde haftada 40 mikrogram/m<sup>2</sup>'ye, ikinci seferde haftada 20 mikrogram/m<sup>2</sup>'ye şeklindedir.

Erişkinlerde PEGINTRON dozu, reçete edilen doz yarıya indirilerek ya da **Tablo 4b**'de gösterildiği gibi daha düşük doz formu kullanılarak azaltılabilir. Çocuklardaki ve ergenlerdeki doz azaltımı önerilen dozun; başlangıçta kullanılan haftada 60 mikrogram /m<sup>2</sup>'den önce haftada 40 mikrogram/m<sup>2</sup>'ye, daha sonra da gerekirse haftada 20 mikrogram /m<sup>2</sup>'ye düşürüldüğü, iki-basamaklı bir süreçle gerçekleştirilir.

**Tablo 4b**

<b>Tablo 4b – Erişkinlerde Kombinasyon tedavisinde azaltılmış PEGINTRON dozları</b>				
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	<b>Hedef azaltılmış doz (mikrogram)</b>	<b>Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)</b>	<b>Haftada bir uygulama (ml)</b>	<b>Verilen miktar (mikrogram)</b>
< 40	25	50*	0,25	25
40-50	32	50	0,3	30
51-64	40	50	0,4	40
65-75	50	50	0,5	50
76-85	60	80	0,4	64
> 85	75	100	0,4	80

\* Flakon kullanılmalıdır. Kalemde alınabilen minimum miktar 0,2 ml'dir.

### **Erişkinlerde PEGINTRON Monoterapisinde Doz Azaltımı İçin Rehber Kurallar**

PEGINTRON monoterapisi uygulanan erişkin hastalar için doz modifikasyonu rehber kuralları **Tablo 5a**'da gösterilmektedir.

**Tablo 5a**

<b>Tablo 5a - Erişkinlerde laboratuvar parametrelerine göre PEGINTRON monoterapisi için doz modifikasyonu rehber kuralları</b>		
<b>Laboratuvar değerleri</b>	<b>PEGINTRON dozu yarıya indirilir:</b>	<b>PEGINTRON durdurulur:</b>
Nötrofiller	< 0.75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombositler	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	< 25 x 10 <sup>9</sup> /l

*Kronik hepatit C tedavisi için,* 0,5 mikrogram/kg PEGINTRON monoterapisi alan erişkin hastalarda doz azaltımı reçete edilen dozun yarıya indirilmesi ile yapılmalıdır. PEGINTRON'un kalem formundan minimum 0,2 ml alınabildiğinden, gerekli olduğunda 50 mikrogram/0,5 ml'lik flakon kullanılmalıdır.

*Kronik hepatit C tedavisi için,* 1,0 mikrogram/kg PEGINTRON monoterapisi alan erişkin hastalarda doz azaltımı, reçete edilen dozun yarıya indirilmesi ya da **Tablo 5b**'de gösterildiği gibi daha düşük bir doz içeren formunun kullanılması ile yapılabilir.

**Tablo 5b**

<b>Tablo 5b - Erişkinlerde 1,0 mikrogram/kg monoterapi rejiminde azaltılmış PEGINTRON dozları</b>				
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	<b>Hedef azaltılmış doz (mikrogram)</b>	<b>Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)</b>	<b>Haftada bir uygulama (ml)</b>	<b>Verilen miktar (mikrogram)</b>
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
>106	60	80	0,4	64

\* Flakon kullanılmalıdır. Kalemde alınabilen minimum miktar 0,2 ml'dir.

*Kronik hepatit B tedavisi için,* 1,5 mikrogram/kg PEGINTRON monoterapisi alan hastalarda doz azaltımı reçete edilen dozun yarıya indirilmesi ya da **Tablo 5c**'de gösterildiği gibi daha düşük bir doz içeren formunun kullanılması ile yapılabilir.

**Tablo 5c**

<b>Tablo 5c – 1,5 mikrogram/kg monoterapi rejiminde azaltılmış PEGINTRON dozları</b>				
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	<b>Hedef azaltılmış doz (mikrogram)</b>	<b>Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)</b>	<b>Haftada bir uygulama (ml)</b>	<b>Verilen miktar (mikrogram)</b>
30-35	25	50*	0,25	25
36-45	30	50	0,30	30
46-56	40	50	0,40	40
57-72	50	50	0,50	50
73-89	60	80	0,40	64
90-106	75	80	0,50	80
>106	90	100	0,45	90

\* Flakon kullanılmalıdır. Kalemde alınabilen minimum miktar 0,2 ml'dir.

### **Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliğinde kullanım:**

*Monoterapi:* PEGINTRON orta dereceli veya şiddetli renal yetersizlikte dikkatli kullanılmalıdır. Orta dereceli renal disfonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika), PEGINTRON'un başlangıç dozu %25 azaltılmalıdır. Şiddetli renal disfonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-29 ml/dakika) PEGINTRON'un başlangıç dozu %50 azaltılmalıdır. Kreatinin klerensi < 15 ml/dakika olan hastalarda PEGINTRON kullanımına ilişkin veriler mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.1). Hemodiyaliz hastaları dahil şiddetli renal yetersizliği olan hastalar yakından izlenmelidir. Eğer tedavi sırasında renal fonksiyonda azalma olursa PEGINTRON terapisi kesilmelidir.

*Kombinasyon terapisi:* Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalar ribavirinle kombine olarak PEGINTRON ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1). Ribavirin ile kombine edildiğinde, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastaların anemi gelişimi açısından daha dikkatli şekilde izlenmeleri gerekir.

**Karaciğer bozukluğunda kullanım:** Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda PEGINTRON tedavisinin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir; bu nedenle bu hastalarda PEGINTRON kullanılmamalıdır.

**Yaşlılarda (≥ 65 yaş) kullanım:** PEGINTRON farmakokinetiği üzerinde yaşa bağlı görünür herhangi bir etki bulunmamaktadır. Tek doz PEGINTRON ile tedavi edilen yaşlı hastalardan alınan veriler, PEGINTRON dozunda yaşa bağlı bir değişikliğin gerekli olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1).

**18 yaşın altındaki hastalarda kullanım:** PEGINTRON çocuklarda ve ergenlerde (3 yaşında ve daha büyük) ribavirinle kombinasyon şeklinde kullanılabilir. (bkz. Bölüm 5.1).

#### **4.3. Kontrendikasyonları**

- Etkin madde ya da herhangi bir interferon veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Önceden var olan şiddetli bir kalp hastalığı öyküsü, son altı ay içinde stabil olmayan ya da kontrol altında olmayan kalp hastalıkları dahil (bkz. Bölüm 4.4),
- Şiddetli, güçten düşürücü tıbbi durumlar
- Otoimmün hepatit ya da öyküde otoimmün hastalık bulunması,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da dekompanse karaciğer sirozu,
- Önceden var olan tiroid hastalığı (klasik tedavi ile kontrol altına alınamıyor ise),
- Epilepsi ve/veya santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonlarında bozulma,
- Child-Pugh skoru 6 ve üzerinde olan, siroz gelişmiş ve HIV ve hepatit C koenfeksiyonu olan hastalar.
- PEGINTRON ile telbivudin kombinasyonu.

#### Pediyatrik popülasyon

- Şiddetli psikiyatrik bozukluğun veya öyküsünün; özellikle de şiddetli depresyonun, intihar düşüncelerinin veya intihar girişimlerinin mevcut olması.

#### Kombinasyon tedavisi

PEGINTRON, kronik hepatit C hastalarında, ribavirin ve boceprevir ile kombine kullanılacak olursa bu ilaçların Kısa Ürün Bilgisine de bakınız.



#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Psikiyatrik ve Santral Sinir Sistemi (SSS):** PEGINTRON tedavisi sırasında ve esasen 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gibi şiddetli SSS etkileri gözlemlenmiştir. Alfa interferonlar ile agresif davranış (öldürme düşüncesi bazen diğer kişilere yönelen), bipolar bozukluklar, mani, konfüzyon ve mental durum bozuklukları gibi başka SSS belirtileri gözlenmiştir.

Hastalar psikiyatrik bozukluk semptomları ve bulguları yönünden yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi gereksinimi göz önüne alınmalıdır. Psikiyatrik semptomlar devam ettiğinde veya kötüleştiğinde veya intihar düşünceleri saptandığında PEGINTRON tedavisinin kesilmesi ve hastanın uygun psikiyatrik müdahaleyle izlenmesi önerilir.

*Şiddetli psikiyatrik bozukluğu bulunan veya şiddetli psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalar:* Peginterferon alfa-2b tedavisinin şiddetli psikiyatrik durumları veya öyküsü bulunan hastalarda gerekli olduğuna karar verirse bu tedaviye yalnızca hastanın psikiyatrik durumunun uygun tanısı ve tedavisinden sonra başlanmalıdır.

- PEGINTRON'un şiddetli psikiyatrik bozukluğun veya öyküsünün mevcut olduğu çocuklarda ve ergenlerde kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Ribavirinle kombinasyon şeklinde interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde bu tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki 6 aylık takip döneminde intihar düşünceleri ve girişimleri erişkinlerdekinden daha fazla bildirilmiştir (%2.4'e karşılık %1). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuk ve ergen hastalarda da depresyon, emosyonel labilite ve uyku hali gibi diğer psikiyatrik advers olaylar da görülmüştür.

*Madde kullanımı/kötüye kullanımı olan hastalar:*

HCV ile enfekte ve aynı zamanda madde kullanım bozuklukları da (alkol, esrar vb.) olan hastalarda, alfa interferon ile tedavi edildikleri dönemde psikiyatrik bozuklukların gelişmesi veya mevcut psikiyatrik bozukluk semptomlarının şiddetlenmesi riski artmaktadır. Bu hastalarda alfa interferon tedavisinin gerekli olduğuna karar verirse, eş zamanlı psikiyatrik bozuklukların varlığı ve diğer maddelerin kullanılma potansiyeli tedaviye başlanmadan önce dikkatle değerlendirilmeli ve uygun şekilde müdahale yapılmalıdır. Gerekirse, hastayı değerlendirmek, tedavi etmek ve izlemek için bir psikiyatri uzmanı veya madde bağımlılığı uzmanını içeren disiplinlerarası bir yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar tedavi süresince ve hatta tedavi kesildikten sonra da yakından takip edilmelidir. Psikiyatrik bozuklukların ve madde kullanımının tekrarlanması veya gelişmesi durumunda erken girişim önerilir.

#### **Büyüme ve gelişme (çocuklar ve ergenler)**

Yaşları 3-17 arasında değişen hastalarda süresi 48 haftaya varan tedavi döneminde, kilo kaybı ve büyüme inhibisyonuyla yaygın olarak karşılaşılmıştır. Pegile interferon/ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocuklara ilişkin mevcut uzun dönemli veriler önemli ölçüde büyüme geriliğine işaret etmektedir. Çocukların %32'sinde (30/94), tedavi bırakıldıktan 5 yıl sonra yaşa göre olması gereken boyda >15 persentil azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

*Çocuklarda yarar/risk değerlendirmesinin her hastada ayrı ayrı yapılması*

Tedaviden beklenen fayda, klinik çalışmalarda çocuklarda ve ergenlerde gözlenen güvenilirlik bulguları gözönüne alınarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

- Kombinasyon tedavisinin büyüme inhibisyonuna yol açığının ve bazı hastalarda

boy kısalmasına neden olduğunun göz önünde tutulması önemlidir

- Bu risk çocuktaki hastalığın özellikleri, örneğin hastalığın ilerlediğini gösteren kanıtlar (özellikle fibroz), hastalığın ilerlemesi üzerinde olumsuz etki gösterebilecek, mevcut diğer hastalıklar (örneğin HIV enfeksiyonu) ve yanıtla ilişkili prognoz faktörleri (HCV genotipi ve virus yükü) dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Eğer mümkünse çocuk, büyüme inhibisyonu riskinin azaltılması amacıyla, puberte çağındaki büyüme hızlanması gerçekleşikten sonra tedavi edilmelidir. Veriler sınırlı olsa da, 5 yıllık gözlemsel takip çalışmasında cinsel olgunlaşma üzerinde uzun vadede etkilere dair hiçbir bulgu kaydedilmemiştir.

