

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PegIntron 50 mikrogram Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir flakon;

Peginterferon alfa-2b	50 mikrogram
Susuz dibazik sodyum fosfat	750 mikrogram
Monobazik sodyum fosfat	750 mikrogram
Şeker	40 mg
Polisorbat 80	50 mikrogram

içerir.

Her flakonda sulandırıldıktan sonra, 0,5 ml'de 50 mikrogram peginterferon alfa-2b bulunur.

Her çözücü ampul, 0,7 ml steril enjeksiyonluk su içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücüsü
Beyaz toz
Berrak ve renksiz çözücü

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Endikasyonu

Kronik Hepatit C :

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. Uyarılar/Önlemler).

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 kombinasyonunun veya interferon alfa monoterapisine yanıtız hastalarda kullanılır.

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

PegIntron ribavirin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, lütfen aynı zamanda ribavirin prospektüsüne 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 dekompanasyon belirtilerinin olmaması
- Bilirubin Normal
- Albumin Stabil ve normal sınırlarda
- Protrombin zamanı Erişkinler < 3 saniye uzama
- Nötrofil 1.500/mm³
- Trombosit 100.000/ mm³

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. Uygulanacak doz ribavirin ile kombinasyon şeklinde ya da monoterapi olarak kullanılmasına bağlıdır.

Kombinasyon tedavisi

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 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-85	120	0,5	1.000	5 ^b
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
>105	150	0,5	1,400	7 ^d

- 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. Farmakodinamik Özellikler).

- **Genotip 1:** 12 haftalık tedavi sonrasında virolojik yanıt sağlayan hastalarda tedavi dokuz ay daha sürdürülmelidir (toplam 48 hafta).
Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA 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. Farmakodinamik Özellikler).
- **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.

HCV/HIV koenfeksiyonlarının birlikte mevcut olması

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 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 Farmakodinamik Özellikler); pozitif tahmin değeri %50 (52/104; çalışma 1) olarak gözlenmiştir.

Tedavi Süresi

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülebilirliği: 12. haftada serum HCV-RNA düzeyi ölçüm alt sınırının altında olan tüm nüks vakaları ve tedaviye yanıt vermemiş 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 Farmakodinamik özellikler).

Kronik Hepatit C’de PegIntron monoterapisi :

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/0,5 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'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	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	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 0,3 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 yıl, 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 gerileyinceye 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

Tablo 4a - Kombinasyon tedavisinde (ribavirin ile) doz modifikasyonu rehber kurallar			
Laboratuvar değerleri	Yalnızca ribavirin dozu 600 mg/gün'e indirilir* :	Yalnızca PegIntron dozu yarıya indirilir :	Kombinasyon tedavisi durdurulur:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobin : (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda)	tedavi esnasında herhangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş (sürekli doz azaltımı)		dört hafta süreyle doz azaltımından sonra < 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	-	< 1.500 /mm ³	< 1.000 /mm ³
Nötrofiller	-	< 750 /mm ³	< 500 /mm ³

Trombositler	-	< 50.000 /mm ³	< 25.000 /mm ³
Bilirubin – direkt	-	-	2,5 x NÜS**
Bilirubin - indirekt	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (> 4 hafta süreyle)
Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 x başlangıç ve > 10 x NÜS**

* Ribavirin dozu günde 600 mg'a azaltılan hastalar sabah 200 mg'lık bir kapsül ve akşam 200 mg'lık iki kapsül alırlar.

** Normalin üst sınırı

PegIntron dozu, reçete edilen doz yarıya indirilerek ya da **Tablo 4b**'de gösterildiği gibi daha düşük doz formu kullanılarak azaltılabilir.

Tablo 4b

Tablo 4b – Kombinasyon tedavisinde azaltılmış PegIntron dozları				
Vücut ağırlığı (kg)	Hedef azaltılmış doz (mikrogram)	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir uygulama (ml)	Verilen miktar (mikrogram)
< 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 0,3 ml'dir.

PegIntron Monoterapisinde Doz Azaltımı İçin Rehber Kurallar

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

Tablo 5a

Tablo 5a - PegIntron monoterapisi için doz modifikasyonu rehber kuralları		
Laboratuvar değerleri	PegIntron dozu yarıya indirilir:	PegIntron durdurulur:
Nötrofiller	< 750 /mm ³	< 500 /mm ³
Trombositler	< 50.000 /mm ³	< 25.000 /mm ³

Kronik hepatit C tedavisi için, 0,5 mikrogram/kg PegIntron monoterapisi alan hastalarda doz azaltımı reçete edilen dozun yarıya indirilmesi ile yapılmalıdır. PegIntron'un kalem formundan minimum 0,3 ml alınabildiğinden, gerekli olduğunda 50 mikrogram/0,5 ml'lik flakon kullanılmalıdır.

Kronik hepatit C tedavisi için, 1,0 mikrogram/kg PegIntron monoterapisi alan 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

Tablo 5b - 1,0 mikrogram/kg monoterapi rejiminde azaltılmış PegIntron dozları				
Vücut ağırlığı (kg)	Hedef azaltılmış doz (mikrogram)	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir uygulama (ml)	Verilen miktar (mikrogram)
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 0,3 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

Tablo 5c – 1,5 mikrogram/kg monoterapi rejiminde azaltılmış PegIntron dozları				
Vücut ağırlığı (kg)	Hedef azaltılmış doz (mikrogram)	Flakon/Kalem (mikrogram/0,5 ml)	Haftada bir uygulama (ml)	Verilen miktar (mikrogram)
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 0,3 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. Farmakokinetik Özellikler). 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. Kontrendikasyonları). 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. Farmakokinetik Özellikler).

18 yaşın altındaki hastalarda kullanım: Çocuklarda edinilmiş herhangi bir tecrübe mevcut değildir (bkz bölüm Farmakokinetik Özellikler).