Onkoloji endikasyonlarında daha yüksek dozlar kullanıldığında, genellikle yaşlılarda olmak üzere bazı hastalarda ensefalopati vakaları dahil olmak üzere daha şiddetli obtundasyon (duyuların körelmesi; uyarılara verilen yanıtın hafif-orta derecede azalmasıyla ve ağrı duyusunda azalmayla birlikte zihin bulanıklığı) ve koma gözlenmiştir. Bu etkiler genellikle bir süre sonra düzelerse de, az sayıdaki hastada tam düzeme süresi üç haftaya kadar uzamıştır. Yüksek interferon alfa dozlarına çok ender olarak nöbetlerin eşlik ettiği bildirilmiştir.

Seçilmiş kronik hepatit C çalışmalarında tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce, karaciğer biyopsisi yapılmış fakat bazı durumlarda (örn., genotip 2 ve 3 hastaları) histolojik doğrulama olmaksızın tedavi mümkün olmuştur. Güncel tedavi kılavuzları göz önüne alınarak tedaviye başlamadan önce karaciğer biyopsisine gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

**Akut aşırı duyarlılık:** İnterferon alfa-2b tedavisi sırasında akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafaksi) seyrek olarak gözlenmiştir. PEGINTRON ile tedavi esnasında böyle bir reaksiyon gelişirse tedavi durdurulmalı ve derhal gerekli tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Geçici deri döküntüleri tedaviye ara verilmesini gerektirmez.

**Kardiyovasküler sistem:** İnterferon alfa-2b tedavisinde de olduğu gibi konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve/veya geçmişinde ya da halen aritmik bozuklukları bulunan ve PEGINTRON tedavisi görmekte olan hastaların yakından izlenmeleri gerekir. Geçmişten beri kardiyak anormallikleri olan hastaların tedaviden önce ve tedavi döneminde elektrokardiyogramlarının alınması önerilmektedir. Kardiyak aritmiler (temel olarak supraventriküler) genellikle klasik tedaviye yanıt verir ancak PEGINTRON tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. Kalp hastalığı öyküsü olan çocuklarda veya ergenlere dair hiçbir veri yoktur.

**Karaciğer fonksiyonu:** Bütün interferonlarda olduğu gibi, pıhtılaşma faktörlerinde karaciğer dekompanseasyonunu gösterebilecek şekilde uzama gelişen hastalarda PEGINTRON tedavisi durdurulmalıdır.

**Ateş:** Ateş, interferon tedavisi sırasında sıklıkla bildirilen grip benzeri sendrom ile ilişkili olabilmektedir ancak inatçı ateşin diğer nedenleri dışlanmalıdır.

**Hidrasyon:** PEGINTRON tedavisi altındaki hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır çünkü alfa interferonlar ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı azalmasına bağlı hipotansiyon görülmüştür. Sıvı replasmanı gerekli olabilir.

**Pulmoner değişiklikler:** İnterferon alfa ile tedavi edilen hastalarda zaman zaman ölümcül olabilen pulmoner infiltrasyonlar, pnömonit ve pnömoni seyrek olarak gözlenmiştir. Ateş, öksürük, dispne ya da diğer solunum semptomlarının geliştiiği herhangi bir hastada akciğer radyografisi çekilmelidir. Akciğer radyografisinde pulmoner infiltrasyonlar görülürse ya da akciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri varsa hasta yakından izlenmeli ve eğer gerekirse interferon alfa uygulanması sonlandırılmalıdır. İnterferon alfa uygulamasına derhal son verilmesi ve kortikosteroidler ile tedavi akciğerdeki advers olayların düzelmesini sağlar.

**Otoimmün hastalık:** Alfa interferonlar ile tedavi esnasında oto-antikörlerin ve otoimmün bozuklukların geliştiiği bildirilmiştir. Otoimmün bozukluk gelişimine yatkınlığı olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. Otoimmün bozukluk ile uyumlu belirti ve semptomları olan hastalar dikkatle incelenmeli ve interferon tedavisine devam etmenin yararı/riski tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Tiroid değişiklikleri ve Bölüm 4.8).

İnterferonla tedavi edilen kronik hepatit C hastalarında Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu sendrom gözlerde, işitme sisteminde, beyin-omurilik membranlarında ve deride gelişen, granüloamatöz, inflamatuvar bir bozukluktur. Söz konusu sendromdan kuşku duyulduğunda, antiviral tedavi durdurulmalı ve kortikosteroid tedavisi düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

**Oküler değişiklikler:** Retina kanamaları, retinal eksüdatalar, seröz retina dekolmanı ve retinal arter ya da ven obstrüksiyonunu içeren oftalmolojik bozukluklar, alfa interferonlar ile tedavi sonrasında seyrek olgularda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Her hastaya mutlaka başlangıçta göz muayenesi yapılmalıdır. Görme keskinliğinde azalma ya da görme alanı kaybı gibi oküler semptomlardan şikayet eden hastalara da hemen uygun şekilde tam göz muayenesi yapılmalıdır. PEGINTRON tedavisi altındaki hastalarda, özellikle diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi retinopati ile ilişkili olabilecek bozukluğu olan hastalara periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır. Yeni ya da kötüleşen oftalmolojik bozukluğu olan hastalarda PEGINTRON tedavisinin sonlandırılması düşünölmelidir.

**Tiroid değişiklikleri:** İnterferon alfa ile kronik hepatit C tedavisi gören erişkin hastalarda sık olmasa da, gerek hipotiroidizm gerekse hipertiroidizm şeklinde tiroid anormallikleri gelişmiştir. Tiroid stimölan hormon (TSH) düzeyleri, PEGINTRON /ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %21’inde yükselmiş, bir diğer yaklaşık %2’sinde geçici olarak normalin alt sınırının altına inmiştir. PEGINTRON tedavisine başlanmadan önce TSH düzeyleri değerlendirilmeli ve tiroide herhangi bir anormallik saptanırsa, klasik tedaviyle tedavi edilmelidir. Eğer hastada tedavinin seyri sırasında olası bir tiroid fonksiyon bozukluğu ile uyumlu semptomlar gelişir ise, TSH düzeyleri ölçölmelidir. Tiroid fonksiyon bozukluğu varlığında, eğer TSH düzeyleri ilaçlar ile normal sınırlar içinde tutulabiliyorsa, PEGINTRON tedavisine devam edilebilir. Çocuklar ve ergenler, tiroid disfonksiyonunu gösteren kanıtlar (örn., TSH) bakımından 3 ayda bir izlenmelidir.

**Metabolik bozukluklar:** Hipertrigliseridemi ve bazen şiddetli olabilen hipertrigliseridemi alevlenmesi gözlenmiştir. Bu yüzden lipid düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

**HCV/HIV Koenfeksiyonu:****Mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz:**

HIV ile koenfekte olan ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi (HAART) alan hastalar laktik asidoz gelişmesi açısından artmış risk altında olabilir. HAART'a PEGINTRON ve ribavirin eklerken dikkatli olunmalıdır (bkz. Ribavirin KÜB).

**İlerlemiş sirozu olan, HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda karaciğer dekompanseasyonu:**

İlerlemiş sirozu olan ve HAART alan koenfekte hastalar karaciğer dekompanseasyonu ve ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Bu hasta alt grubunda tedaviye tek başına veya ribavirin ile birlikte alfa interferon eklenmesi riski daha da artırabilir. Didanozin tedavisi ve serum bilirübin düzeylerinin yüksek olması bu gibi hastalardaki, başlangıçta mevcut olan ve karaciğerde dekompanseasyon riskini artıran faktörlerdendir.

HCV/ HIV ile koenfekte olan, dolayısıyla hem antiretroviral (ARV) tedavi, hem anti-hepatit tedavi alan hastalar, Child-Pugh skoru tedavi sırasında değerlendirilerek yakından izlenmelidir. Karaciğer dekompanseasyonu gelişen hastalarda anti-hepatit tedavi derhal durdurulmalı ve ARV tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

**HCV/ HIV ile koenfekte olan hastalarda hematolojik anormallikler:**

HCV/HIV ile koenfekte olan ve PEGINTRON /ribavirin tedavisi ve HAART uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik anormalliklerin gelişme riski, yalnızca HCV ile enfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hastaların büyük bölümü doz azaltılarak tedavi edilebilirse de, söz konusu hasta popülasyonundaki hematolojik parametreler yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve aşağıdaki "Laboratuvar testleri" ve Bölüm 4.8).

PEGINTRON ve ribavirin kombinasyon tedavisiyle birlikte zidovudin kullanan hastalarda anemi gelişme riski artmış olduğundan zidovudinin bu kombinasyonla birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

**CD4 sayısı düşük olan hastalar:**

HCV/HIV ile koenfekte olan, CD4 sayıları < 200 hücre/mikrolitre hastalarda etkililik ve güvenilirlik verileri sınırlı olduğundan (N=25); CD4 sayısı düşük olan hastalar ihtiyatla tedavi edilmelidir.

Her bir ürüne özgü toksisiteler ve bunların tedavisi ile PEGINTRON /ribavirin tedavisiyle örtüşen toksisite potansiyeli hakkında bilgi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

**Dental ve periodontal bozukluklar:** PEGINTRON ve ribavirin kombinasyon terapisi alan hastalarda diş kaybına yol açabilen dental ve periodontal bozukluklar bildirilmiştir. Buna ek olarak PEGINTRON ve ribavirinle uzun dönemli tedavi sırasında ağız kuruluşunun dişler ve ağız içerisinde mukoza membranları üzerinde zarar verici bir etkisi olabilir. Hastalar günde iki defa dişlerini iyice fırçalamalı ve düzenli olarak diş muayenesinden geçmelidir. İlâveten bazı hastalarda kusma meydana gelebilir. Böyle bir reaksiyon oluştuğundan sonra hastaların ağızlarını iyice çalkalamaları tavsiye olunur.

**Organ nakli yapılan hastalar:** Karaciğer veya başka bir organ nakli yapılan hastalarda hepatit C tedavisinde, tek başına veya ribavirin ile birlikte verilen PEGINTRON'un etkililik ve güvenliliğiyle ilgili çalışma yoktur. Ön veriler, interferon alfa tedavisinin böbrek greft reddinde artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Karaciğer greft reddi de bildirilmiştir.

**Diğer:** İnterferon alfanın, önceden var olan psöriyatik hastalığı ve sarkoidozisi alevlendirdiğini bildiren raporlar nedeniyle, psöriyazisli ve sarkoidozisli hastalarda PEGINTRON kullanılması yalnızca potansiyel yarar potansiyel riskten fazla ise önerilmektedir.

**Laboratuvar testleri:** Bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce standart hematolojik testler, kan kimya testleri ve tiroid fonksiyon testi yapılmalıdır. PEGINTRON tedavisine başlamadan önce bir rehber olabilecek kabul edilebilir başlangıç değerleri şöyledir:

- Trombositler  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Nötrofil sayımı  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- TSH düzeyi normal sınırlar içinde olmalıdır

Laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2. ve 4. haftasında yapılmalı ve daha sonra klinik olarak uygun görüldüğü şekilde periyodik olarak sürdürülmelidir. HCV-RNA, tedavi sırasında periyodik olarak ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Uzun süreli idame monoterapisi

Bir klinik çalışmada, düşük dozda peginterferon alfa-2b'nin (0.5 mikrogram/kg/hafta) tedaviye yanıt vermeyen, kompanse sirozlu hastalarda hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla verilen uzun süreli idame monoterapisinde (ortalama süre 2.5 yıl) etkili olmadığı gösterilmiştir. İlk klinik olayın (karaciğer dekompanasyonu, hepatoselüler karsinom, ölüm ve/veya karaciğer nakli) geliştiği tarihe kadar geçen süre üzerinde hiç tedavi uygulanmamasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı hiçbir etki gözlenmemiştir. Bu nedenle PEGINTRON uzun dönemli idame monoterapisi olarak kullanılmamalıdır.

#### **PEGINTRON'un bazı yardımcı maddeleri ile ilgili önemli bilgiler**

Bu tıbbi ürün 0,7 ml'de 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) içermektedir, diğer bir deyişle "sodyumsuz" olduğu kabul edilebilir.

Fruktoz intoleransı, glukoz galaktoz malabzorpsiyonu veya sukraz-izomaltaz eksikliği gibi seyrek görülen kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkin hastalarda yapılmıştır.

Dört hafta boyunca haftada 1 kez PEGINTRON (1,5 mikrogram/kg) uygulanan kronik hepatit C'li hastalarda P450 substratlarının değerlendirildiği bir çok-doz araştırma çalışmasının sonuçları, CYP2D6 ve CYP2C8/9 aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir. CYP1A2, CYP3A4 ya da N-asetiltransferaz aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir.

Peginterferon alfa-2b ile birlikte özellikle varfarin ve fenitoin (CYP2C9) ve flekainid (CYP2D6) gibi terapötik penceresi dar olan, CYP2D6 ve CYP2C8/9 ile metabolize olan ilaçlar uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Bu bulgular kısmen, PEGINTRON tedavisi gören hastalarda azalmış hepatik inflamasyon nedeniyle düzelen metabolik kapasite ile ilgili olabilir. Hafif metabolik karaciğer bozukluğuna duyarlı ve terapötik penceresi dar olan ilaç alan hastalarda, kronik hepatit için PEGINTRON tedavisine başlanırken dikkatli olunması önerilir.

Çok-dozlu bir farmakokinetik çalışmasında, PEGINTRON ile ribavirin arasında farmakokinetik etkileşim kaydedilmemiştir.

**Metadon:** Stabil metadon ile idame tedavisi altında olan ve daha önce peginterferon alfa-2b almamış kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye 4 hafta süreyle subkutan 1.5 mikrogram/kg/hafta PEGINTRON eklendiğinde, R-metadonun eğri altında kalan alanı (EAA) yaklaşık %15 (EAA oranı için %95 GA: %103-128) oranında artış göstermiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Ancak hastalar hastalar solunum depresyonu ve artmış sedatif etkilerin belirti ve semptomları yönünden yakından izlenmelidir. Özellikle yüksek doz metadon tedavisi altındaki hastalarda QT uzaması riski dikkate alınmalıdır.

#### HCV/HIV koenfeksiyonunun mevcut olması

Nükleozid analogları: Nükleozid analoglarının tek başlarına veya diğer nükleozidlerle kombinasyon şeklinde kullanılması laktik asidozla sonuçlanmıştır. Ribavirin farmakolojik olarak, pürin nükleozidlerinin fosforillenmiş metabolitlerinin *in vitro* artmasına neden olur ve bu aktivite didanozin ya da abakavir gibi purin nükleoziti analoglarının laktik asidoza yol açma riskini artırır. Ribavirin ve didanozinin birlikte verilmesi önerilmemektedir. Özellikle laktik asidoz ve pankreatit olmak üzere mitokondriyal toksisitenin geliştiği ve bazen ölümlle sonuçlandığı bildirilmiştir (bkz. ribavirin KÜB).

Zidovudinin, HIV tedavi rejiminin bir parçası olarak kullanıldığı hastalarda aneminin, mekanizmasının tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, ribavirine bağlı olarak şiddetlendiği bildirilmiştir. Zidovudin ve ribavirinin eş zamanlı kullanımı, anemi riskinin artması nedeniyle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Kombinasyon şeklindeki antiviral tedaviye (ART) başlanmış olan hastalarda zidovudin yerine başka bir ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu özellikle, zidovudine bağlı anemi hikayesi bulunan hastalarda önemlidir.

#### Telbivudin

Günde 600 mg telbivudin ile haftada bir kez subkutan yolla uygulanan 180 mikrogram pegile interferon alfa-2a kombinasyonunun araştırıldığı bir klinik çalışma, bu kombinasyonun periferik nöropati gelişme riskini arttırdığını göstermektedir. Bu olayların ardındaki mekanizma bilinmemektedir (bkz. telbivudin KÜB Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5). Ayrıca kronik hepatit B tedavisinde telbivudin ile interferonların kombinasyonunun güvenilirlik ve etkililiği gösterilmemiştir. Bu nedenle PEGINTRON ile telbivudin kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

## **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

### **Genel Tavsiye:**

PEGINTRON'un gebelik kategorisi C'dir. Ribavirin'le kombinasyon halinde gebelik kategorisi X.

### **Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

PEGINTRON'un doğurgan kadınlarda kullanımı yalnızca bu kişilerin tedavi dönemi boyunca etkili bir kontrasepsiyon uygulamaları durumunda önerilmektedir.

#### *Ribavirin ile kombine tedavi:*

Ribavirin gebelik süresince uygulandığında ciddi doğum defektlerine neden olmaktadır. Ribavirin tedavisi gebelerde kontrendikedir. PEGINTRON'u ribavirin ile kombine tedavi şeklinde alan kadın hastalarda veya erkek hastaların eşlerinde, hamilelikten kaçınmak için gereken tüm önlemler alınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar veya eşleri tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra 4 ay boyunca, etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar. Erkek hastalar ve onların eşleri tedavi süresince ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 7 ay boyunca, etkili doğum kontrol yöntemleri uygulamalıdırlar (bkz. ribavirin KÜB).

#### **Gebelik Dönemi:**

İnterferon alfa-2b'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) İnterferon alfa-2b'nin primatlarda düşüğe yol açtığı gösterilmiştir. PEGINTRON'un da bu etkiye neden olması muhtemeldir.

Not: PEGINTRON'un ribavirin ile birlikte kullanımında gebelik kategorisi X olmaktadır. Gebe kadında veya gebe kalma olasılığı bulunanlarda kullanılmamalıdır.

İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. PEGINTRON'un hamilelikte potansiyel yararı yalnızca fetüse olan potansiyel riskine ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

**Laktasyon Dönemi:** Bu ilacın bileşenlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü alan bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle tedavi başlatılmadan önce emzirmeye son verilmelidir.

#### **Üreme Yeteneği/fertilite:**

PEGINTRON tedavisinin erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki potansiyel etkilerine dair hiçbir veri yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PEGINTRON ile tedavi sırasında bitkinlik, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişen hastaların araç ya da makine kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmaları gerekir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### ***Erişkinler***

Üçlü tedavi:

Boceprevir KÜB'üne başvurunuz.

##### ***İkili tedavi ve monoterapi***

##### ***Güvenlilik profilinin özeti***

Bitkinlik, baş ağrısı ve enjeksiyon yeri reaksiyonları, erişkinlerde ribavirinle birlikte PEGINTRON kombinasyonunun kullanıldığı klinik çalışmalarda en fazla karşılaşılan ve çalışmaya katılan hastaların yarısından fazlasında bildirilmiş olan advers olaylardır. Bulantı, üşüme/titrete, uykusuzluk, anemi, ateş, kas ağrısı, asteni, ağrı, saç dökülmesi, iştahsızlık, zayıflama, depresyon, deri döküntüsü ve irritabilite hastaların %25'inden fazlasında bildirilen ilave advers reaksiyonlardandır. En yaygın bildirilen advers reaksiyonların neredeyse tümü orta şiddette olmuş ve doz değişikliğine ya da tedavinin kesilmesine gerek duyulmadan giderilebilmiştir. Bitkinlik, saç dökülmesi, kaşıntı, bulantı, iştahsızlık, zayıflama, irritabilite ve uykusuzluk, PEGINTRON monoterapisi

alan hastalarda, kombinasyon tedavisi kullananlara kıyasla dikkat çekecek kadar daha düşük oranda görülmüştür (Bkz. **Tablo 4**)

*İstenmeyen reaksiyonların tablolastırılmış özeti*

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası takip döneminde PEGINTRON monoterapisi ya da PEGINTRON/ribavirin kombinasyonu dahil peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyle ilişkili aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. PEGINTRON tedavisi sırasında, aşağıdaki, tedaviyle ilişkili advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar **Tablo 4**'de sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına (çok yaygın [ $\geq 1/10$ ], yaygın [ $\geq 1/100 - < 1/10$ ], yaygın olmayan [ $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ], seyrek [ $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ], çok seyrek [ $< 1/10,000$ ] veya bilinmiyor [mevcut verilerle hesaplanamıyor]) göre verilmektedir.

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

<b>Tablo 4- PEGINTRON monoterapisi veya PEGINTRON + ribavirin kombinasyonu dahil peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası takip döneminde bildirilen advers reaksiyonlar</b>	
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b> Çok yaygın:  Yaygın:  Yaygın olmayan:	Viral enfeksiyon *, farenjit*  Sepsis dahil bakteriyel enfeksiyon, mantar enfeksiyonu, grip, üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, herpes simpleks, sinüzit, orta kulak iltihabı, rinit  Enjeksiyon yeri reaksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b> Çok yaygın:  Yaygın:  Çok seyrek :  Bilinmiyor:	Anemi, nütropeni  Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati  Aplastik anemi  Saf alyuvar aplazisi
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b> Yaygın olmayan:  Seyrek:  Bilinmiyor:	İlaca karşı aşırı duyarlılık  Sarkoidoz  Anjiyoödem, anafilaksiyi içeren akut hipersensitivite reaksiyonu, anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar, idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus
<b>Endokrin hastalıklar</b> Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm



<p><b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>  Çok yaygın:</p> <p>Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Anoreksi</p> <p>Hipokalsemi, hiperürisemi, dehidrasyon, iştah artması</p> <p>Diabetes mellitus, hipertrigliseridemi</p> <p>Diyabetik ketoasidoz</p>
<p><b>Psikiyatrik hastalıklar</b>  Çok yaygın:</p> <p>Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p> <p>Bilinmiyor:</p>	<p>Depresyon, uykusuzluk, anksiyete*, konsantrasyon bozukluğu, emosyonel labilite*</p> <p>Saldırganlık, ajitasyon, öfke, duygudurum değişikliği, anormal davranışlar, asabiyet, uyku bozukluğu, libido azalması, apati, anormal rüyalar, ağlama</p> <p>İntihar, intihar girişimi, intihar düşünceleri psikoz, halüsinasyon, panik atak</p> <p>Bipolar bozukluklar</p> <p>Cinai fikirler, mani</p>
<p><b>Sinir sistemi hastalıkları</b>  Çok yaygın:</p> <p>Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p> <p>Çok seyrek:</p> <p>Bilinmiyor:</p>	<p>Baş ağrısı, sersemlik hali</p> <p>Amnezi, bellek bozukluğu, senkop, migren, ataksi, konfüzyon, nevralsi, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, hipertoni, somnolans, dikkat bozukluğu, tremor, tat duyusu bozukluğu</p> <p>Nöropati, periferik nöropati</p> <p>Konvülsiyon</p> <p>Serebrovasküler kanama, serebrovasküler iskemi, ensefalopati</p> <p>Yüz felci, mononöropatiler</p>
<p><b>Göz hastalıkları</b>  Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p> <p>Bilinmiyor:</p>	<p>Görme bozukluğu, bulanık görme, fotofobi, konjunktivit, gözde tahriş, gözyaşı bezi bozukluğu, göz ağrısı, göz kuruması</p> <p>Retinal eksudalar</p> <p>Görme keskinliği veya görme alanlarında kayıp, retina kanaması, retinopati, retinal arterin tıkanması, retinal venin tıkanması, optik nevrit, papilödem, maküla ödemi</p> <p>Seröz retina dekolmanı</p>