4.3. Kontrendikasyonları

- Aktif madde ya da herhangi bir interferon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Önceden var olan şiddetli bir kalp hastalığı öyküsü, önceki altı ay içinde stabil olmayan ya da kontrol altında olmayan kalp hastalıkları dahil (Bkz. Uyarılar/Önlemler),
- Şiddetli, hastanın durumunun kötüye gittiği durumlar
- Otoimmün hepatit ya da öyküde otoimmün hastalık bulunması,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da dekompanse karaciğer sirozu,
- Önceden var olan tiroid hastalığı (konvansiyonel 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 birlikte HIV ve hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarda peginterferon alfa-2b kullanılmamalıdır.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kreatin klerens değeri <50 ml/dak olan böbrek yetmezliği hastalarında kontrendikedir. PegIntron, kronik hepatit C hastalarında, ribavirin ile kombine kullanılacak olursa Ribavirin Ürün Özellikleri Özetine de bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnterferon alfa + ribavirin tedavisinden sonra nükseden hastalarda PegIntron ve ribavirin kombinasyonu ile deneyim bulunmamaktadır.

Kronik hepatit C çalışmalarında tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce, karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Fakat bazı durumlarda (ör: genotip 2 ve 3 grubu hastalar) histolojik doğrulama olmaksızın tedavi mümkün olmuştur. Güncel tedavi kılavuzları uygulanarak tedaviden önce karaciğer biyopsisine gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

Akut aşırı duyarlılık: İnterferon alfa-2b tedavisi sırasında akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anaflaksi) seyrek olarak gözlenmiştir. PegIntron ile tedavi esnasında böyle bir reaksiyon gelişirse tedavi durdurulur ve derhal gerekli tıbbi tedaviye başlanır. Geçici deri döküntüleri tedavinin kesilmesini 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. Öncesinde kardiyak anormallikleri olan hastaların tedaviden önce ve tedavinin seyri sırasında elektrokardiyogramlarının alınması önerilmektedir. Kardiyak aritmiler (temel olarak supraventriküler) genellikle konvansiyonel tedaviye yanıt verir ancak PegIntron tedavisinin kesilmesini gerektirebilir.

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 interferon ile agresif davranış (bazen diğer kişilere yönelen), konfüzyon ve mental durum bozuklukları gibi başka SSS belirtileri gözlenmiştir.

Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi 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 zorunlu olduğuna karar verilirse bu tedaviye yalnızca hastanın psikiyatrik durumunun uygun tanısı ve tedavisinden sonra başlanmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu: Bütün interferonlarda olduğu gibi, pıhtılaşma faktörlerinde karaciğer dekompansementasyonunu gösterebilecek şekilde uzama gelişen hastalarda PegIntron tedavisi durdurulur.

Ateş: Ateş, interferon tedavisi sırasında sıklıkla bildirilen grip benzeri sendrom ile ilişkili olabilmektedir ancak devamlı ateşin diğer nedenleri ekarte edilmelidir.

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

Pulmoner değişiklikler: İnterferon alfa ile tedavi edilen hastalarda zaman zaman fatal olabilen pulmoner infiltrasyonlar ve pnömoni seyrek olarak gözlenmiştir. Ateş, öksürük, dispne ya da diğer solunum semptomlarının geliştiği 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 tedavinin akciğerdeki advers olayların düzelmesini sağlar.

Otoimmün hastalık: Alfa interferonlar ile tedavi esnasında oto-antikörlerin ve otoimmün bozuklukların geliştiği 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 etme konusunda yarar-zarar oranı tekrar değerlendirilmelidir (Bkz. 'Tiroid değişiklikleri' ve Yan Etkiler/Advers Etkiler).

Oküler değişiklikler: Retinal kanamalar, pamuk görünümlü lekeler ve retinal arter ya da ven obstrüksiyonu dahil oftalmolojik bozukluklar, alfa interferonlar ile tedavi sonrasında seyrek olgularda bildirilmiştir (Bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler). Her hastaya mutlaka başlangıçta göz muayenesi yapılmalıdır. Görüş netliğinin azalması ya da görme alanı kaybından şikayetçi olan 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 hastalarda, periyodik olarak göz muayenesi yapılmalıdır. Yeni ya da kötüleşen oftalmolojik bozukluğu olan hastalarda PegIntron tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Tiroid değişiklikleri: İnterferon alfa ile kronik hepatit tedavisi gören hastalarda sık olmasa da, gerek hipotiroidizm gerekse hipertiroidizm şeklinde tiroid anormallikleri gelişmiştir. Eğer hastada tedavinin seyri sırasında olası bir tiroid fonksiyon bozukluğu ile uyumlu semptomlar gelişir ise, tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri belirlenir. Tiroid fonksiyon bozukluğu varlığında, eğer TSH düzeyleri ilaçlar ile normal sınırlar içinde tutulabiliyorsa, PegIntron tedavisine devam edilebilir.

Metabolik rahatsızlıklar: Hipertrigliseridemi ve bazen ciddi bir şekilde 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'ye PegIntron ve ribavirin eklerken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Ribavirin prospektüsü).

Pegintron ve ribavirin kombinasyon tedavisinin zidovudine ile birlikte kullanıldığı hastaların çoğunda anemi gelişme riski artar.

HCV/ HIV ile koenfekte olan 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 gören 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 alfa-2b/ribavirin tedavisi ve HAART uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik anormalliklerin görülme riski, yalnızca HCV ile enfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hastaların büyük bölümü gerçi doz azaltılarak tedavi edilebilir ama söz konusu hasta popülasyonundaki hematolojik parametreler, yakından izlenmelidir (bkz Kullanım Şekli ve Dozu, aşağıdaki "Laboratuvar testleri" ve İstenmeyen Etkiler).

CD4 sayısı düşük olan hastalar:

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

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve PegIntron/ribavirin tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark ve tedavi edilmesi için, bkz HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin KÜB belgeleri.

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 kuruluğunun dişler ve ağız mukozası üzerinde hasar 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 reaksiyondan oluştuktan sonra hastaların ağızlarını iyice çalkalamaları tavsiye olunur.