<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b> Yaygın:	İşitme bozukluğu/kaybı, kulak çınlaması, vertigo
Yaygın olmayan:	Kulak ağrısı
<b>Kardiyak hastalıklar</b> Yaygın:	Çarpıntı, taşikardi
Yaygın olmayan:	Miyokart enfarktüsü
Seyrek:	Konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, aritmi, perikardit
Çok seyrek:	Kardiyak iskemi
Bilinmiyor:	Perikardiyal efüzyon
<b>Vasküler hastalıklar</b> Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, sıcak basması
Seyrek:	Vaskülit
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b> Çok yaygın:	Dispne *, öksürük *
Yaygın:	Disfoni, burun kanaması, solunum bozukluğu, solunum yollarında konjesyon, sinüs konjesyonu, nazal konjesyon, rinore, üst solunum yolu salgılarında artış, faringolarengeal ağrı
Çok seyrek:	İnterstisyel akciğer hastalığı
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b> Çok yaygın:	Kusma *, bulantı, karın ağrısı, ishal, ağız kuruluğu*
Yaygın:	Dispepsi, gastroözofageal reflü, stomatit, ağızda yara, glossodini, dişeti kanaması, kabızlık, barsaklarda gaz, hemoroid, dudak mukozasında iltihaplanma ve çatlama (şeiloz), gingivit, glossit, diş bozuklukları
Yaygın olmayan:	Pankreatit, ağız ağrısı
Seyrek:	İskemik kolit
Çok seyrek:	Ülseratif kolit
Bilinmiyor:	Dilde renklenme
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b> Yaygın:	Hepatomegali, hiperbilirubinemi
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b> Çok yaygın:	Saç dökülmesi, kaşıntı *, deride kuruluk *, deri döküntüsü *
Yaygın:	Psoriyazis, fotosensitivite reaksiyonu, makülopapüler döküntü, dermatit, eritematöz deri döküntüsü, ; egzama, gece terlemeleri, aşırı terleme, akne, furonkül,

Seyrek:	eritem, ürtiker, anormal saç dokusu, tırnak bozukluğu
Çok seyrek:	Deri sarkoidozu
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemikhastalıkları</b>	
Çok yaygın:	Miyalji, artralji, kas-iskelet ağrısı
Yaygın:	Artrit, sırt ağrısı, kas spazmları, ekstremitte ağrısı
Yaygın olmayan:	Kemik ağrısı, kaslarda güçsüzlük
Seyrek:	Rabdomiyoliz, miyozit, romatoid artrit
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>	
Yaygın:	Sık idrara çıkma, poliüri, idrar anormalliği
Seyrek:	Böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	
Yaygın:	Amenore, meme ağrısı, menoraji, menstruasyon bozuklukları, over bozukluğu, vajina bozukluğu, cinsel disfonksiyon, prostatit, erektil disfonksiyon
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yeri reaksiyonu*, bitkinlik, ateş, grip benzeri hastalık, ağrı, asteni, iritabilite, üşüme
Yaygın:	Göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, kırıklık, enjeksiyon yerinde ağrı, yüzde ödem, periferik ödem, anormallik hissi, susama
Seyrek:	Enjeksiyon yerinde nekroz
<b>Araştırmalar</b>	
Çok yaygın:	Zayıflama

\* Bu advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda PEGINTRON monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda yaygın görülmüştür ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ).

#### *Erişkinlerde görülen seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*

Nötropeni ve trombositopeni vakalarının çoğunluğu hafif derecede olmuştur (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) derece 1 veya 2). Tavsiye edilen dozlarda PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda bazı daha şiddetli nötropeni vakaları bildirilmiştir (WHO Derece 3: 186 hastadan 39'unda (% 21); Derece 4: 186 hastadan 13'ünde (%7)).

Bir klinik çalışmada, ribavirin ile kombine olarak PEGINTRON veya interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1.2'sinde tedavi döneminde yaşamı tehdit edici psikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar intihar düşünceleri ve intihar girişimini kapsamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle aritmi olmak üzere kardiyovasküler advers olaylar çoğunlukla önceden var olan kardiyovasküler hastalık ve önceki kardiyotoksik ajanlarla tedavi ile ilişkili gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Önceden kardiyak hastalığı olmayan hastalarda interferon alfanın kesilmesiyle geri dönüşlü olabilen kardiyomiyopati seyrek olarak bildirilmiştir.

Alfa interferonlar ile ilgili nadir olarak bildirilen oftalmolojik bozukluklar, retinopatiler (maküler ödem dahil), retinal kanamalar, retinal arter ve ven oklüzyonu, retina eksüdatları, görme keskinliği ve görme alanı kaybı, optik nevrit ve papilödemdir (bkz. Bölüm 4.4).

Alfa interferonlar ile birlikte, tiroid bozuklukları, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit (yeni veya kötüleşen), idiyopatik ve trombotik trombositopenik purpura, vaskülit, mononöropatiler dahil olmak üzere nöropatiler ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromu gibi çeşitli otoimmün ve immün sistem kaynaklı bozukluklar bildirilmiştir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4 'Otoimmünhastalık').

### **HCV/ HIV ile koenfekte hastalar**

#### *Güvenlilik profilinin özeti*

PEGINTRON ile kombine olarak ribavirin alan, eş zamanlı HCV/HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha büyük çalışmalarda > %5 sıklıkla rapor edilen (ve tek virüsle enfekte hastalarda bildirilmemiş olan) diğer istenmeyen etkiler şunlardır: oral kandidiyazis (%14), edinsel lipodistrofi (%13), CD4 lenfositlerinde azalma (%8), iştah azalması (%8), gama-glutamilttransferaz artışı (%9), sırt ağrısı (%5) kan amilaz düzeylerinin yükselmesi (%6), kan laktik asit düzeylerinin yükselmesi (%5), sitolitik hepatit (%6), lipaz artışı (%6) ve ekstremitte ağrıları (%6).

#### *Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*

##### *Mitokondriyal toksisite:*

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTİ) rejimiyle birlikte, aynı zamanda mevcut HCV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla ribavirin kullanan HIV-pozitif hastalarda mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

##### *HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda laboratuvar değerleri:*

HCV/HIV ile koenfekte hastalarda nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik toksisitelerin daha sık görülmesine karşın, bu toksisitelerin büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilebilmiş ve nadiren tedavinin erken bırakılmasını gerektirmiştir (bkz. Bölüm 4.4). PEGINTRON ile birlikte ribavirin alan hastalarda hematolojik anormallikler, interferon alfa-2b ile kombine olarak ribavirin kullanan hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1'de (bkz. Bölüm 5.1), mutlak nötrofil sayısının milimetreküpte 500'in altına, trombosit sayısının yine milimetreküpte 50,000'in altına inmesi şeklindeki hematolojik toksisitenin her ikisi de, PEGINTRON ile kombine olarak ribavirin kullanılmasıyla tedavi edilen hastaların %4'ünde (8/194) görülmüştür. Anemi (hemoglobün <9.4 g/dl), PEGINTRON ile birlikte ribavirin kullanan hastaların %12'sinde (23/194) bildirilmiştir.

##### *CD4 lenfositlerinde azalma:*

PEGINTRON ile ribavirin kombinasyon tedavisine ilk 4 hafta içerisinde mutlak CD4+ hücre sayısının azalması eşlik etmiş, ancak CD4+ hücre yüzdesinde azalma görülmemiştir. CD4 + hücre sayısındaki azalma, doz azaltıldığında ya da tedavi durdurulduğunda normale dönmüştür. PEGINTRON'un ribavirinle birlikte kullanılması, tedavi veya takip dönemlerinde, HIV viremisinin kontrolü üzerinde, gözlemlenebilen olumsuz bir etki yaratmamıştır. HCV/HIV ile koenfekte hastalardan CD4+ hücre sayısı

mikrolitrede < 200 düzeyine inenler hakkındaki güvenilirlik verileri sınırlıdır (N = 25) (bkz. Bölüm 4.4).

Her bir ürüne özgü toksisiteler ve bunların tedavisi ile PEGINTRON/ribavirin tedavisiyle örtüşen toksisite potansiyeli hakkında bilgi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

#### Pediyatrik popülasyon

##### *Güvenlilik profilinin özeti*

Yaşları 3- 17 arasında değişen 107 çocuğun PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edildiği bir klinik çalışmada, çoğunluğu anemi, nötropeni ve kilo kaybına bağlı olmak üzere hastaların %25'inde doz değişikliğine gerek duyulmuştur. Çocuklardaki ve ergenlerdeki istenmeyen etki profilinin genel olarak erişkinlerde gözlenenlere benzediği bildirilmişse de, pediyatrik yaş grubunda, büyüme inhibisyonu konusunda spesifik bir kaygı söz konusudur. PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile 48 haftaya kadar devam eden tedaviler sırasında, bazı hastalarda geri dönüşlü olup olmayacağı belirsiz büyüme inhibisyonu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Kilo kaybının ve büyüme inhibisyonunun (tedavi sonunda; başlangıçtakiyle karşılaştırıldığında vücut ağırlığında ortalama 15 persentil azalma, boyda ortalama 8 persentil kısalma) tedavi boyunca çok yaygın olduğu ve büyüme hızının inhibe olduğu saptanmıştır (hastaların %70'inde < 3. persentil).

Tedavi sonrası 24 haftalık takip döneminin sonunda, çalışma başlangıcıyla karşılaştırıldığında vücut ağırlığındaki ortalama azalmanın ve ortalama boy kısalmasının sırasıyla 3 ve 7 persentil olduğu ve çocukların %20'sindeki büyüme inhibisyonunun devam ettiği (büyüme hızı < üçüncü persentil) devam ettiği gözlenmiştir. 107 hastadan 94'ü 5 yıllık uzun süreli takip çalışmasına dahil edilmiştir. 24 hafta tedavi edilen hastalarda büyüme üzerindeki etkilerin 48 hafta tedavi edilenlere kıyasla daha az olduğu belirlenmiştir. 24 veya 48 hafta tedavi edilen hastalarda tedavi öncesinden uzun süreli takip döneminin sonuna kadar, yaşa uygun boy persentilleri sırasıyla 1.3 ve 9.0 persentil azalmıştır. 24 hafta tedavi edilen hastaların %24'ü (11/46) ve 48 hafta tedavi edilen hastaların %40'ında (19/48) tedavi öncesinden 5 yıllık uzun süreli takip döneminin sonuna kadar yaşa uygun boyda tedavi öncesindeki başlangıç persentiline kıyasla > 15 persentil azalma gözlenmiştir. 24 hafta tedavi edilen hastaların %11'i (5/46) ve 48 hafta tedavi edilen hastaların %13'ünde (6/48) 5 yıllık uzun süreli takip döneminin sonuna kadar yaşa uygun boy persentillerinde tedavi öncesindeki başlangıç persentiline kıyasla > 30 persentil azalma saptanmıştır. Vücut ağırlığı açısından; 24 hafta ve 48 hafta tedavi edilen hastalarda tedavi öncesinden uzun süreli takip döneminin sonuna kadar yaşa uygun kilo persentillerinde sırasıyla 1.3 ve 5.5 persentil azalma olmuştur. BMI (vücut kütle indeksi) açısından; tedavi öncesinden uzun süreli takip döneminin sonuna kadar yaşa uygun BMI persentilleri 24 hafta ve 48 hafta tedavi edilen hastalarda sırasıyla 1.8 ve 7.5 persentil azalmıştır. Uzun süreli takibin 1. yılında ortalama boy persentilinde azalma en belirgin olarak puberte öncesi yaştaki çocuklarda dikkati çekmiştir. Tedavi döneminde boy, vücut ağırlığı ve BMI Z-skorlarında normatif popülasyona kıyasla gözlenen azalma 48 hafta tedavi alan çocuklarda uzun süreli takip döneminin sonunda tamamen normale dönmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu çalışmanın tedavi döneminde, ateş (%80), baş ağrısı (%62), nötropeni (%33), yorgunluk (%30), iştahsızlık (%29) ve enjeksiyon yerinde eritem (%29) bu çalışmadaki tüm hastalarda bildirilmiş en yaygın advers reaksiyonlardır. Yalnızca bir hasta bir advers reaksiyon (trombositopeni) nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bu çalışma sırasında rapor edilen advers reaksiyonların büyük bir bölümü hafif veya orta şiddetteydi. Tüm hastaların %7'sinde (8/107) şiddetli advers reaksiyonlar bildirilmiştir; bunlar enjeksiyon yerinde ağrı

(%1), ekstremitte ağrısı (%1), baş ağrısı (%1), nötropeni (%1) ve ateştir (%4). Sinirlilik (%8), agresyon (%3), öfke (%2), depresyon/depresif ruh hali (% 4) ve hipotiroidizm (%3), bu hasta popülasyonunda görülmüş olan, tedaviye bağlı önemli advers reaksiyonlardır ve hipotiroidizm/TSH düzeylerinin yükselmesi nedeniyle 5 gönüllü levotiroksin tedavisi almıştır.

*İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış özeti*

PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocuk ve ergen hastalarda yürütülen çalışmada tedaviyle ilişkili olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların listesi, sistem organ sınıfına ve sıklığına (çok yaygın  $[\geq 1/10]$ , yaygın  $[\geq 1/100 - < 1/10]$ , yaygın olmayan  $[\geq 1/1,000 - < 1/100]$ , seyrek  $[\geq 1/10,000 - < 1/1000]$ , çok seyrek  $[< 1/10,000]$  ya da bilinmiyor (mevcut verilere dayanarak hesaplanamıyor)) göre Tablo 5'te verilmektedir.

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyet derecesi gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

**Tablo 5 Çocuk ve ergen hastaların PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edildiği klinik çalışmada bildirilen çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan advers reaksiyonlar**

<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b> Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, grip, oral herpes, orta kulak iltihabı, streptokok kaynaklı farenjit, nazofarenjit, sinüzit
Yaygın olmayan:	Pnömoni, askariyazis, enterobiazis, herpes zoster, selülit, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit
<b>Kan ve lenf sistem hastalıkları</b> Çok yaygın:	Anemi, lökopeni, nötropeni,
Yaygın:	Trombositopeni, lenfadenopati
<b>Endokrin hastalıklar</b> Yaygın:	Hipotiroidizm
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b> Çok yaygın:	Anoreksi, iştah azalması
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b> Yaygın:	İntihar düşünceleri <sup>§</sup> , intihar girişimleri <sup>§</sup> , depresyon, agresyon, emosyonel labilite, öfke, ajitasyon, anksiyete, duygudurum değişikliği, huzursuzluk, sinirlilik, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Anormal davranışlar, depresif ruh hali, emosyonel bozukluk, korku, kabus
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b> Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın:	Tat duyusu bozukluğu, senkop, dikkat bozukluğu, somnolans, uyku kalitesinin bozulması
Yaygın olmayan:	Nevralji, letarji, parestezi, hipoestezi, psikomotor

	hiperaktivite, tremor
<b>Göz hastalıkları</b> Yaygın:	Göz ağrısı
Yaygın olmayan:	Konjunktiva kanaması, gözde kaşıntı, keratit, bulanık görme, fotofobi
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b> Yaygın:	Vertigo
<b>Kardiyak hastalıklar</b> Yaygın:	Çarpıntı, taşikardi
<b>Vasküler hastalıklar</b> Yaygın:	Sıcak basması
Yaygın olmayan:	Hipotansiyon, deri renginin soluklaşması
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b> Yaygın:	Öksürük, burun kanaması, faringolaringeal ağrı
Yaygın olmayan:	Hırıltılı solunum, burunda rahatsızlık, burun akıntısı
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b> Çok yaygın:	Karın ağrısı, üst kadranda karın ağrısı, kusma, bulantı
Yaygın:	İshal, aftöz stomatit, şeiloz (dudak mukozasında iltihaplanma ve çatlama), ağız ülserasyonu, mide rahatsızlığı, ağız ağrısı
Yaygın olmayan:	Dispepsi, diş eti iltihaplanması
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b> Yaygın olmayan:	Hepatomegali
<b>Deri ve deri-altı doku hastalıkları</b> Çok yaygın:	Alopesi, deride kuruluk
Yaygın:	Kaşıntı, deri döküntüsü, eritematöz deri döküntüsü, egzama, akne, eritem
Yaygın olmayan:	Fotosensitivite reaksiyonu, makülo-papüler deri döküntüsü, derinin soyulması, pigmentasyon bozukluğu, atopik dermatit, deride renk değişikliği
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b> Çok yaygın:	Kas ağrısı, eklem ağrısı
Yaygın:	Kas-iskelet ağrısı, ekstemite ağrısı, sırt ağrısı
Yaygın olmayan:	Kaslarda kontraktür, kas seyirmesi

<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b> Yaygın olmayan:	Proteinüri
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b> Yaygın olmayan:	Kadınlarda: Dismenore
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> Çok yaygın:  Yaygın:  Yaygın olmayan:	Enjeksiyon yerinde eritem, bitkinlik, rigor, ateş, gribe benzer hastalık, asteni, ağrı, kırıklık, irritabilite  Enjeksiyon yeri reaksiyonu, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yeri derisinde kuruma, enjeksiyon yerinde ağrı, üşüme hissi  Göğüs ağrısı, göğüs rahatsızlığı, yüz ağrısı
<b>Araştırmalar</b> Çok yaygın:  Yaygın:  Yaygın olmayan:	Büyüme hızında yavaşlama (yaşa göre olması gereken boy ve/kiloda azalma)  Kandaki TSH düzeyinin yükselmesi, tiroglobülin artışı  Anti-tiroid antikoru pozitif
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b> Yaygın olmayan:	Konfüzyon

<sup>3</sup> İnterferon-alfa içeren ürünlerin sınıf etkisi – sınıf etkisinin erişkinlerdeki ve pediyatrik hastalarda standart interferon; erişkinlerde PEGINTRON tedavisine eşlik ettiği bildirilmiştir

#### *Çocuklarda ve ergenlerde seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*

PEGINTRON/ribavirin klinik çalışmasında laboratuvar değeri değişikliklerinin çok büyük bölümünün hafif-orta şiddette olduğu bildirilmiştir. Hemoglobün, akyuvarlar, trombositler ve nötrofillerin azalması ve bilirübin düzeyinin yükselmesi, doz azaltımını veya tedavinin tamamen durdurulmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Laboratuvar değerinde değişiklikler PEGINTRON/ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen bazı hastalarda görülmüşse de tedavi bittikten sonraki birkaç hafta içerisinde başlangıç değerlerine dönmüştür.

#### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)



#### 4.9. Doz aşımı

Hedeflenen dozun 10.5 katına varan doz aşımaları bildirilmiştir. Kullanıldığı bildirilen en yüksek günlük doz, bir günde alınan 1200 mikrogramdır. PEGINTRON doz aşımına eşlik eden advers olaylar genellikle, PEGINTRON'un bilinen güvenlilik profiliyle bağdaşmaktadır; ancak bilinen advers olaylar, daha şiddetli olarak gelişebilir. Tıbbi ürünün vücuttan uzaklaştırılmasına yönelik hemodiyaliz gibi standart yöntemlerin PEGINTRON doz aşımında faydalı olduğu gösterilmemiştir. PEGINTRON'un spesifik hiçbir antidotu mevcut olmadığından doz aşımında, semptomatik tedavi uygulanması ve hastanın yakın gözlem altında tutulması önerilmektedir. PEGINTRON tedavisini reçete etmiş olan doktorlar eğer mümkünse, bir zehir kontrol merkeziyle temasa geçmelidir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: İmmüno stimulanlar, İnterferonlar  
ATC Kodu: L03A B10

Rekombinant interferon alfa-2b, monometoksi polietilen glikol ile ortalama 1 mol polimer / mol protein substitüsyon derecesinde kovalent olarak konjuge edilmiştir. Protein içeriği yaklaşık 19.300 dalton olmak üzere ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 31.300 daltondur.

Etki mekanizması

*In vitro* ve *in vivo* çalışmalar PEGINTRON'un biyolojik aktivitesinin interferon alfa-2b molekülünden kaynaklandığını göstermektedir.

İnterferonlar hücrel aktivitesini, hücre yüzeyindeki özgün membran reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Diğer interferonlar ile yapılan çalışmalar türe spesifikliğı göstermektedir. Ancak, bazı maymun türleri (örn., *Rhesus* maymunları), insan tip 1 interferonlarına maruz kaldıklarında farmakodinamik stimülasyona duyarlıdır. İnterferon, hücre membranına bağlandığında belirli enzimlerin indüksiyonu da dahil olmak üzere karmaşık bir hücre içi olaylar dizisini başlatır. Bu sürecin, en azından kısmen, virüs ile enfekte hücrelerde virüs replikasyonunun inhibisyonu, hücre proliferasyonunun baskılanması, makrofajların fagositik aktivitesinin artırılması ve lenfositlerin hedef hücrelerine karşı spesifik sitotoksitesinin yükseltilmesi gibi immünomodülatör aktiviteler dahil olmak üzere interferona karşı çeşitli hücrel yanıtlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu aktivitelerden herhangi birisi ya da tamamı interferonun terapötik etkilerine katkıda bulunabilir.

Rekombinant interferon alfa-2b de *in vivo* ve *in vitro* olarak viral replikasyonu da inhibe eder. Rekombinant interferon alfa-2b'nin kesin antiviral etki mekanizması bilinmemekle birlikte konak hücre metabolizmasını değiştirdiğı düşünülmektedir. Bu etki ile viral replikasyon inhibe olur ya da replikasyon gerçekleştiğı takdirde sonraki viryon kuşakları konak hücreden ayrılmaz.

#### Farmakodinamik etkiler

PEGINTRON'un farmakodinamik özellikleri sağlıklı gönüllülerde artan tek doz uygulanan çalışmada oral sıcaklıkta (ağızdan ölçülen vücut sıcaklığı) serum neopterin ve 2'5'-oligoadenilat sentetaz (2'5'-OAS) gibi efektör proteinlerin konsantrasyonlarındaki ve aynı zamanda lökosit ve nötrofil sayısındaki değişiklikler incelenerek değerlendirilmiştir. PEGINTRON uygulanan bireylerin vücut sıcaklığında

doza bağılı hafif yükselmeler görülmüştür. PEGINTRON'un 0,25 ile 2,0 mikrogram/kg/hafta doz aralığında tek dozunu takiben, serum neopterin konsantrasyonu doza bağımlı olarak artmıştır. Nötrofil ve lökosit sayısında 4 haftanın sonundaki azalmalar PEGINTRON'un dozuyla korelasyon göstermiştir.

### **Klinik etkililik ve güvenlilik- Erişkinler**

*PEGINTRON, ribavirin ve boceprevir ile üçlü tedavi*  
BOCEPREVİR KÜB'üne başvurunuz.

### **PEGINTRON monoterapisi ve PEGINTRON ve ribavirini içeren ikili tedavi**

#### **Daha önce tedavi almamış hastalar**

PEGINTRON ile biri PEGINTRON monoterapisi (C/I97-010) diğeri ise PEGINTRON ve ribavirin kombinasyon (C/I98-580) tedavisi ile olmak üzere iki öncü çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalara alınan uygun hastalar; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini (> 30 IU/ml) ile doğrulanmış kronik hepatit C'si olan, kronik hepatit için başka bir neden olmaksızın karaciğer biyopsisi ile histolojik olarak kronik hepatit teşhisi konan ve anormal serum ALT değerlerine sahip hastalardır.

PEGINTRON monoterapi çalışmasında daha önce tedavi görmemiş 916 kronik hepatit C hastası PEGINTRON (0,5, 1,0 veya 1,5 mikrogram/kg/hafta) ile 1 yıl süresince tedavi edilmiş ve 6 ay süresince takip edilmişlerdir. Ayrıca karşılaştırma kolunda 303 hasta haftada 3 kez 3 MIU (milyon internasyonal ünite) interferon alfa-2b almışlardır. Bu çalışma, PEGINTRON'un interferon alfa-2b'den üstün olduğunu göstermiştir (**Tablo 6**).