Organ nakli alıcıları: Karaciğer veya diğer organ nakli alıcılarındaki hepatit C tedavisinde, tek başına veya ribavirin ile birlikte verilen PegIntron'un etkililik ve güvenliliği üzerine yapılmış 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 alevlendirdiğinin bildirildiği raporlar dolayısıyla, psöriyazisli ve sarkoidozisli hastalarda PegIntron kullanılması yalnızca potansiyel yararların potansiyel risklere ağır bastığı olgularda önerilmektedir.

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

- Trombositler $\geq 100.000/mm^3$
- Nötrofil sayımı $\geq 1.500/mm^3$
- 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.

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.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

4 hafta boyunca haftada 1 kez PegIntron (1,5 mikrogram/kg) uygulanan kronik hepatit C'li hastalarda P450 substratlarının değerlendirildiği çok-dozlu araştırmaların ~~çalışması~~ sonuçları, CYP2D6 ve CYP2C8/9 aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir. CYP1A2, CYP3A4 ya da N-asetiltransferaz aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir.

Peginterferon alfa-2b ile 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 hastalardaki azalan 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 çalışmada, PegIntron ve ribavirin arasında farmakokinetik etkileşim kaydedilmemiştir.

Metadon: Methadone ile idame tedavisi altında olan ve peginterferon alfa-2b almamış kronik hepatit C'li hastalara 4 hafta süreyle subkutan 1.5 mikrogram/kg/hafta PegIntron tedavisi eklendiğinde, R-metadon eğri altında kalan alan (EAA) yaklaşık %15 (%95 CI EAA oranı için %103-128) oranında artış göstermiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Ancak, solunum depresyonu gibi hastaların ~~artan~~ sedatif etkilerinin artan belirti ve semptomları yakından izlenmelidir. Özellikle yüksek doz methadone tedavisi altındaki hastalarda QT uzaması riski dikkate alınmalıdır.

HCV/HIV koenfeksiyonunun mevcut olması

Nükleozit analogları: Nükleozit analoglarının tek başlarına veya diğer nükleozitlerle kombinasyon şeklinde kullanılması, laktik asidozla sonuçlanmıştır. Ribavirin farmakolojik olarak, purin nükleozitlerinin fosforilleşmiş metabolitlerinin *in vitro* artmasına neden olur ve bu etki 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 ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (Bkz ribavirin KÜB).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye:

PegIntron'un gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadonlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik Dönemi:

İnterferon alfa-2b'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. İnterferon alfa-2b'nin primatlarda düşüğe yol açtığı gösterilmiştir. PegIntron'un da bu etkiye neden olması muhtemeldir.

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

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

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

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 (Bakınız ribavirin ürün özellikleri özeti).

Üreme Yeteneği/fertilite:

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi bulunduğu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PegIntron ile tedavi sırasında bitkinlik, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişen hastaların araç ya da makina kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kronik Hepatit C :

Baş ağrısı, bitkinlik ve enjeksiyon yeri reaksiyonları, ribavirinle birlikte PegIntron kombinasyonu kullanılan klinik çalışmalar sırasında en fazla karşılaşılan ve deneklerin yarısından fazlasında bildirilmiş olan advers olaylardır. Miyalji, ateş, asteni, saç dökülmesi, bulantı, iştahsızlık, depresyon, zayıflama, irritabilite ve uykusuzluk, deneklerin %25'inden fazlasında bildirilen ilave advers reaksiyonlardandır. En sık 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 kullanan hastalarda, kombinasyon tedavisi kullananlara kıyasla dikkat çekecek kadar daha düşük oranda görülmüştür (Bkz **Tablo 6**)

PegIntron tedavisi sırasında, aşağıdaki, tedaviyle ilişkili advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar **Tablo 6**'da, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına (çok yaygın $\geq 1/10$], yaygın $[\geq 1/100 - < 1/10]$, seyrek $[\geq 1/1,000 - < 1/100]$, seyrek $[\geq 1/10,000 \text{ to } < 1/1,000]$, çok seyrek $[< 1/10,000]$ veya sıklığı bilinmeyen) göre verilmektedir.

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

Tablo 6

Tablo 6 - PegIntron monoterapisi veya PegIntron + ribavirin kombinasyonu dahil interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalar sırasında veyapazara verilme sonrası izleme döneminde bildirilen advers reaksiyonlar	
Enfeksiyon ve infestasyonlar Çok yaygın:	Viral enfeksiyon *
Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, bakteri enfeksiyonu, herpes simplex, otitis media
Kan ve lenf sistemi sorunları Yaygın:	Anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati
Çok yaygın :	Aplastik anemi
Yaygınlığı bilinmeyen:	Saf alyuvar aplazisi
Bağışıklık sistemi sorunları Çok seyrek:	Sarkoidoz veya mevcut sarkoidozun alevlenmesi
Yaygınlığı bilinmeyen:	Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar, idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura, sistemik lupus erythematosus, vaskülit, romatoid artrit ve mevcut romatoid artrit alevlenmesi
Endokrin sorunları Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Seyrek:	Diyabet
Metabolizma ve beslenme sorunları Çok yaygın:	Zayıflama
Yaygın:	Hipokalsemi, hiperürisemi, susama hissi
Pyaygıniyatrik sorunlar Çok yaygın:	Depresyon, irritabilite, uykusuzluk, anksiyete *, konsantrasyon bozukluğu, emosyonel labilite *
Yaygın:	Agresif davranış, davranış bozukluğu, ajitasyon, asabiyet, somnolans, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, libido azalması, apati, iştah artması
Seyrek:	İntihar girişimi, intihar düşünceleri