PEGINTRON+ribavirin kombinasyon tedavisinin araştırıldığı, daha önce tedavi almamış 1,530 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara 1 yıl süresince aşağıdaki kombinasyon rejimleri uygulanmıştır:

- PEGINTRON (1,5 mikrogram/kg/hafta) + ribavirin (800 mg/gün) (n=511)
- PEGINTRON (Bir ay boyunca 1,5 mikrogram/kg/hafta, sonraki 11 ay 0,5 mikrogram/kg/hafta) + ribavirin (1000/1200 mg/gün) (n=514)
- İnterferon alfa-2b (haftada 3 kez 3 MIU) + ribavirin (1000/1.200 mg/gün) (n=505)

Bu çalışmada, PEGINTRON (1,5 mikrogram/kg/hafta) ve ribavirin kombinasyonu interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonundan (Tablo 6), özellikle genotip 1 ile enfekte olan hastalarda belirgin derecede daha etkili bulunmuştur (**Tablo 7**). Kalıcı yanıt, tedavinin bitiminden sonraki 6 ayda ölçülen yanıt oranları esas alınarak değerlendirilmiştir.

HCV genotipi ve başlangıçtaki viral yük yanıt oranını etkilediği bilinen prognostik faktörlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada, yanıt oranlarının PEGINTRON veya interferon alfa-2b ile birlikte uygulanan ribavirin dozuna da bağılı olduğu bulunmuştur. >10,6 mg/kg (75 kg hastada 800 mg) dozunda ribavirin kullanan hastalarda genotip ve viral yükten bağımsız olarak, ≤ 10,6 mg/kg dozda ribavirin kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek yanıt gelişmiştir (**Tablo 7**). 13,2 mg/kg'dan daha yüksek dozda ribavirin kullanan hastalarda diğerlerine göre daha da fazla yanıt elde edilmiştir.

<b>Tablo 6- Kalıcı virolojik yanıt ( HCV negatif hastaların %'si)</b>							
	<b>PEGINTRON monoterapisi</b>				<b>PEGINTRON + ribavirin</b>		
<b>Tedavi rejimi</b>	<b>P 1,5</b>	<b>P 1,0</b>	<b>P 0,5</b>	<b>I</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Hasta sayısı</b>	304	297	315	303	511	514	505
<b>Tedavi sonunda yanıt</b>	% 49	% 41	% 33	% 24	% 65	% 56	% 54
<b>Kalıcı yanıt</b>	<b>% 23*</b>	<b>%25</b>	<b>% 18</b>	<b>% 12</b>	<b>% 54**</b>	<b>% 47</b>	<b>% 47</b>

P 1,5 PEGINTRON 1,5 mikrogram/kg  
P 1,0 PEGINTRON 1,0 mikrogram/kg  
P 0,5 PEGINTRON 0,5 mikrogram/kg  
I İnterferon alfa-2b 3 MIU  
P 1,5/R PEGINTRON (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)  
P 0,5/R PEGINTRON (1,5 ila 0,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)  
I/R İnterferon alfa-2b (3 MIU) + ribavirin (1000/1200 mg)  
\* P 1.5'e karşı I için p<0.001  
\*\* P 1.5/R'ye karşı I/R için p = 0.0413

<b>Tablo 7- PEGINTRON + ribavirin ile kalıcı yanıt oranları (ribavirin dozu, genotip ve viral yüke göre)</b>				
<b>HCV Genotipi</b>	<b>Ribavirin dozu (mg/kg)</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Tüm genotipler</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%54</b>	<b>%47</b>	<b>%47</b>
	≤10,6	%50	%41	%27
	>10,6	%61	%48	%47
<b>Genotip 1</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%42</b>	<b>%34</b>	<b>%33</b>
	≤10,6	%38	%25	%20
	>10,6	%48	%34	%34
<b>Genotip 1</b> ≤ 600.000 IU/ml	<b>Hepsi</b>	<b>%73</b>	<b>%51</b>	<b>%45</b>
	≤10,6	%74	%25	%33
	>10,6	%71	%52	%45
<b>Genotip 1</b> > 600.000 IU/ml	<b>Hepsi</b>	<b>%30</b>	<b>%27</b>	<b>%29</b>
	≤10,6	%27	%25	%17
	>10,6	%37	%27	%29
<b>Genotip 2/3</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%82</b>	<b>%80</b>	<b>%79</b>
	≤10,6	%79	%73	%50
	>10,6	%88	%80	%80

P 1,5/R PEGINTRON (1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (800 mg)  
P 0,5/R PEGINTRON (0,5 - 1,5 mikrogram/kg) + ribavirin (1000/1200 mg)  
I/R İnterferon alfa-2b (3 MIU) + ribavirin (1000/1200 mg)

PEGINTRON monoterapi çalışmasında, yaşam kalitesi haftada 0,5 mikrogram/kg PEGINTRON alan hastalarda haftada 1 kez 1,0 mikrogram/kg PEGINTRON veya haftada 3 kez 3 MIU interferon alfa-2b alanlara göre genel olarak daha az etkilenmiştir.

Ayrı bir çalışmada genotip 2 veya 3 ile enfekte olan 224 hastaya 6 ay boyunca haftada 1 kez subkutan 1,5 mikrogram/kg PEGINTRON ile kombine olarak oral yolla 800 mg-1400 mg ribavirin verilmiştir. Vücut ağırlığına göre, 105 kg'ın üzerinde olan sadece 3

hastaya 1400 mg dozda ribavirin verilmiştir (Tablo 8). Hastaların % 24'ünde köprüleşme fibrozisi veya siroz mevcuttu (Knodell 3/4).

**Tablo 8- Tedavinin sonunda virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt ve relaps (HCV genotipi ve viral yüke göre)\***

	PEGINTRON haftada bir kez 1,5 mikrogram/kg + Ribavirin 800 -1400 mg/gün		
	Tedavi sonunda yanıt	Kalıcı virolojik yanıt	Relaps
<b>Tüm hastalar</b>	% 94 (211/224)	% 81 (182/224)	% 12 (27/224)
<b>HCV 2</b>	% 100 (42/42)	% 93 (39/42)	% 7 (3/42)
≤ 600.000 IU/ml	% 100 (20/20)	% 95 (19/20)	% 5 (1/20)
> 600.000 IU/ml	% 100 (22/22)	% 91 (20/22)	% 9 (2/22)
<b>HCV 3</b>	% 93 (169/182)	% 79 (143/182)	% 14 (24/166)
≤ 600.000 IU/ml	% 93 (92/99)	% 86 (85/99)	% 8 (7/91)
> 600.000 IU/ml	% 93 (77/83)	% 70 (58/83)	% 23 (17/75)

\* 12. takip haftasında tespit edilemeyen HCV-RNA düzeyleri olan ve 24. takip haftasında verileri eksik olan hastalar tedaviye devam eden yanıt vermiş hastalar olarak değerlendirilmiştir. 12. takip haftasında ve sonrasında verileri eksik olan hastalar, 24. takip haftasında tedaviye yanıt vermemiş hastalar olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki 6 aylık tedavi süresi, 1 yıllık öncü kombinasyon çalışmasına göre daha iyi tolere edilmiştir; tedaviyi bırakma oranı sırasıyla %5'e karşı %14 ve doz modifikasyonu oranı %18'e karşı % 49'dur.

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, genotip 1 ve düşük viral yükü olan (< 600,000 IU/ml) 235 hasta haftada bir defa subkutan olarak 1.5 mikrogram/kg PEGINTRON ile kombine olarak vücut ağırlığına göre ayarlanmış ribavirin almıştır. 24 haftalık tedavi süresinden sonra tüm hastalarda kalıcı yanıt oranı %50 olmuştur. Hastaların %41'inde (97/235) plazma HCV-RNA düzeyleri tedavinin 4. haftasında ve 24. haftasında saptanamayan seviyelerdeydi. Bu alt grupta, kalıcı virolojik yanıt oranı %92 (89/97) olmuştur. Bu hastalardaki yüksek kalıcı yanıt oranı bir ara analizde (n=49) belirlenmiş ve prospektif olarak doğrulanmıştır (n=48).

Geçmişteki sınırlı veriler, 48 haftalık tedavinin daha yüksek kalıcı yanıt oranı (11/11) ve daha düşük bir relaps riskiyle (24 haftalık tedavide 7/96'ya karşılık 0/11) bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Kronik hepatit C genotip 1 hastası olan ve daha önce tedavi görmemiş 3070 erişkin hastada gerçekleştirilen, randomize, büyük bir çalışmada iki PEGINTRON/ribavirin rejimiyle 48 hafta tedavi (her ikisi de günde iki kısma bölünmüş olarak alınan 800 – 1400 mg oral ribavirinle birlikte kombinasyon tedavisi olarak haftada bir defa 1.5 mikrogram/kg ve 1 mikrogram/kg subkutan PEGINTRON) ile yine iki kısma bölünmüş olarak günde 1000 – 1200 mg oral ribavirinle birlikte haftada bir defa 180 mikrogram subkutan yolla verilen PegInterferon alfa-2a tedavisinin güvenlik ve etkililikleri karşılaştırılmıştır. Tedaviye alınan yanıt, tedaviden 24 hafta sonra ölçülebilir HCV-RNA

düzeylerinin saptanmaması şeklinde tanımlanan kalıcı virolojik yanıtla (KVY) ölçülmüştür (bkz. Tablo 9).

<b>Tablo 9. Tedavinin 12. haftasındaki virolojik yanıt, tedavi sonunda elde edilen yanıt, relaps oranı* ve KVY (kalıcı virolojik yanıt)</b>			
Tedavi grubu	Hasta yüzdesi (sayısı)		
	PEGINTRON 1.5 mikrogram/kg + ribavirin	PEGINTRON 1 mikrogram/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 mikrogram + ribavirin
12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyi saptanamayacak kadar düşük olan hastalar	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Tedavi sonunda yanıt	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Nüks	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
KVY	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan hastalarda KVY	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* (HCV-RNA PCR testi, alt ölçüm limiti: 27 IU/ml)

Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınmamış (HCV-RNA düzeylerinin ölçülebilir değerlerde ve tedavi başlangıcındakinden < log<sub>10</sub> düşük) olması, tedavinin bırakılması için bir kriterdi.

Kalıcı virolojik yanıtlar üç tedavi grubunda da birbirine yakın bulunmuştur. HCV eradikasyonunda olumsuz bir prognostik faktör olduğu bilinen Afrika kökenli-Amerikan hastalarda PEGINTRON (1.5 mikrogram/kg)/ribavirin kombinasyonu, 1 mikrogram/kg dozunda kullanılan PEGINTRON monoterapisiyle karşılaştırıldığında daha yüksek KVY oranlarıyla sonuçlanmıştır, PEGINTRON (1.5 mikrogram/kg)/ribavirin tedavisiyle elde edilen KVY oranlarının; karaciğer sirozu olan hastalarda, serum ALT düzeyleri normal olan hastalarda, tedavi başlangıcında virüs yükü > 600 000 IU/mL olan hastalarda ve 40 yaş üzeri hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Beyaz ırktan hastalardaki KVY oranları, Afrika kökenli Amerikalı hastalardakinden daha yüksek olmuştur. Tedavi sonundaki HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan hastalardaki relaps oranının %24 olduğu bildirilmiştir.

#### **Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi- Daha önce tedavi almamış hastalar**

HCV-RNA virüs yükünün en az 2-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması onikinci haftadaki; virüs yükünün en az 1-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması ise dördüncü haftadaki virolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu zaman aralıklarının (tedavinin 4. haftası ve 12. haftası) kalıcı yanıtı öngördüğü gösterilmiştir (Tablo 10).