Seyrek:	Pyayginoz, halüsinasyon
Sinir sistemi sorunları Çok yaygın:	Baş ağrısı, ağız kuruması *
Yaygın:	Konfüzyon, tremor, ataksi, nevralkji, vertigo, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, hipertoni, migren, terleme artışı
Seyrek:	Konvülsiyon, periferik nöropati
Çok seyrek:	Serebrovasküler kanama, serebrovasküler iskemi, ensefalopati
Yaygınlığı bilinmeyen:	Yüz felci, nöropatiler, mononöropatiler
Oküler sorunları Yaygın:	Konjunktivit, bulanık görme, gözyaşı bezi bozukluğu, göz ağrısı
Seyrek:	Görme keskinliği veya görme alanı kaybı, retina kanaması, retina arterinin tıkanması, retina veninin tıkanması, optik nevrit, papilödem, maküla ödemi, atılmış yün yığını görünümünde lekeler
Kulak ve labirent sistem sorunları Yaygın:	İşitme bozukluğu/kaybı, kulak çınlaması
Kardiyak sorunları Yaygın:	Palpitasyon, taşikardi
Seyrek:	Aritmi
Çok seyrek:	Miyokard infarktüsü, kardiyak iskemi
Yaygınlığı bilinmeyen:	Kardiyomiyopati
Damar sorunları Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, senkop, cilt kızarması
Solunum, toraks ve mediasten sorunları Çok yaygın:	Dispne *, farenjit *, öksürük *
Yaygın:	Sinüzit, bronşit, disfoni, burun kanaması, rinit, solunum bozukluğu, burunda konjesyon, rinore, kuru öksürük
Çok seyrek:	Interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal sorunlar Çok yaygın:	Kusma * , bulantı, karın ağrısı, ishal, iştahsızlık
Yaygın:	Dispepsi, gastroözofageal reflü, stomatit, ülseratif stomatit, dişeti kanaması, gevşek dışkı, kabızlık, barsaklarda aşırı gaz, hemoroid, gingivitis, glossit, su kaybı, tat alma bozuklukları
Seyrek:	Pankreatit
Çok seyrek:	İskemik kolit, ülseratif kolit
Hepatobilyer sorunları Yaygın:	Hepatomegali, hiperbilirubinemi
Deri ve deri-altı dokusu sorunları Çok yaygın:	Saç dökülmesi, kaşıntı * , deride kuruluk * , deri döküntüsü *
Yaygın:	Psoriasis, fotosensitivite reaksiyonu, makülopapüler döküntü, dermatit, yüz ödemi veya periferik ödem, eritematöz deri döküntüsü, egzema, akne furunkuloz, eritem, ürtiker, anormal saç dokusu, tırnak bozukluğu
Çok seyrek:	Stevens Johnson sendromu, tok yaygın epidermal nekroliz, enjeksiyon yerinde nekroz, erythema multiforme
Kas-iskelet ve bağ dokusu sorunları Çok yaygın:	Miyalji, artralji, kas-iskelet ağrısı
Yaygın:	Artrit
Seyrek:	Rabdomiyoliz, miyozit
Renal ve üriner bozukluklar Yaygın:	Yaygın idrara çıkma, anormal idrar
Seyrek:	Böbrek yetmezliği, böbrek yetersizliği
Üreme sistemi ve meme sorunları Yaygın:	Amenore, iktidarsızlık, meme ağrısı, menoraji, menstruasyon bozuklukları, over bozukluğu, vagina bozukluğu, cinsel disfonksiyon (belirtilmemiş), prostatit
Genel sorunlar ve uygulama yeri reaksiyonları Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yeri

Yaygın:	reaksiyonu*, göz kararması, bitkinlik, rigor, ateş, grip-benzeri semptomlar, asteni Göğüs ağrısı, sağ üst kadran ağrısı. kırıklık, enjeksiyon yerinde ağrı
---------	---

* Bu yan etkiler klinik çalışmalardaki PegIntron monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda yaygın görülmüştür.

Nötropeni ve trombositopeni olgularının çoğunluğu hafif derecede olup (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evre 1 ya da 2), önerilen dozda PegIntron ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar arasında bazı daha şiddetli nötropeni olguları bildirilmiştir (evre 3: 186'da 39 (% 21); evre 4: 186'da 13 (%7)).

Bir klinik araştırmada, ribavirin ile kombine halde PegIntron ya da interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 1,2'sinde tedavi esnasında yaşamı tehdit edici psikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar intihar düşünceleri ve intihar girişimini kapsamaktadır (Bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)

Özellikle aritmi olmak üzere kardiyovasküler advers olaylar çoğunlukla önceden var olan kardiyovasküler hastalık ve önceki kardiyotoksik ajanlarla tedavi ile ilişkili gibi görünmektedir Bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri) Önceden kardiyak hastalığı olmayan hastalarda interferon alfanın kesilmesiyle geri dönüşlü olabilen kardiyomiopati nadiren bildirilmiştir.

Çok seyrek olarak, tek başına veya ribavirin ile birlikte kullanılan interferon alfa-2b ya da PegIntron, aplastik anemi ile ilişkili olabilir.

Alfa interferonlar ile ilgili nadir olarak bildirilen oftalmolojik olaylar; retinopatiler (maküler ödem dahil), retinal kanama, retinal arter ve ven obstrüksiyonu, pamuk yünü lekeleri, görme netliği ve görme alanı kaybı, optik nevrit ve papilödemdir (Bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri) .

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 gibi birçok otoimmün ve immün sistem kaynaklı bozukluklar bildirilmiştir (Ayrıca Bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri 'Otoimmün bozukluklar').

HCV/ HIV ile koenfekte hastalar

HCV/ HIV ile koenfekte olan ve PegIntron ile kombine olarak ribavirin tedavisi gören hastalardaki, istenmeyen (ve tek virüsle enfekte hastalarda bildirilmemiş olan) ve daha büyük çalışmalardaki insidansı > %5 olan etkiler: oral kandidiyazis (%14), edinsel lipodistrofi (%13), CD4 lenfositlerinde azalma (%8), iştah azalması (%8), gamma-glutamiltansferaz artışı (%5), kan amilaz düzeylerinin yükselmesi (%6), kan laktik asit düzeylerinin yükselmesi (%5), sitolitik hepatit (%6), lipaz artışı (%6) ve ekstremitte ağrıları (%6).

Mitokondriyal toksisite:

NRTI rejimiyle birlikte, aynı zamanda mevcut HCV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla ribavirin kullanan, HIV-pozitif hastalarda mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz Uyarılar Önlemler).

HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda laboratuvar değerleri:

HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda nötropeni, trombositopeni ve anemi gerçi daha sık görülmüştür ama bu toksisitelerin çok büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilebilmiş ve tedavinin erkenden bırakılmasına nadiren yol açmıştır (bkz Uyarılar Önlemler). PegIntron ile kombine olarak ribavirin kullanılmasıyla tedavi edilen hastalarda hematolojik anormallikler, interferon alfa-2b ile kombine olarak ribavirin kullanan hastalardan daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1’de (bkz Farmakodinamik Özellikler), 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 düzeylerinin <9.4 g/dl olması), PegIntron ile kombine olarak ribavirin kullanan hastaların %12’sinde (23/194) bildirilmiştir.

CD4 lenfositlerinde azalma:

PegIntron ile kombine olarak ribavirin kullanılarak gerçekleştirilen tedaviye ilk 4 hafta içerisinde, mutlak CD4 ve hücre sayısının azalması eşlik etmiş, ancak CD4 ve hücre yüzdesinde azalma görülmemiştir. CD4 ve hücre sayısındaki azalma, doz azaltıldığında ya da tedavi durdurulduğunda düzelmiştir. PegIntron’un ribavirinle birlikte kombinasyon şeklinde kullanılması, tedavi veya izleme dönemlerinde, HIV viremisinin kontrol altında bulunmasını üzerinde, gözlemlenebilen olumsuz bir etki yaratmamıştır. HCV/HIV ile koenfekte hastalardan CD4+ hücre sayısı < 200/µl’ye inenler hakkındaki güvenilirlik verileri sınırlıdır (N = 25) (bkz Uyarılar Önlemler). Her ürün için spesifik toksisitelerin ve PegIntron/ribavirin tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark ve tedavi edilmesi için, bkz HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin KÜB’ü.

Kronik Hepatit B :

PegIntron’un kronik hepatit B tedavisindeki güvenilirliği çok merkezli, randomize 2 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde PegIntron ve PegIntron + Lamivudin kombinasyon tedavisi karşılaştırılmış, diğerinde ise PegIntron monoterapisi araştırılmıştır.

PegIntron monoterapi grubunda gözlenen advers olayların sıklığı aşağıda **Tablo 7**’de gösterilmiştir :

Tablo 7 : Advers olay sıklığı

Advers Olay	Sıklık (%)
Grip benzeri sendrom	68
Başağrısı	40
Yorgunluk	39
Miyalji	29
Lokal reaksiyonlar	29
Alopesi	22
Kilo kaybı (> 10%)	19
Psikiyatrik olaylar*	20
Abdominal ağrı	15
Hematolojik olaylar	
Lökopeni (< 3.000/mm ³)	42
Nötropeni (< 1.500/mm ³)	22
Trombositopeni (< 75.000/mm ³)	12

* Depresyon, duyu durum değişikliği ve irritabiliteyi içerir.

Bu çalışmada, en sık bildirilen advers reaksiyonlar grip benzeri sendrom, başağrısı, yorgunluk, miyalji ve uygulama yerinde lokal reaksiyonlardır. Bu semptomların genellikle tedavinin ilk ayında ortaya çıktığı ve tedavi sırasında gerilediği bildirilmiştir. Pegile interferon alfa-2b kaynaklı nötropeni ve trombositopeni hafif şiddette ve nadiren görülse de enfeksiyon ve kanama komplikasyonlarını artırmıştır. Kombinasyon grubundaki advers olay sıklığı monoterapi grubu ile benzer bulunmuştur.

Güvenlilik ve tolerabilite açısından, PegIntron monoterapisinin uygulandığı bir başka çok merkezli, randomize, açık çalışmada, advers olay sıklığı peginterferon alfa-2b grubunda % 95 (110/115) ve standart interferon alfa-2b grubunda % 96 (110/115) olarak saptanmış olup; 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). En sık görülen advers olaylar grip benzeri semptomlar, ateş, bulantı ve başağrısıdır. Enjeksiyon yerinde kızarıklık peginterferon alfa-2b grubunda biraz daha sık görülmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. Advers olaylar hafif veya orta şiddette olup, doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılması ile gerilemiştir. Çalışma süresince, ölüm görülmemiş, ciddi advers olaylar peginterferon alfa-2b grubunda bir (< 1%), ve standart interferon alfa-2b grubunda da dört (3%) olmak üzere toplam 5 hastada gözlenmiştir. Pegile interferon alfa-2b grubundaki hastaların % 12' sinde (14/115) ve standart interferon alfa-2b grubundaki hastaların da % 9'unda (10/115) doz indirimi yapılmış (p=0,38); tedaviyi sonlandırma sırasıyla hastaların % 0 ve % 2'sinde gerekmiştir (p=0,49).

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

4.9. Doz aşımı

Klinik çalışmalarda, reçete edilen dozun iki katını aşmayan dozların kaza ile verildiği vakalar rapor edilmiştir. Ciddi reaksiyonlarla karşılaşmamıştır. PegIntron uygulamasına devam edildiğinde istenmeyen etkiler ortadan kalkmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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 daldondur.

İnterferon alfa-2b

In vitro ve *in vivo* çalışmalar PegIntron'un biyolojik aktivitesinin interferon alfa-2b kısmından geldiğini göstermektedir.

İnterferonlar hücrel aktivilerini, hücre yüzeyindeki özgün membran reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Diğer interferonlar ile yapılan çalışmalar türlere göre etkinin değiştiğini 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 kompleks bir hücre içi olaylar dizisini başlatır. Bu sürecin, en azından kısmen, virüs enfeksiyonlu hücrelerde virüs replikasyonunun inhibisyonu, hücre proliferasyonunun baskılanması, makrofajların fagositik aktivitesinin artırılması ve lenfositlerin hedef hücrelerine karşı spesifik sitotoksitesinin yükseltilmesi gibi immünomodülatuar 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 *in vivo* ve *in vitro* olarak viral replikasyonu inhibe eder. Rekombinant interferon alfa-2b'nin antiviral etki mekanizması bilinmemekle birlikte konak hücre metabolizmasını değiştirdiği düşünülmektedir. Bu etki ile viral replikasyon inhibe olur ya da replikasyon gerçekleştiği takdirde hücre içindeki pirojen viriyonlar konak hücreden ayrılamaz.