<b>Tablo 10 PEGINTRON 1.5 mikrogram/kg/ribavirin 800-1400 mg kombinasyon tedavisinde tedavi dönemindeki virolojik yanıtın öngörme değeri</b>						
	<b>Negatif</b>			<b>Pozitif</b>		
	Belirtilen tedavi haftasında hiç yanıt yok	KVY yok	Negatif öngörme değeri	Belirtilen tedavi haftasında hiç yanıt yok	KVY yok	Pozitif öngörme değeri
<b>Genotip 1*</b>						
<b>4. haftada*** (n=950)</b>						
HCV-RNA negatif	834	539	<b>%65</b> (539/834)	116	107	<b>%92</b> (107/116)
HCV-RNA negatif veya Virüs yükünde $\geq 1$ log azalma	220	210	<b>%95</b> (210/220)	730	392	<b>%54</b> (392/730)
<b>12.haftada *** (n=915)</b>						
HCV-RNA negatif	508	433	<b>%85</b> (433/508)	407	328	<b>%81</b> (328/407)
HCV-RNA negatif veya Virüs yükünde $\geq 2$ log azalma	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>%57</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>12. haftada (n= 215)</b>						
HCV-RNA negatif veya Virüs yükünde $\geq 2$ log azalma	2	1	<b>%50</b> (1/2)	213	177	<b>%83</b> (177/213)

\* Genotip 1 hastaları 48 hafta tedavi edilmiştir.

\*\*Genotip 2-3 hastaları 24 hafta tedavi edilmiştir.

\*\*\*Burada sunulan sonuçlar, tek bir ölçümde elde edilmiştir; Bazı hastalarda 4. veya 12. hafta sonuçları ölçülmemiş ya da yapılan ölçümlerde farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

<sup>†</sup> Protokolda kullanılmış olan kriterler: 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi  $< 2 \log_{10}$  azalmış olan hastalarda tedavi durdurulur. 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi  $> 2 \log_{10}$  azalmış olan hastalarda HCV-RNA testi 24. haftada tekrarlanır ve sonuç pozitif bulunursa, hasta tedaviyi bırakır.

PEGINTRON monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda kalıcı yanıt için negatif öngörü değeri % 98'dir.

### **HCV/ HIV koenfeksiyonu olan hastalar**

Bu her iki enfeksiyonun da aynı zamanda mevcut olduğu hastalarda iki çalışma yapılmıştır ve söz konusu iki çalışmada hastaların tedaviye verdikleri yanıt, **Tablo 11**'de gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), aynı zamanda HCV ile koenfekte, daha önce tedavi almamış, erişkin 412 kronik hepatit C hastasında gerçekleştirilmiş, çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, 48 hafta boyunca PEGINTRON (haftada 1.5 mikrogram/kg) ile kombine olarak ribavirin (günde 800 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 milyon IU) ile kombine olarak ribavirin (günde 800 mg) kullanmak üzere randomize edilen hastalar, bu sürenin

sonunda 6 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma 2 (P02080), aynı zamanda HIV ile koenfekte, daha önce tedavi almamış, erişkin 95 kronik hepatit C hastasının katıldığı, randomize, tek-merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar; PEGINTRON (vücut ağırlığına göre haftada 100 veya 150 mikrogram) ile kombine olarak ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 milyon IU) ile kombine olarak ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg), kullanmak üzere randomize edilmiştir. Genotip 2 veya 3 ile enfekte, viral yükü < 800,000 IU/ml (Amplicor) olan tedavi döneminin 24 hafta, izleme döneminin 6 ay olduğu hastaların dışında kalan hastalarda bu tedavi 48 hafta boyunca uygulanmış ve bunu yine 6 aylık izleme dönemi takip etmiştir.

<b>Tablo 11- HCV/ HIV ile koenfekte olan ve PEGINTRON ile ribavirin kombinasyonu kullanılarak tedavi edilen hastalarda genotipe göre kalıcı virolojik yanıt</b>						
	<b>Çalışma 1<sup>1</sup></b>			<b>Çalışma 2<sup>2</sup></b>		
	PEGINTRON (haftada 1.5 mikrogram/kg/ + ribavirin (800 mg)	İnterferon alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p değeri <sup>a</sup>	PEGINTRON (haftada 100 veya 150 <sup>c</sup> mikrogram) + ribavirin (800-1,200 mg) <sup>d</sup>	İnterferon alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) <sup>d</sup>	p değeri <sup>b</sup>
Tüm hastalar	%27 (56/205)	%20 (41/205)	0.047	%44 (23/52)	%21 (9/43)	0.017
Genotip 1, 4	%17 (21/125)	%6 (8/129)	0.006	%38 (12/32)	%7 (2/27)	0.007
Genotip 2, 3	%44 (35/80)	%43 (33/76)	0.88	%53 (10/19)	%47 (7/15)	0.730

MIU = milyon uluslararası ünite; TIW = haftada 3 defa.

a: Cochran-Mantel Haenszel Ki-kare testiyle.

b: ki-kare testine dayanan p değeri.

c: Vücut ağırlığı < 75 kg olan hastalar haftada 100 mikrogram; ≥ 75 kg olan hastalar haftada 150 mikrogram PEGINTRON kullanmıştır.

d: ribavirin dozu, vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalarda 800 mg; 60-75 kg olan hastalarda 1,000 mg; > 75 kg olan hastalarda 1,200 miligramdır.

<sup>1</sup>Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S *et al.* *JAMA* 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup>Laguno M, Murillas J, Blanco J *et al.* *AIDS* 2004; 18(13): F27-F36.

### **Histolojik yanıt**

Çalışma 1’de, tedavi öncesinde ve sonrasında 412 hastadan karaciğer biyopsisi sonuçları mevcut olan 210 hasta (%51) değerlendirildiğinde; PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda hem Metavir skorunun hem Ishak evresinin azaldığı görülmüştür. Bu azalmalar; tedaviye yanıt alınan hastalarda istatistik anlama sahip (Metavir için -0.3, Ishak için -1.2) iken tedaviye yanıt alınamayan hastalarda stabildi (Metavir için -0.1, Ishak için -0.2). Aktivite açısından, kalıcı viral yanıt alınan hastaların üçte bir kadarında düzelme kaydedilmiş, hiçbirinde kötüleşme görülmemiştir. Bu çalışmada, fibroz bakımından hiçbir iyileşme gözlenmemiştir. Steatoz, HCV Genotip 3 ile enfekte hastalarda anlamlı şekilde iyileşmiştir.

### **Önceki tedavileri başarısız olan hastaların PEGINTRON/ribavirin ile tekrar tedavisi**

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada; orta ile ileri derecede fibrozisi olan ve daha önce interferon alfa/ribavirin kombinasyonu tedavisi başarısız olan 2,293 hasta, haftada bir kez 1.5 mikrogram/kg Peginterferon alfa-2b ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozda ribavirin kombinasyonu kullanılarak tekrar tedavi edilmiştir. Daha önceki tedavinin başarısızlığı, yanıt vermeme (en az 12 hafta devam eden tedavinin sonunda HCV-RNA pozitif bulunması) veya relaps olarak tanımlanmıştır.

Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatif bulunan hastalar, tedaviye 48 hafta süreyle devam etmiş ve tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. 12 hafta devam eden tedaviden sonra HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlerde olması, 12. haftada yanıt alınması olarak tanımlanmıştır. Tedavinin sona ermesini takiben 24. haftada HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY) olarak tanımlanmıştır (**Tablo 12**).

<b>Tablo 12 Daha önceki tedavisi başarısız olan hastalarda tekrar-tedaviye yanıt oranları</b>					
	12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek değerde olan ve tekrar tedavi uygulandığında KVY elde edilen hastalar				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Genel popülasyon*
	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı
Toplam	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0,64.8	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Önceki yanıt					
Relaps	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Genotip1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Genotip 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) (60.2, 87.0)	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
NR	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Genotip 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Genotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Genotip					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5
METAVIR Fibrozis skoru					
F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0



F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Başlangıçtaki Virüs Yüğü					
HVL (>600,000 IU/ml)	32.4 (280/864)	56.1 (157/280) 48.4, 63.7	26.5 (152/573)	41.4 (63/152) 31.2, 51.7	16.6 (239/1,441) 14.1, 19.1
LVL (≤600,000 IU/ml)	48.3 (269/557)	62.8 (169/269) 55.2, 70.4	41.0 (118/288)	61.0 (72/118) 49.5, 72.6	30.2 (256/848) 26.1, 34.2

Yanıt alınamaması: Serum/plazma HCV-RNA'nın en az 12 hafta devam eden tedaviden sonra pozitif olması. Plazma HCV-RNA düzeyi, bir merkez laboratuvarı tarafından, araştırmaya dayalı kantitatif bir polimeraz zincir reaksiyonu testiyle ölçülür.

\*Daha önce en az 12 hafta tedavi gördüğü doğrulanmamış 7 hasta, ITT (tedavi amaçlı) popülasyonuna dahildir.

12 haftalık tedavinin sonunda hastalardan yaklaşık %36'sında (821/2,286), araştırmaya dayalı (saptama limiti: 125 IU/ml) olan bir testle, plazma HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Bu alt gruptaki kalıcı virolojik yanıt oranının %56 (463/823) olduğu hesaplanmıştır. Daha önceki non-pegile interferon veya pegile interferon tedavisine yanıt alınamayan ve tekrarlanan 12 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA negatif bulunan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları sırasıyla %59 ve %50 olmuştur. Virüs yükü > 2 log azalan, ancak tedavinin 12. haftasında virüs saptanan 480 hastadan 188 hastanın hepsinde tedaviye devam edilmiştir. Bu hastalarda KVV oranı %12'dir.

Daha önceki pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermeyen hastaların tekrarlanan tedaviye 12. haftada yanıt verme olasılığı, non-pegile interferon alfa/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş olanlardakinden daha düşüktür (%12.4'e karşılık %28.6), Ancak 12. haftada yanıt alınmışsa KVV oranları arasında, önceki tedavi veya önceki tedaviye alınan yanıt ne olursa olsun çok az fark vardır.

#### Uzun dönemdeki etkililik verileri-Erişkinler

Daha önce yapılan ve PEGINTRON'un tek başına ya da ribavirinle birlikte kullanıldığı, büyük bir uzun dönemli takip çalışmasına 567 hasta katılmıştır. Amacı, kalıcı viral yanıtın (KVV) devamlılığını ve sürekli seronegatifliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek olan bu çalışmada 327 hasta, en az 5 yıl boyunca izlenmiş ve kalıcı viral yanıt alınmış olan 366 hastadan sadece 3'ünde, çalışma sırasında relaps gelişmiştir.

Kaplan-Meier hesaplamaları, tüm hastalarda 5 yıllık kalıcı yanıtın devamlılık oranının %99 (%95 güven aralığı 0.90-1.00) olduğunu göstermiştir. PEGINTRON'un tek başına ya da ribavirinle birlikte kullanıldığı kronik HCV tedavisinden sonra KVV, virüsün uzun süre ortadan kaybolmasıyla, karaciğer enfeksiyonunun düzelmesiyle ve kronik HCV'nin "iyileşmesiyle" sonuçlanmaktadır. Ancak bu durum siroz hastalarında, hepatokarsinoma dahil karaciğer olaylarının gelişmesine engel değildir.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik – pediatrik popülasyon

Kompanse kronik hepatit C'si ve saptanabilir HCV RNA'sı bulunan, 3-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde yapılan çok-merkezli bir çalışmada hastalar, HCV genotipine ve başlangıçtaki virüs yüküne göre 24 veya 48 hafta süreyle günde 15 mg/kg ribavirin + haftada bir defa 60 mikrogram/m<sup>2</sup> PEGINTRON kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. %52'si kadın, %89'u beyaz olan ve %67'si HCV Genotip 1 ile enfekte, %63'ü 12 yaş altı olmak üzere; tedavi edilen toplam 107 hastanın tümü, tedavi tamamlandıktan sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışmaya esas olarak hafif-orta şiddette hepatit C hastası olan çocuklar alınmıştır. Ribavirin ile birlikte kombinasyon şeklinde kullanılan PEGINTRON'un fayda/risk oranı; hastalığın şiddetle ilerlediği çocuklarla ilgili veriler mevcut olmaması ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, dikkatli göz önünde

bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Bu çalışmanın sonuçları, Tablo 13’de özetlenmektedir.