PegIntron

PegIntron'un farmakodinamik özellikleri sağlıklı gönüllülerde artan tek doz uygulanan çalışmada vücut sıcaklığında serum neopterin ve 2'5'-oligoadenilat sentetaz (2'5'-OAS) gibi proteinlerin konsantrasyonlarındaki ve aynı zamanda lökosit ve nötrofil sayısındaki değişiklikler incelenerek değerlendirilmiştir. PegIntron uygulanan bireylerin vücut sıcaklığında doza bağlı hafif yükselmeler görülmüştür. PegIntronun 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 ilişkilidir.

PegIntron klinik çalışmalar-naiv hastalar

PegIntron ile biri PegIntron monoterapisi diğeri ise PegIntron ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile olmak üzere iki pivotal çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalara alınan uygun hastalar; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini (> 30 IU/ml) ile doğrulanmış kronik hepatit C hastaları ve kronik hepatit için başka bir neden olmaksızın karaciğer biyopsisi ile histolojik olarak kronik hepatit teşhisi konan ve anormal serum ALT değerleri olan hastalardır.

PegIntron monoterapi çalışmasında 916 naiv 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 interferon alfa-2b 3 MIU (milyon internasyonal ünite) almışlardır. Bu çalışma, PegIntron'un interferon alfa-2b'den üstün olduğunu göstermiştir (**Tablo 8**).

PegIntron+ribavirin kombinasyon tedavisinin araştırıldığı ve 1,530 naiv 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, özellikle genotip 1 ile enfekte olan hastalarda belirgin derecede daha etkili bulunmuştur (**Tablo 9**). Devamlı yanıt, tedavinin bitiminden sonraki 6 ay süresince devam eden cevap oranları esas alınarak değerlendirilmiştir.

HCV genotipi ve başlangıçtaki viral yük cevap oranını etkileyen prognostik faktörlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada, cevap oranının PegIntron veya interferon alfa-2b ile birlikte uygulanan ribavirin dozuna da bağlı 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 daha yüksek cevap gelişmiştir (**Tablo 9**). >13,2 mg/kg dozda ribavirin kullanan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yanıt elde edilmiştir.

Tablo 8

Tablo 8- Devam eden virolojik yanıt (HCV negatif hastaların %'si)							
	PegIntron monoterapisi				PegIntron + ribavirin		
Tedavi rejimi	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Hasta sayısı	304	297	315	303	511	514	505
Tedavi sonunda yanıt	% 49	% 41	% 33	% 24	% 65	% 56	% 54
Kalıcı yanıt	% 23*	%25	% 18	% 12	% 54**	% 47	% 47

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<0.001 P 1.5'e karşılık I

** p = 0.0413 P 1.5/R'ye karşılık I/R

Tablo 9

Tablo 9- PegIntron + ribavirin ile kalıcı yanıt oranları				
(ribavirin dozu, genotip ve viral yük)				
HCV Genotipi	Ribavirin dozu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tüm genotipler	Hepsi	%54	%47	%47
	≤10,6	%50	%41	%27
	>10,6	%61	%48	%47
Genotip 1	Hepsi	%42	%34	%33
	≤10,6	%38	%25	%20
	>10,6	%48	%34	%34
Genotip 1 ≤ 600.000 IU/ml	Hepsi	%73	%51	%45
	≤10,6	%74	%25	%33
	>10,6	%71	%52	%45
Genotip 1 > 600.000 IU/ml	Hepsi	%30	%27	%29
	≤10,6	%27	%25	%17
	>10,6	%37	%27	%29
Genotip 2/3	Hepsi	%82	%80	%79
	≤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 göre 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 800 mg-1400 mg ribavirin verilmiştir. Vücut ağırlığına göre 105 kg'ın üzerinde olan 3 hastaya 1400 mg dozda ribavirin verilmiştir (**Tablo 10**). Hastaların % 24'ünde köprüleşme fibrozisi veya siroz mevcuttur. (Knodell 3/4).

Tablo 10- Tedavinin sonunda virolojik yanıt,kalıcı virolojik yanıt, HCV genotip ve viral yük ile nüks*

	PegIntron haftada bir kez 1,5 mikrogram/kg + Rebetol 800 -1400 mg/gün		
	Tedavi sonu yanıtı	Devam eden virolojik Yanıt	Nüks
Tüm hastalar	% 94 (211/224)	% 81 (182/224)	% 12 (27/224)
HCV 2	% 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)
HCV 3	% 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 hastalar ve 24. takip haftasında verileri eksik olan hastalar tedaviye devam eden yanıt vermiş olarak değerlendirilmiştir. 12. takip haftasında ve sonrasında verileri eksik olan hastalar, 24. takip haftasında tedaviye yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir.

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

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, genotip 1 ve düşük viral yükü olan (< 600000 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 seviyelerdedir. 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). Sınırlı tarihsel veriler, 48 haftalık tedavinin devam eden yanıt oranının daha yüksek (11/11) ve daha düşük bir relaps riskiyle (24 haftalık tedavide 7/96'ya karşılık 0/11) bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Devam eden virolojik yanıtın öngörülmesi- Naiv hastalar

2 log viral yük azalışı veya tespit edilemeyen HCV RNA düzeyleri olarak tanımlanan 12. haftadaki virolojik yanıtın devam eden yanıt için bir öngörü kriteri olduğu gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11- 12. haftadaki viral yanıt ve genotip ile devam eden yanıtın öngörülmesi*				
Tedavi	Genotip	12. haftadaki viral yanıt	Kalıcı yanıt	Negatif öngörü değeri
PegIntron + ribavirin (> 10,6mg/kg) 48 hafta tedavi	1	Evet % 75 (82/110)	% 71 (58/82)	---
		Hayır % 25 (28/110)	% 0 (0/28)	% 100
PegIntron + ribavirin 800-1400 mg 24 hafta tedavi	2 ve 3	Evet % 99 (213/215)	% 83 (177/213)	---
		Hayır % 1 (2/215)	% 50 (1/2)	% 50

* 12 haftalık verileri mevcut olan hastaları göstermektedir.

PegIntron monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda devam eden 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 12**'de gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), aynı zamanda HCV/HIV koenfekte naiv, erişkin 412 kronik hepatit C hastasında gerçekleştirilmiş, çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, 48 hafta boyunca PegIntron (haftada 1.5 µg/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 HCV/HIV koenfekte naiv, erişkin 95 kronik hepatit C hastasının katıldığı, randomize, tek-merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar; PegIntron (vücut

ağırlığına göre haftada 100 veya 150 µg) 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.

Tablo 12

Tablo 12- HCV/ HIV ile koenfekte olan ve PegIntron ile kombine olarak ribavirin kullanılmasıyla tedavi edilen hastalarda genotipe göre, devam eden virolojik yanıt						
	Çalışma 1¹			Çalışma 2²		
	PegIntron (haftada 1.5 µg/kg/ + ribavirin (800 mg)	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p değeri ^a	PegIntron (haftada 100 veya 150 ^c µg) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	p değeri ^b
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 internasyonal ünite; TIW = haftada 3 defa.

a: Cochran-Mantel Haenszel Ki-kare testiyle.

b: ki-kare testiyle.

c: Vücut ağırlığı < 75 kg olan denekler haftada 100 µg; ≥ 75 kg olan denekler haftada 150 µg 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.

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

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

Histolojik yanıt

Çalışma 1'de, tedavi öncesinde ve sonrasında karaciğer biyopsisi sonuçları 210/412 (%51) hastada değerlendirildiğinde; PegIntron ile kombine olarak ribavirin kullanılmasıyla tedavi edilen hastalardaki hem Metavir hem Ishak skorunun azaldığı görülmüştür. Bu azalmalar; tedaviye yanıt alınan hastalarda istatistik anlama sahip (Metavirde 0.3, Ishak skorunda 1.2 azalma) ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda stabildir stable (Metavirde 0.1, Ishak skorunda 0.2 azalma). Aktivite açısından, devam

eden yanıt alınan hastaların üçte bir kadarında düzelme kaydedilmiş, hiçbirinde kötüleşme görülmemiştir. Bu çalışmada, fibroz bakımından hiçbir düzelme gözlenmemiştir. Steatoz, HCV Genotip 3 ile enfekte hastalarda anlamlı şekilde düzelmiştir.

Önceki tedavilerine yanıtı olmayan 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 olunan 1,336 hasta, haftada bir kez 1.5 mikrogram/kg Peginterferon alfa-2b ve kiloya göre ayarlanmış dozda ribavirin kombinasyonu kullanılarak tekrar tedavi edilmiştir. Daha önceki tedavinin yanıtı olmayan (en az 12 hafta devam eden tedavinin sonunda HCV-RNA pozitif bulunması), nüks ya da tedaviye yanıt alınmaması olarak tanımlanmıştır.

12 haftalık tedavi tamamlandığında HCV-RNA negatif bulunan hastalar, tedaviye 48 hafta süreyle devam etmiş ve tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Tedavinin sona ermesini takiben 24. haftada HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, tedaviye yanıt alınması olarak tanımlanmıştır (**Tablo 13**).

Tablo 13

Tablo 13 - Önceki Yanıtı Olmayan Tedavilerin Tekrar Tedavisinde Yanıt Oranları

	interferon alfa-2b/Ribavirin		peginterferon alfa-2b/Ribavirin	
	Kalıcı virolojik yanıt % (n)	%99 CI	Kalıcı virolojik yanıt % (n)	%99 CI
Toplam	25 (255/1,030)	21, 28	16 (48/299)	11, 22
Önceki Yanıt				
Nüks	45 (95/213)	36, 53	36 (40/112)	24, 47
Genotip 1/4	34 (52/154)	24, 44	29 (24/83)	16, 42
Genotip 2/3	73 (41/56)	58, 89	55 (16/29)	-
Yanıtı Olmayan	17 (117/673)	14, 21	4 (7/172)	0, 8
Genotip 1/4	13 (75/592)	9, 16	4 (6/160)	0, 8
Genotip 2/3	51 (40/78)	37, 66	10 (1/10)	-
Genotip				
1	17 (138/825)	13, 20	12 (28/243)	6, 17
2/3	62 (103/166)	52, 72	44 (17/39)	23, 64
4	31 (10/32)	10, 52	20 (3/15)	-
METAVIR Fibroz puanı				
F2	32 (92/289)	25, 39	23 (15/66)	9, 36
F3	27 (86/323)	20, 33	17 (16/92)	7, 28
F4	19 (77/416)	14, 23	12 (17/141)	5, 19
Başlangıçtaki Viral Yük				

YVY(Yüksek viral yük) (≥600,000 IU/ml)	++	16, 25	9 (17/192)	4, 14
<u>DUY (Düşük viral yük)</u> <u>(<600,000 IU/ml)</u>	<u>31 (127/406)</u>	<u>25, 37</u>	<u>29 (30/105)</u>	<u>17, 40</u>

Yanıt alınamaması: Serum/plazma HCV-RNA düzeylerinin en az 12 hafta devam eden tedaviden sonra pozitif olması. Serum HCV-RNA düzeyi, bir merkez laboratuvarı tarafından, ölçüm alt sınırı bu araştırmaya göre belirlenen, kalitatif bir polimeraz zincir reaksiyonu testiyle ölçülür.