<b>Tablo 13. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve ergenlerde, genotipe ve tedavi süresine göre uzun süreli virolojik yanıt oranları (n<sup>a,b</sup>, %)</b>		
<b>n = 107</b>		
	<b>24 Hafta</b>	<b>48 hafta</b>
Tüm Genotipler	26/27 (%96)	44/80 (55)
Genotip 1	-	38/72 (%53)
Genotip 2	14/15 (%93)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (%100)	2/3 (%67)
Genotip 4	-	4/5 (%80)

a: Tedaviden sonra 24 hafta geçtiğinde saptanabilir HCV RNA bulunamaması, tedaviye yanıt alınması olarak yorumlanmıştır; **ölçüm yönteminin alt saptama sınırı = 125 IU/ml**.b: n - belirtilen genotipte ve tedavi süresinde yanıt alınan hasta sayısı/tedavi edilen hasta sayısı

c: Genotip 3 ile enfekte hastalardan virüs yükü düşük (< 600 000 IU/ml) olanlar 24 hafta; virüs yükü yüksek (≥600 000 IU/ml) olanlar ise 48 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

#### Uzun dönemli etkililik verileri – pediyatrik popülasyon

Beş yıllık uzun dönemli, gözlemsel bir takip çalışması, çok-merkezli bir çalışmada tedavi uygulanmış olan kronik hepatit C’li 94 pediyatrik hastayı dahil etmiştir. Çalışmanın amacı, 24 veya 48 hafta süreyle peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi aldıktan 24 hafta sonra kalıcı yanıt veren hastalarda kalıcı virolojik yanıtın (KVY) devamlılığını yıllık olarak değerlendirmek ve devam eden viral negatifliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir. Beş yılın sonunda, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %85’i (80/94) ve kalıcı yanıt veren hastaların %86’sı (54/63) çalışmayı tamamlamıştır. KVY’ye ulaşmış hiçbir pediyatrik hastada 5 yıllık takip döneminde relaps görülmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler:**

PEGINTRON, interferon alfa-2b’nin polietilen glikol ile modifiye (pegile) edilmiş, özellikleri iyi tanımlanmış bir türevidir ve ağırlıklı olarak monopegile türlerden oluşmaktadır. PEGINTRON’un plazma yarılanma ömrü non-pegile interferon alfa-2b ile karşılaştırıldığında daha uzundur. PEGINTRON, serbest interferon alfa-2b’ye depegile olma potansiyeline sahiptir. Pegile izomerlerin biyolojik aktiviteleri kalitatif olarak benzerdir, ancak serbest interferon alfa-2b’den daha zayıftır.

### **Emilim:**

Subkutan uygulama sonrasında, maksimal serum konsantrasyonlarına dozdan sonra 15-44 saat arasında ulaşılır ve bu değerler dozdan sonraki 48-72 saat devam eder.

### **Dağılım:**

PEGINTRON C<sub>maks</sub> ve EAA ölçümleri doza bağlı biçimde artış gösterir. Ortalama sanal dağılım hacmi 0,99 L/kg’dır.

### **Biyotransformasyon:**

İnsanlarda interferonların klerensinde rol oynayan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulmamıştır.

**Eliminasyon:**

Çoklu doz uygulamasından sonra immünoreaktif interferonların birikimi söz konusudur. Ancak, biyolojik aktivitede bir biyolojik tayin yöntemi ile ölçüldüğünde yalnızca küçük bir artış bulunur. PEGINTRON'un ortalama (SD=standart sapma) eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 40 (13,3) saat ve klerensi 22,0 ml/saat-kg'dır. Renal eliminasyon PEGINTRON'un klerensinin küçük bir bölümünden (yaklaşık % 30) sorumlu olabilir.

**Hastalıklardaki karakteristik özellikler:**

**Böbrek bozukluğu:** Renal klerens toplam PEGINTRON klerensinin % 30'undan sorumludur. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda yürütülen bir tek doz (1,0 mikrogram/kg) çalışmasında  $C_{maks}$ , EAA, ve yarılanma ömrü böbrek bozukluğunun derecesine bağlı olarak artmıştır.

Çoklu PEGINTRON dozlarını takiben (dört hafta süreyle haftada bir defa 1.0 mikrogram/kg subkutan uygulama) PEGINTRON klerensi orta dereceli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dakika) normal renal fonksiyonu olan hastalara göre ortalama %17 ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-29 ml/dakika) ortalama %44 azalma göstermiştir. Tek doz verilerine dayanarak diyalize girmeyen, şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda klerens benzerdir. Monoterapi için PEGINTRON dozu orta dereceli ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalar PEGINTRON ve ribavirin kombinasyonu ile (ikili tedavi veya üçlü tedavi) tedavi edilmemelidir. (bkz. Bölüm 4.3).

İnterferon farmakokinetiğinde bireyler arası belirgin farklılıklar nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların PEGINTRON tedavisi sırasında yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2)

**Karaciğer bozukluğu:** PEGINTRON'un farmakokinetiği şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

**Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş):** PEGINTRON'un 1,0 mikrogram/kg'lık tek bir subkutan dozdan sonraki farmakokinetiği yaşa bağlı etkilenme göstermemiştir. Veriler, yaşın ilerlemesine bağlı olarak PEGINTRON dozajında herhangi bir değişikliğin gerekli olmadığını göstermektedir.

**Pediyatrik hastalar:** PEGINTRON ve ribavirinin (kapsül) kronik hepatit C hastası çocuk ve ergen hastalardaki çoklu doz farmakokinetik özellikleri, klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Vücut yüzey alanına göre haftada 60 mikrogram/m<sup>2</sup> PEGINTRON verilen çocuk ve ergen hastalarda; bu tedavi sırasında hesaplanan maruz kalımın logaritmik oranının, haftada 1.5 mikrogram/kg verilen erişkinlerdekinden %58 (%90 güven aralığı %141-177) daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

**İnterferon nötrleştirici faktörler:** İnterferon nötrleştirici faktör tayinleri klinik araştırmada PEGINTRON verilen hastaların serum örnekleri üzerinde yapılmıştır. İnterferon nötrleştirici faktörler interferonun antiviral aktivitesini nötralize eden antikorlardır. 0,5 mikrogram/kg PEGINTRON verilen hastalarda nötrleştirici faktörlerin klinik insidansı % 1,1 düzeyindedir.

**Seminal sıvıya geçiş:** Ribavirinin seminal sıvıya geçişi incelenmiştir. Seminal sıvıda ribavirin konsantrasyonu serumdakine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Bununla birlikte tedavi gören bir hasta ile cinsel ilişkiden sonra kadın partnerin ribavirine

sistemik maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirinin plazmadaki terapötik konsantrasyonuna kıyasla son derece sınırlı kalmıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

PEGINTRON: Klinik araştırmalarda gözlenmeyen advers olaylar, maymunlardaki toksisite çalışmalarında da görülmemiştir. Maymunların çoğunda anti-interferon antikorlarının belirmesi nedeniyle bu çalışmalar dört hafta ile sınırlı olmuştur.

PEGINTRON ile üreme çalışmaları yapılamamıştır. İnterferon alfa-2b'nin primatlarda düşüğü indüklediğı gösterilmiştir. PEGINTRON'un da bu etkiye neden olması muhtemeldir. Fertilite üzerindeki etkileri belirlenmemiştir. PEGINTRON genotoksik potansiyel göstermemiştir. (ilgili insan verileri için bkz. Bölüm 4.6). Bu tıbbi ürünün bileşenlerinin anne sütüne geçip geçmediğı bilinmemektedir.

PEGINTRON'un *in vivo* metabolizması ile serbestleşen monometoksi-polietilen glikolün (mPEG) göreceli toksik olmayan etkileri, kemirgen hayvanlar ve maymunlarda yapılan prelinik akut ve subkronik toksisite çalışmaları, standart embriyo fetal gelişim çalışmaları ve *in vitro* mutajenite testleriyle ortaya konmuştur.

PEGINTRON ile ribavirin: PEGINTRON ribavirin ile kombine kullanıldığında da her iki ilacın tek başına neden olduğı yan etkilerden farklı bir etkiye yol açmamıştır. Tedaviye bağılı major değışiklik, şiddeti her iki etkin madde tek başına kullanıldığında oluşandan daha büyük olan, geri dönüşlü, hafif ile orta dereceli anemidir.

Genç hayvanlarda PEGINTRON'un büyüme, gelişme, cinsel olgunlaşma ve davranış üzerindeki etkilerini incelemek için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Klinik öncesi jüvenil toksisite çalışmaları, ribavirin verilen yeni doğan sıçanlarda genel olarak büyümenin, biraz ve dozla orantılı olarak azaldığını ortaya koymuştur (ribavirin ile birlikte PEGINTRON da veriliyorsa, bkz. Rebetol KÜB, Bölüm 5.3).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Toz

Susuz dibazik sodyum fosfat, Monobazik sodyum fosfat dihidrat, Sukroz, Polisorbitat 80 içerir.

Her flakonda seyreltildikten sonra, 0,5 ml'de 120 mikrogram peginterferon alfa-2b bulunur.

Her çözücü ampul, 0,7 ml steril enjeksiyonluk su içerir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

PEGINTRON yalnızca yanında verilen çözücü ile hazırlanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6). Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

Seyreltilmeden önce  
36 ay

Seyreltikten sonra:

- Kimyasal ve fiziksel kullanım öncesi stabilitesinin 2°C - 8°C arasında 24 saat olduğu gösterilmiştir.
- Mikrobiyolojik bakış açısıyla, ilaç derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde 2°C - 8°C arasında 24 saatten uzun olmamalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C arasında) saklayınız.

PEGINTRON tozuna enjeksiyonluk su ilave ederek hazırladığınız çözeltiyi derhal ya da buzdolabında (2°C-8°C arasında) tutmak kaydıyla, 24 saat içerisinde kullanınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz, polipropilen başlıklı bir alüminyum flip-off contanın içinde yer alan bütül kauçuk tıpalı 2 ml'lik bir Tip I flint cam flakon içinde bulunmaktadır. Çözücü 2 ml'lik bir Tip I flint cam ampul içinde yer alır.

PEGINTRON 120 mikrogram şu şekilde sunulmaktadır:

Her bir kutu 4 enjektabl toz içeren flakon, 4 çözücü ampul, 4 enjeksiyon şırıngası, 8 enjeksiyon iğnesi ve 4 alkollü mendil içerir.

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

Her bir flakon 0.5 ml'ye kadar çözeltinin uygulanması için 0.7 ml enjeksiyonluk su ile seyreltilmelidir. PEGINTRON enjeksiyon için hazırlanırken ve doz ölçülüp enjekte edilirken küçük bir hacim kaybı olabilir. Bu nedenle, etikette belirtilen 0.5 ml PEGINTRON dozunun verilmesini garantilemek için her bir flakonda gerekenden fazla PEGINTRON toz ve çözücü bulunur. Hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu 120 mikrogram/0.5 ml'dir.

Sterilize edilmiş bir enjeksiyon şırıngası ve enjeksiyon iğnesi kullanılarak, 0.7 ml enjeksiyonluk su PEGINTRON flakonuna enjekte edilir. Flakon yavaşça çalkalanarak tozun tamamen çözünmesi sağlanır. Ardından uygun doz steril bir enjeksiyon şırıngasıyla çekilebilir ve enjekte edilebilir. Tam uygulama talimatları Kullanma Talimatında verilmektedir.

Tüm parenteral tıbbi ürünlerde olduğu gibi, uygulama öncesinde, hazırlanmış çözeltiyi gözle kontrol edilmelidir. Seyreltilen çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Eğer renk değişikliği ya da partiküllü madde varsa kullanmayınız. Kullanılmayan malzemeler atılmalıdır.

Flakon, ampul ve enjeksiyon malzemeleri tek kullanımlık olarak hazırlanmıştır ve atılmalıdır. Enjektör ve iğneleri, kapalı bir kap içerisinde güvenli bir şekilde atılmalıdır.

**7. Ruhsat Sahibi**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
No: 199 Levent 199 Ofis Blok  
Kat:13 Levent 34394 İstanbul  
Tel: (0212) 336 10 00  
Faks: (0212) 355 02 02

**8. RUHSAT NUMARASI:**

113/39

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 24.12.2002

Ruhsat Yenileme Tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**