12 haftalık tedavinin sonunda hastalardan yaklaşık %37'sinde, ölçüm alt sınırı bu araştırmaya göre belirlenmiş (125 IU/ml) olan bir testle, plazma HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Bu alt-gruptaki devam eden virolojik yanıt oranının %57 (282/4999 olduğu hesaplanmıştır. Daha önceki non-pegile interferon veya pegile interferon tedavine yanıt alınamayan ve tekrarlanan 12 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA negatif bulunan hastalardaki devam eden viral yanıt oranları, sırasıyla %59 ve %47 olmuştur. Virüs yükü > 2 log azalan, ancak 12. haftalık tedavi sonunda HCV-RNA pozitif bulunan hastalarda hesaplanan kalıcı virolojik yanıt yaklaşık %6 bulunmuştur.

Daha önceki pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastaların yanıt verme olasılığı, daha önceki non-pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastalardan daha düşük (%17'ye karşılık %4) bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

PegIntron, interferon alfa-2b'nin polietilen glikol ile modifiye (pegile) edilmiş, özellikleri iyi tanımlanmış bir türevidir ve baskın olarak monopegile türlerden oluşmaktadır. PegIntron'un plazma yarılanma ömrü non-pegile interferon alfa-2b ile karşılaştırıldığında uzamıştır. 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.

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

PegIntron C_{maks} ve (EAA) ölçümleri doza bağlı biçimde artış gösterir. Ortalama görünür dağılım hacmi 0,99 L/kg'dır.

Çoklu doz uygulamasında immünoreaktif interferonların birikimi söz konusudur. Ancak, biyolojik aktivitede bir biyolojik tayin yöntemi ile ölçüldüğünde yalnızca küçük bir artış bulunur.

PegIntron'un ortalama standart sapma (SD) eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 40 (13,3) saat ve klerensi 22,0 ml/saat·kg'dır. İnsanlarda interferonların klerensinde yer alan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulmamıştır. Bununla birlikte renal eliminasyon PegIntron'un klerensinin küçük bir bölümünden (yaklaşık % 30) sorumlu olabilir.

Böbrek fonksiyonu: 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 normal renal fonksiyonu olan hastalara göre orta dereceli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dakika) ortalama %17 ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-29 ml/dakika) ortalama %44 azalma göstermiştir. Tek doz verilerine dayanarak diyalizde olmayan, şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda klerens benzerdir. Monoterapi için PegIntron dozu orta dereceli ve şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır (Pozoloji ve Uygulama Şekli Bölümü'ne bakınız). Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalar PegIntron ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilmemelidir. (Kontrendikasyonlar Bölümü'ne bakınız).

İnterferon farmakokinetiğindeki belirgin bireyler arası farklılıklar nedeniyle şiddetli renal yetmezliği olan hastaların PegIntron tedavisi sırasında yakından izlenmesi önerilir (Pozoloji ve Uygulama Şekli Bölümü'ne bakınız)

Karaciğer fonksiyonu: 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.

18 yaşın altındaki hastalar: Bu hastalar üzerinde spesifik farmakokinetik değerlendirmeler yapılmamıştır. PegIntron, kronik hepatit C tedavisi için yalnızca 18 yaş ya da üzerindeki hastalarda endikedir.

İnterferon nötralize edici faktörler: İnterferon nötralize edici faktör tayinleri klinik araştırmada PegIntron verilen hastaların serum örnekleri üzerinde yapılmıştır. İnterferon nötralize edici faktörler interferonun antiviral aktivitesini nötralize eden antikorlardır.

0,5 mikrogram/kg PegIntron verilen hastalarda nötralize edici faktörlerin klinik insidansı % 1,1 düzeyindedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

PegIntron: Klinik araştırmalarda gözlenmeyen advers olaylar, maymunlardaki toksisite çalışmalarında görülmemiştir. Maymunların çoğunda anti-interferon antikorların belirmesi nedeniyle bu çalışmalar, dört hafta ile sınırlı olmuştu.

PegIntron ile üreme çalışmaları yapılamamıştır. Interferon alfa-2b'nin primatlarda düşük indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. PegIntron'un da bu etkiye neden olması muhtemeldir. Fertilite üzerindeki etkileri belirlenmemiştir. PegIntron genotoksik potansiyel göstermemiştir. (ilgili insan verileri için 4.6'ya bakınız). Bu ilaç ürününün bileşenlerinin insan sütüne geçip geğmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, tedavinin başlatılmasından önce, bebeklerin emzirilmelerine son verilmelidir.

Monometoksi-polietilen glikol'ün (mPEG) göreceli toksik olmayan etkileri, kemirici hayvanlar ve maymunlarda uygulanan prelinik akut ve subkronik toksisite çalışmaları, standart embriyo- fetal gelişme takibi ve in vitro mutajenisitenin incelenmesiyle ortaya konmuştur.

PegIntron artı ribavirin: PegIntron ribavirin ile kombine kullanıldığında da her iki ilacın tek başına neden olduğu yan etkilerden farklı bir etkiye yol açmamıştır. Tedaviye bağlı major değişiklik, şiddeti her iki aktif madde tek başına kullanıldığında oluşandan daha büyük olan, geri dönüşümlü, hafif ile orta dereceli anemi idi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her flakon; Susuz dibazik sodyum fosfat, Monobazik sodyum fosfat, Şeker, Polisorbitat 80 içerir.

Her flakonda sulandırıldıktan sonra, 0,5 ml'de 50 mikrogram peginterferon alfa-2b bulunur.

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

6.2. Geçimsizlikler

PEG-Intron yalnızca yanında verilen çözücü ile hazırlanmalıdır ve başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır (aynı zamanda **6.4'e** bakınız).

6.3. Raf ömrü

3 yıl

Hazırlandıktan 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

PegIntron Enjeksiyon çözeltisi hazırlamak için toz, çocukların ulaşamayacakları yerlerde, orijinal ambalajında, 2⁰ ile 8⁰C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır.

Çözelti hazırlandıktan sonra 2⁰ ile 8⁰C arasında, buzdolabında, 24 saat saklanabilir.

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 50 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

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

Schering - Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.
Maya Plaza
Yıldırım Oğuz Göker Cad.
34335 Akatlar/ İstanbul

Schering – Plough Corp. USA'nın resmi şubesidir.

8. RUHSAT NUMARASI: 113/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 24.12.2002

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 08.04.2008